



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Från labb till patient: ett läkemedels resa godkänt av EMA

An agency of the European Union



Från labb till patient: ett läkemedels resa godkänt av EMA



Detta häfte tar upp humanläkemedel som har godkänts via EMA genom EU:s [centraliserade förfarande](#). Det tar inte upp läkemedel som har godkänts genom nationella förfaranden (t.ex. det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande) av nationella läkemedelsmyndigheter i EU:s medlemsstater.

01

Forskning och utveckling

Vem utför den inledande läkemedelsforskningen?

Läkemedels- och bioteknikföretag, liksom läkare och forskare, undersöker varje år tiotusentals substanser avseende deras potential som sjukdomsbehandling. Bara ett fåtal kommer någonsin att visa sig tillräckligt lovande för att testas på patienter, och bara en liten del av dessa får tillräckligt goda studieresultat för att nå marknaden.

Den inledande läkemedelsforskningen utförs vanligen av läkemedels- och bioteknikföretag – vissa stora företag tar fram många olika läkemedel, medan små företag kanske bara forskar om ett eller två läkemedel.

Också enskilda läkare och forskare utför forskningsarbete, och kan gå ihop för att antingen forska om nya läkemedel eller nya användningar av gamla läkemedel.



Visste du?

Utvecklare av innovativa behandlingar kan diskutera sina läkemedels vetenskapliga och rättsliga aspekter, liksom deras regleringsaspekter, tidigt i utvecklingen med EMA genom [arbetsgruppen för innovation](#).

Under [2018](#) kom 9 av 22 sådana begäranden om tidiga diskussioner från universitets- eller forskarrelaterade grupper.

Varje år undersöker dessa forskare, antingen i offentliga institutioner eller i privata företag, ett stort antal substansers potential som läkemedel. Bara en liten andel av de undersökta föreningarna kommer dock någonsin att visa sig tillräckligt lovande för att övergå till vidare utveckling.

Hur testas potentiella nya läkemedel?

Potentiella nya läkemedel testas först i laboratoriet och sedan på frivilliga försökspersoner, i studier som kallas [kliniska prövningar](#). Dessa tester ökar förståelsen av hur läkemedlen verkar och förbättrar utvärderingen av deras nytta och biverkningar.

Läkemedelsutvecklare som önskar utföra kliniska prövningar i EU ska skicka in sina ansökningar till de nationella behöriga myndigheterna i de länder där de vill utföra prövningarna.

EMA deltar inte i godkännandet av kliniska prövningar i EU, då detta är de nationella behöriga myndigheternas ansvar.

I samarbete med EU:s medlemsstater spelar EMA dock en väsentlig roll när det gäller att kontrollera att läkemedelsutvecklarna följer EU-normer och internationella normer. Oavsett om de utför studierna inom eller utanför EU måste utvecklarna följa strikta regler när de utför studier till stöd för ett läkemedels godkännande för försäljning inom EU. Dessa regler, som kallas [god klinisk sed](#), är tillämpliga på det

sätt som utvecklarna utformar studierna på, hur de registrerar resultaten och hur de rapporterar dessa resultat. Dessa regler har inrättats för att tillse att studierna är vetenskapligt underbyggda och att de har utförts på ett etiskt sätt.

Kan EMA påverka vilka läkemedel som ska tas fram?

EMA kan inte förmå något företag att forska om särskilda läkemedel mot en särskild sjukdom. EMA offentliggör dock områden med behov av nya läkemedel, för att uppmuntra berörda parter att forska om dessa.

EMA kan varken sponsra läkemedel eller finansiera forskningsstudier om ett visst läkemedel, eller tvinga företagen att forska om särskilda läkemedel eller behandlingar för en särskild sjukdom. I egenskap av läkemedelsmyndighet måste EMA hålla sig neutral och sakna finansiella intressen och andra intressen i läkemedel som är under utveckling.

