

Administrative procedurer ved godkendelse af nye lægemidler

Mark A. Ainsworth^{1,2} & Sinan B. Sarac¹

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Evaluering og Biostatistik, Lægemiddelstyrelsen
2) Afdeling for Medicinske Mave-tarm-sygdomme, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V10180677

EU-samarbejdet har ændret den måde, som nye lægemidler godkendes på. Fra at have været et nationalt anliggende sker godkendelse af nye lægemidler nu om dage næsten udelukkende i et formaliseret samarbejde mellem EU-landene. Dette indebærer fordele, men giver også udfordringer. I lyset af denne udvikling og i lyset af nylige sager, hvor godkendelse af lægemidler har været diskuteret i pressen og fagtidsskrifter, er det relevant at beskrive, hvorledes lægemidler godkendes, herunder hvilke principper og procedurer der ligger til grund.

GODKENDELSE AF LÆGEMIDLER

Alle stoffer, der ønskes markedsført til »behandling eller forebyggelse af sygdomme« eller »for at stille en medicinsk diagnose« er i lovens forstand lægemidler [1] og skal opfylde krav til kvalitet, sikkerhed og effekt, før de må markedsføres (lægemidlet »godkendes« eller »registreres«) [1]. Det skal bemærkes, at loven gælder uanset arten og oprindelsen af lægemidlet (fremstillet syntetisk eller udvundet af f.eks. planter) [1]. Det er også vigtigt at pointere, at en godkendelse ikke er lig med en anbefaling, idet pris ikke indgår i den førnævnte vurdering af kvalitet, sikkerhed og effekt. Da prissætning varierer over tid og mellem lande, ville en inklusion af prisen som grundlag for godkendelse i praksis udelukke EU-samarbejde.

HVEM GODKENDER LÆGEMIDLER?

EU-Kommissionen (central procedure)

Indtil 1995 var lægemiddelgodkendelse udelukkende et nationalt anliggende. Alle nye lægemidler (og ansøgninger om ændringer af gamle) skulle godkendes i

hvert enkelt land af dette lands nationale agentur. Med etablering af den centrale godkendelsesprocedure [2] i 1995 blev det muligt at søge om godkendelse i hele EU på en gang. Firmaer, der ønsker at få godkendt et lægemiddel i hele EU, kan indsende en ansøgning til Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i Amsterdam. EMA står alene for den administrative håndtering af ansøgningen. Om end mange ansatte i EMA har en lægemiddelfaglig baggrund, deltager de ikke i selve den faglige vurdering af ansøgningerne. Denne foretages af EMA's videnskabelige komité, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), som består af to repræsentanter fra hvert EU-land (samt Island og Norge), bistået af disse repræsentanters nationale agenturer. CHMP-medlemmerne er udpeget af deres nationale agenturer, og der tilstræbes en så bred sammensætning som muligt (farmaceuter, toksikologer, kliniske farmakologer, klinikere og statistikere). I tilfælde af manglende ekspertise kan CHMP udpege yderligere medlemmer. Såvel EMA-ansatte som CHMP-medlemmer og alle eksperter, der deltager i lægemiddelgodkendelse, er underlagt regler for habilitet. EMA udpeger to af CHMP-medlemmerne (*rapporteurs*) til, bistået af deres respektive nationale agenturer, at foretage den faglige vurdering af lægemidlet. På basis af *rapporteurs'* gennemgang beslutter CHMP ved simpelt stemmeflertal, om lægemidlet skal anbefales til godkendelse i hele EU. En sådan godkendelse kan herefter kun modificeres eller tilbagekaldes af EU-Kommissionen (efter forudgående faglig bedømmelse i EMA/CHMP). De enkelte medlemslande kan ikke på egen hånd ændre eller tilbagekalde godkendelsen, men skal sende et sådant ønske videre til EMA/CHMP.