EMA kan dock offentliggöra områden med behov av nya läkemedel – t.ex. nya antibiotika – för att uppmuntra berörda parter att forska om dessa, vilket EMA också gör. EU:s lagar innehåller dessutom åtgärder för att uppmuntra företagen att ta fram [läkemedel mot sällsynta sjukdomar](#). I dessa ingår t.ex. avgiftsnedsättningar vid erhållandet av vetenskaplig rådgivning från EMA.

I EU:s lagstiftning ingår även ett system av skyldigheter, belöningar och stimulansåtgärder för att uppmuntra tillverkarna att utforska och ta fram [läkemedel för barn](#).

02

Vetenskaplig rådgivning



Vad är vetenskaplig rådgivning?

För att ett läkemedel ska godkännas måste läkemedelsutvecklarna visa att det är effektivt, säkert och håller god kvalitet.

Under utvecklingen av ett läkemedel kan en utvecklare ansöka om vägledning och styrning från EMA avseende de bästa metoderna och studieutformningarna för att ta fram tillförlitlig information om hur väl ett läkemedel fungerar och hur säkert det är. Detta kallas vetenskaplig rådgivning.

När utvecklaren sedan ansöker om godkännande för försäljning skickar hen in alla framtagna data om läkemedlet till EMA. Myndigheten bedömer denna information och avgör om läkemedlet är säkert och fördelaktigt för patienterna.

Vetenskaplig rådgivning

- ▶ är inte en förhandsbedömning av ett läkemedels nytta och risker
- ▶ garanterar inte att ett läkemedel kommer att få godkännande för försäljning

Varför tillhandahåller EMA vetenskaplig rådgivning?

EMA tillhandahåller vetenskaplig rådgivning för att stödja en skyndsam och välgrundad utveckling av högkvalitativa, effektiva och säkra läkemedel, till fördel för patienterna.

EMA tillhandahåller vetenskaplig rådgivning av följande skäl:

- ▶ Bättre utformade studier är mer benägna att skapa tillförlitliga och fullständiga data som visar om ett läkemedel fungerar och är säkert. Ju snabbare det kan visas att ett nytt läkemedel fungerar och är säkert, desto snabbare kan patienter få tillgång till det.
- ▶ Tillhandahållandet av rådgivning innebär att patienterna inte går miste om fördelaktiga läkemedel bara för att dåligt utformade prövningar inte lyckades visa att läkemedlet fungerar och är säkert.



Visste du?

Two of three development programs submitted for scientific advice were considered not suitable for a future assessment of the drug's benefits and risks, according to an analysis in 2015. After scientific advice, 63 percent of these programs were modified to a better way of assessing the drug's effect or a more suitable comparison drug.

- ▶ Bättre studieutformningar gör att patienterna inte behöver delta i studier som inte ger användbara data.
- ▶ En effektivare utveckling innebär att de begränsade vetenskapliga resurserna används på bästa sätt till patienternas fördel.

Vetenskaplig rådgivning är av särskild nytta för läkemedelsutvecklare som kan ha begränsad kunskap om läkemedelsreglering, såsom forskargrupper eller mikroföretag samt små och medelstora företag (SMF). Vetenskaplig rådgivning är också relevant för innovativa terapier där vetenskapliga riktlinjer ännu inte tagits fram eller är begränsade.



Did you know?

För läkemedel avsedda för sjukdomar som saknar tillfredsställande behandlingar och som har uppvisat lovande inledande resultat tillhandahåller EMA extra regleringsstöd, såsom vetenskaplig rådgivning vid viktiga utvecklingsresultat, genom ett initiativ som kallas [PRIME](#) (prioriterade läkemedel).

Varför är det läkemedelsmyndigheterna som ger vetenskaplig rådgivning?

Läkemedelsmyndigheterna har en unik kunskap och erfarenhet av hur läkemedel bör utvecklas som har erhållits genom mångårig bedömning av läkemedel. Det är deras skyldighet att dela med sig av denna kunskap och främja en effektivare läkemedelsutveckling till fördel för patienterna.

Tillhandahåller EMA rådgivning på andra sätt?

Ja. EMA tar fram vetenskapliga riktlinjer för att råda läkemedelsutvecklarna om hur de bäst kan studera sina läkemedel. Av förklarliga skäl måste dessa dock avse allmänna situationer och täcker inte innovativa metoder som avviker från standard medan de tas fram. Vetenskaplig rådgivning kompletterar och bygger därför på befintliga riktlinjer, men är anpassad för specifika fall, och kan senare användas för att uppdatera eller ta fram nya riktlinjer.

Riktlinjer innehåller allmän rådgivning om de bästa metoderna och studieutformningarna som bör används vid utveckling av vissa typer av läkemedel, såsom vacciner eller antibiotika, eller läkemedel för vissa sjukdomar såsom cancer. Riktlinjerna avser dock bara allmänna situationer och kan inte täcka nya och innovativa metoder som införs. Det tar dessutom tid att ta fram dem.

På begäran ges därför specifik vetenskaplig rådgivning för utvecklingen av enskilda läkemedel, för att komplettera riktlinjerna. Den tillhandahållna rådgivningen bygger på befintliga riktlinjer, men är anpassad för det specifika läkemedlet och den grupp patienter som ska behandlas.

Framtagningen och uppdateringen av riktlinjer innefattar i sin tur kunskap och erfarenhet som erhållits genom vetenskaplig rådgivning och erfarenhet av bedömningen av läkemedel, särskilt av innovativa läkemedel. När man till exempel rekommenderar ett helt nytt effektmått i flera olika aktuella ansökningar om vetenskaplig rådgivning, ändras de relevanta riktlinjerna till att innehålla en hänvisning till det nya effektmåttet. Kunskap som har erhållits under den vetenskapliga rådgivningen delas på detta vis med den vidare forskarvärlden.

Hur betalar man för vetenskaplig rådgivning?

Sökanden betalar en administrativ avgift för vetenskaplig rådgivning. EMA:s tillhandahållande av vetenskaplig rådgivning är ett krav enligt EU:s lagstiftning, som också fastställer de administrativa avgifter som ska åläggas sökanden.

Nedsättningar gäller för vissa typer av läkemedel och sökande: det finns en avgiftsnedsättning på 75 procent för läkemedel för sällsynta sjukdomar, s.k. säräkemedel, medan mikroföretag samt små och medelstora företag (SMF) har en avgiftsnedsättning på 90 procent.



Visste du?

Under 2018 tillhandahölls en tredjedel av de 634 genomförda vetenskapliga råden till SMF, och en fjärdedel gällde säräkemedel. Tack vare avgiftsnedsättningarna kan SMF, som är ursprunget till ett stort antal innovativa läkemedel, få tillgång till vetenskaplig rådgivning under sin läkemedelsutveckling.

Vad händer under den vetenskapliga rådgivningen?

Under den vetenskapliga rådgivningen svarar experter på specifika vetenskapliga frågor om utvecklingen av ett särskilt läkemedel.

Läkemedlets utvecklare lägger fram sin plan för hur läkemedlet ska utvecklas och identifierar frågor och möjliga lösningar. EMA lägger därefter fram sina råd om utvecklarens förslag. Under den vetenskapliga rådgivningen utvärderar inte EMA resultaten av studierna och drar inga slutsatser om huruvida läkemedlets nytta överväger riskerna eller inte.

Frågor under den vetenskapliga rådgivningen kan gälla:

- ▶ kvalitetsaspekter (tillverkning, kemiska, farmaceutiska och biologiska tester av läkemedlet),
- ▶ icke-kliniska aspekter (toxikologiska och farmakologiska tester som utformats för att visa på läkemedlets aktivitet i laboratoriet),
- ▶ kliniska aspekter (studiers lämplighet för patienter eller friska frivilliga, val av effektmått, dvs. det bästa sättet att mäta effekter i en studie, aktiviteter efter godkännande för försäljning inräknat riskhanteringsplaner),
- ▶ metodologiska frågor (statistiska tester som kan användas, dataanalys, modeller och simulering).