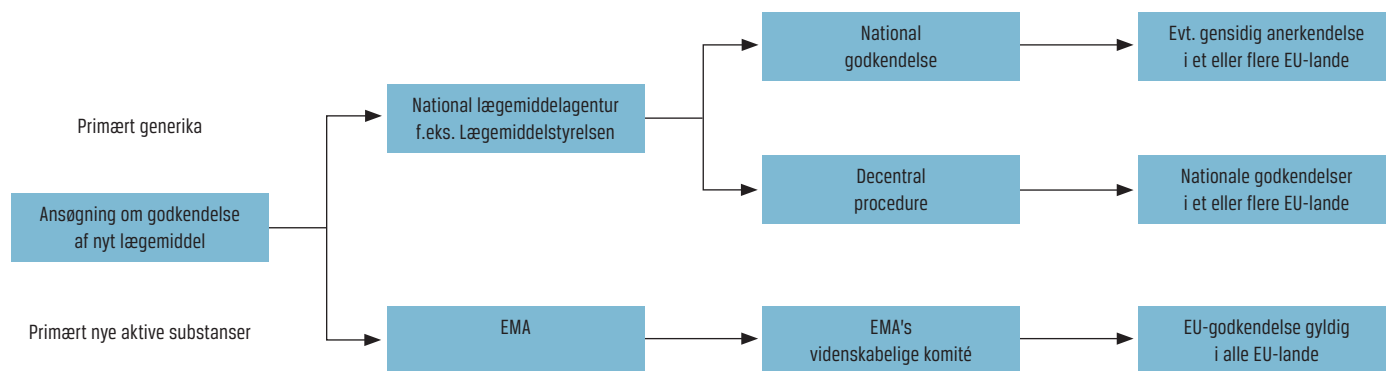
Som det fremgår, afgiver medlemslandene suveræniteten i denne procedure, men til gengæld sikres harmonisering gennem en grundig vurdering med inddragelse af ekspertise fra hele EU. Hertil kommer, at tidligere tiders gentagne vurderinger i hvert enkelt land overflødiggøres. Proceduren er obligatorisk for alle nye lægemidler, der fremstilles bioteknologisk, eller som bruges til behandling af cancersygdomme, aids, diabetes og neurodegenerative sygdomme samt for lægemidler til sjældne sygdomme. Proceduren er også tilgængelig for andre lægemidler, hvis der er tale om nye aktive substanser. Da en ansøgning gennem EMA/CHMP kan

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Godkendelse af lægemidler var tidligere et nationalt anliggende.
- ▶ Nu godkendes nye lægemidler (med nye aktive substanser) næsten udelukkende gennem EU-samarbejdet (EMA).
- ▶ Gennem samarbejdet sikres alle patienterne hurtigere tilgængelighed til nye lægemidler.


FIGUR 1

Administrative forløb ved de forskellige procedurer for godkendelse af nye lægemidler i EU.



EMA = Det Europæiske Lægemiddelagentur.

give adgang til hele EU-markedet, er proceduren blevet den foretrukne for mange lægemiddelfirmaer. Således er næsten alle nye lægemidler med nye aktive substanser godkendt gennem denne procedure. Firmaerne betaler gebyr for at søge EU-godkendelse af et lægemiddel og skal ligeledes betale gebyr for at opretholde en eventuel godkendelse. Gebyret betales til EMA og skal dække EMA's administrative omkostninger samt *rapporteurs'* udgifter til vurdering (i praksis ydes refusion til *rapporteurs'* respektive nationale agenturer). Udpegning af *rapporteurs'* foretages af EMA under hensyntagen til tilgængelig ekspertise og erfaring, og firmaer kan ikke »shoppe« efter agenturer, som, de mener, vil være dem venligst stemt.