Exempel på frågor som tas upp vid vetenskaplig rådgivning är:

- ▶ Är de patienter som ska ingå i en studie tillräckligt representativa för den population som läkemedlet är avsett för?
- ▶ Är de planerade åtgärderna för att bedöma ett läkemedels nytta giltiga och relevanta?
- ▶ Är den föreslagna planen för att analysera resultaten lämplig?
- ▶ Pågår studien tillräckligt länge och innefattar den tillräckligt många patienter för att ge de data som krävs för att bedöma nytta-riskförhållandet?
- ▶ Jämförs läkemedlet med ett lämpligt alternativ?
- ▶ Är planerna för övervakning av produktens långsiktiga säkerhet korrekt utformade?

Vem arbetar med vetenskaplig rådgivning?

Dussintals experter från många olika discipliner arbetar med att svara på de ställda frågorna.

Vid EMA ansvarar kommittén för humanläkemedel (CHMP) för bedömningen av ansökningar om godkännande för försäljning. I EMA:s arbete ingår dessutom att stödja forskning och utveckling genom att tillhandahålla vetenskaplig rådgivning. Denna uppgift överförs av CHMP till EMA:s arbetsgrupp för vetenskaplig rådgivning (SAWP). Svaren på utvecklarens frågor utarbetas av SAWP, och den slutliga rådgivningen antas och utfärdas därefter formellt av CHMP.

SAWP har upp till 36 ledamöter som är experter från läkemedelsmyndigheter inom hela EU, liksom från forskarvärlden och EMA:s kommittéer för särläkemedel, avancerade terapier, läkemedel för barn samt säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Omkring en femtedel av dess ledamöter är också ledamöter i CHMP. Under den senare bedömningen av ansökan om godkännande för försäljning gör denna överlappning att CHMP kan använda den mer långsiktiga kunskap och expertis som har insamlats om ett läkemedel under vetenskaplig rådgivning.

SAWP-ledamöternas kompetensområden omfattar icke-klinisk säkerhet, farmakokinetik, metodik och statistik, gen- och cellterapi samt de terapeutiska områden där vetenskaplig rådgivning ofta efterfrågas, såsom kardiologi, onkologi, diabetes, neurodegenerativa störningar och infektionssjukdomar.

Deltar patienter i vetenskaplig rådgivning?

Patienter deltar ofta i vetenskaplig rådgivning. De inbjuds att dela med sig av sitt perspektiv från den praktiska verkligheten och sin erfarenhet av ett särskilt läkemedel inom deras sjukdomsområde.

Detta kan hjälpa läkemedelsutvecklare och läkemedelsmyndigheter att bättre förstå vad som fungerar för denna patientgrupp och vad de anser är viktigt.

Andra externa experter kan också rådfrågas, vilket ytterligare breddar det urval av experter som SAWP kan anlita.



Visste du?

Under 2018 ingick patienter i vart femte förfarande för vetenskaplig rådgivning, och SAWP-ledamöterna fann att patienter gav ett mervärde till vetenskaplig rådgivning i nästan samtliga fall (cirka 90 procent). I ungefär vart fjärde fall rekommenderade man vid den vetenskapliga rådgivningen att utvecklingsplanen modifieras så att den speglar patientråden.

Påverkas EMA:s läkemedelsbedömning av att myndigheten ger vetenskaplig rådgivning?

Vetenskaplig rådgivning och bedömningen av ett läkemedels nytta och risker är fundamentalt olika: vid vetenskaplig rådgivning granskar man hur ett läkemedel bör studeras för att ge kraftfulla belägg, medan man vid bedömningen under godkännandet för försäljning granskar de faktiska beläggen från studierna för att avgöra om läkemedlets nytta överväger riskerna, oavsett eventuellt tidigare givna råd.

De frågor som ställs vid vetenskaplig rådgivning och de som tas upp vid bedömningen av ett läkemedel är fundamentalt olika: den vetenskapliga rådgivningen tar upp frågor som berör det bästa sättet att testa och studera ett läkemedel. Vid bedömningen av ett läkemedel granskar CHMP däremot resultaten av dessa studier, och bestämmer utifrån dessa om läkemedlets nytta överväger riskerna och om det därmed kan godkännas för användning till patienter.

Att ge vetenskaplig rådgivning bör underlätta och påskynda utvärderingen av ett läkemedel, eftersom de framtagna beläggen troligen blir mer kraftfulla, lämpliga och fullständiga. Detta påverkar dock inte läkemedelsmyndigheternas strikta bedömning av säkerhet och effekt, eller innebär att läkemedlet automatiskt kommer att godtas i bedömningen. Bättre belägg gör det lättare att dra en slutsats om nytta-riskförhållandet men behöver inte betyda att läkemedlet kommer att godkännas – det kan istället framgå ännu tydligare att ett läkemedel är skadligt eller ineffektivt. Det kan därför hända att läkemedelsutvecklare som har fått och följer vetenskaplig rådgivning ändå inte beviljas godkännande för försäljning. Omvänt kan läkemedelsutvecklare som inte följde rådgivningen ändå beviljas godkännande för försäljning.

Dessa förfaranden har tydliga tillämpningsområden, där den mer långsiktiga kunskap och expertis om läkemedlet som har samlats in under vetenskaplig rådgivning är till nytta när man vill förstå mer om läkemedlet, och även under bedömningen av ansökan om godkännande för försäljning.

I båda förfarandena fattas alla beslut gemensamt och utifrån omfattande diskussioner och samråd. Ingen enstaka ledamot i SAWP eller CHMP kan tvinga igenom ett beslut i en viss riktning – en majoritet måste enas om det.



Visste du?

Att följa den vetenskapliga rådgivningen ökar chanserna att få ett godkännande för försäljning, men kan inte garantera det. En analys från 2015 visade att [15 procent av företagen](#) som följde EMA:s vetenskapliga rådgivning fick ett negativt yttrande vid tiden för ansökan om godkännande för försäljning. Detta kan jämföras med sammanlagt 25 procent.

Vilka resultat av den vetenskapliga rådgivningen publicerar EMA?

Under stadierna för utveckling och bedömning offentliggörs inte den utförliga rådgivningen till ett företag. Orsaken till detta är att forsknings- och utvecklingsarbetet kan undermineras, vilket kan avskräcka från forskning om nya läkemedel, om information röjs i detta skede.

Information offentliggörs dock så snart ett läkemedel har beviljats godkännande för försäljning.

I juni 2018 började EMA ge ut mer utförlig information om den vetenskapliga rådgivning som tillhandahålls under utvecklingen av läkemedel. Detta görs i utredningsprotokollet om läkemedel som fick EMA PRIME-stöd (dvs. läkemedel avsedda för sjukdomar som saknar tillfredsställande behandlingar och som har uppvisat lovande inledande resultat). Detta initiativ har lanserats för alla läkemedel vars utredningsprotokoll avslutades efter den 1 januari 2019.

I synnerhet har en sammanfattning av utvecklarens frågor tagits med i utredningsprotokollets början, och viktiga delar av den rådgivning som tillhandahållits kan ses i de relevanta avsnitten av rapporten. Dessutom finns det information om hur väl företaget har följt denna rådgivning.

Utredningsprotokoll om läkemedel offentliggörs på EMA:s webbplats så snart som Europeiska kommissionen fattar ett slutligt beslut om godkännande för försäljning.

Dessutom kan den fullständiga rådgivningen göras tillgänglig på [begäran](#).