Nationale agenturer i EU

Nationale godkendelsesprocedurer findes fortsat, men de kan kun bruges for lægemidler, der ikke er bioteknologisk fremstillet, dvs. kun for kemisk syntetiserede lægemidler. En national godkendelse kan gennem hhv. gensidig anerkendelse (MRP) [3] og decentral godkendelse (DCP) genanvendes i andre EU-lande. Grundprincippet i begge disse procedurer er, at såfremt et lægemiddel er godkendt i et medlemsland (*reference member state*, (RMS)), burde det som udgangspunkt kunne godkendes i alle andre EU-lande (*concerned member states* (CMS)), idet principperne for godkendelse af lægemidler er harmoniseret i EU. MRP og DCP bruges næsten kun til ansøgning om godkendelse af generiske lægemidler. MRP/DCP-procedurens fordele er den lave omkostning og undgåelse af gentagne vurderinger af den samme ansøgning. Ulempen er, at der kan opstå forskelle i produktresuméet og dermed også indlægssedlen, idet der ofte er mange forskellige generika, som er godkendt af forskellige nationale agenturer med forskellige tidlige holdninger. Hvis divergen-

sen mellem de forskellige generika er så alvorlig, at den bringer patientsikkerheden i fare, kan et eller flere medlemslande anmode om en »tvangsharmonisering« gennem en voldgift (*referral*) i EMA/CHMP.

MRP/DCP er helt afhængig af, at RMS udfører en grundig initialvurdering, men ofte vil CMS alligevel udføre en selvstændig vurdering i et vist omfang, således at der til trods for intentionerne kommer et element af dobbeltarbejde. Gebyrerne for ansøgningen betales direkte fra firmaet til de involverede agenturer. Da mange nationale agenturer (inklusive Lægemiddelstyrelsen) er gebyrfinansierede, har der i den offentlige debat været rejst mistanke om, at de nationale agenturer kunne være fristet til at lade behovet for indtægter påvirke vurderingen for på den måde at opnå en rolle som RMS (med tilhørende større indtægt). Ud over at et sådant hensyn ikke er foreneligt med myndighedsrollen, holdes det i praksis i skak af de øvrige CMS, der som anført overvåger kvaliteten af RMS-vurdering og om nødvendigt henviser til en *referral*, hvis de mener, at godkendelsen ikke skulle være givet. En *referral* blokerer for al markedsføring, tager lang tid og kan føre til, at markedsføringstilladelsen bliver annulleret i alle EU-lande. Ansøger har derfor ingen interesse i at vælge en RMS, som laver en fagligt dårlig vurdering.

Nationale agenturer uden for EU

EMA og Lægemiddelstyrelsen samarbejder med andre nationale agenturer uden for EU (f.eks. Food and Drug Administration i USA og Health Canada) mhp. harmonisering af krav til nye lægemidler, men der er dog ikke tale om gensidig anerkendelse af lægemiddelgodkendelser. Det betyder, at selv om et lægemiddel er godkendt i USA, skal der foreligge en selvstændig europæisk, national eller central, godkendelse, inden det kan markedsføres i EU og omvendt.

KONKLUSION

Godkendelse af nye lægemidler, især nye aktive substanser, sker på et fælles europæiske niveau (Figur 1). Samarbejdet har ført til en styrkelse og en harmonisering af de administrative procedurer for godkendelse af lægemidler i EU.

SUMMARY

Mark A. Ainsworth & Sinan B. Sarac:

Approval of new medicinal products – administrative procedures

Ugeskr Læger 2019;181: V10180677

In this review, we discuss the approval of new medicinal products in Europe, which in particular for products with a new active substance is increasingly being approved through formalised collaboration between the member states of the European Union. The collaboration has resulted in a strengthening and harmonisation of the administrative procedures leading to approval of new medicinal products.

KORRESPONDANCE: Mark A. Ainsworth.

E-mail: mark.ainsworth@dadlnet.dk

ANTAGET: 26. marts 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20 maj 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Lov om lægemidler. <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2018/99>
2. European Medicines Agency. Centralised authorisation procedure. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47
3. Authorisation procedures - National authorisation procedures. https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-national_da