Vetenskaplig rådgivning är en av de främsta källorna till uppdatering av EMA:s vetenskapliga riktlinjer om läkemedelsutveckling. Sjukdomsspecifika riktlinjer uppdateras regelbundet för att införliva kunskap och erfarenhet som erhållits genom vetenskaplig rådgivning och genom bedömning av läkemedel. På så vis får alla tillgång till resultaten av vetenskaplig rådgivning.

Vilka åtgärder sätts in för att säkra experternas oberoende vid vetenskaplig rådgivning?

EMA kontrollerar varje experts intresseförklaring innan de får delta i vetenskaplig rådgivning och tillämpar inskränkningar om ett intresse anses kunna påverka deras opartiskhet.

[EMA:s policy för hantering av konkurrerande intressen](#) har införts för att begränsa deltagandet av ledamöter, experter och personal med möjliga intressekonflikter i myndighetens arbete, samtidigt som EMA:s förmåga att tillgå bästa tillgängliga expertis upprätthålls.

Ledamöter i SAWP och andra involverade experter skickar in en intresseförklaring innan de deltar i någon av EMA:s aktiviteter.

Myndigheten tilldelar varje intresseförklaring en risknivå baserad på om experterna har några direkta eller indirekta intressen (finansiella eller andra) som kan påverka deras opartiskhet. Inför varje nytt förfarande för vetenskaplig rådgivning kontrollerar EMA varje ledamots eller experts intresseförklaringar och begränsar ledamotens eller expertens rättigheter om ett konkurrerande intresse upptäcks.

Begränsningarna kan bestå i att de inte får delta i diskussioner om en särskild fråga eller att de utesluts från omröstning i frågan.

Vetenskaplig rådgivning – detaljer i förfarandet

Två experter, uppbackade av oberoende team, utför separata bedömningar. Ytterligare experter och intressenter rådfrågas ofta.



03

Utvärdering



Vad händer innan en läkemedelsbedömning börjar?

Några månader innan bedömningen börjar förser EMA läkemedelsutvecklarna med riktlinjer för att tillse att deras ansökningar om godkännande för försäljning uppfyller rättsliga krav och regleringskrav i syfte att undvika onödig fördröjning.

För att erhålla ett godkännande för försäljning måste läkemedelsutvecklarna skicka in specifika data om sitt läkemedel. EMA utför därefter en grundlig bedömning av dessa data för att avgöra om läkemedlet är säkert, effektivt och av god kvalitet och därför lämpligt att ges till patienter.

EMA förser företagen med [riktlinjer](#) om den typ av information som behöver ingå i en ansökan om godkännande för försäljning.

Omkring 6 till 7 månader före inlämningen av en ansökan kan läkemedelsutvecklarna sammanträda med EMA för att kontrollera att deras ansökan uppfyller rättsliga krav och regleringskrav. Detta innebär att ansökan innehåller alla de olika aspekter som krävs i [EU:s lagstiftning](#) och som behövs för att visa att ett läkemedel verkar på det avsedda sättet.

I dessa möten deltar olika personer i EMA:s personal, som ansvarar för skilda områden såsom kvalitet, säkerhet och effekt, riskhantering eller pediatrika aspekter, som sedan följer ansökan genom bedömningen.

EMA uppmuntrar utvecklarna att efterfråga sådana möten innan de lämnar in sina ansökningar, då de syftar till att öka ansökningarnas kvalitet och undvika onödig fördröjning.

Vem uppbär kostnaden för läkemedelsutvärdering?

Enligt EU:s lagstiftning måste läkemedelsföretagen bidra till kostnaderna för reglering av läkemedel. Eftersom företagen får intäkter från läkemedelsförsäljningen är det rimligt att de uppbär merparten av de ekonomiska kostnaderna för sin reglering. Detta innebär att EU:s skattebetalare inte behöver stå för alla kostnader som ingår i säkerställandet av läkemedlens säkerhet och effekt.

Företagen betalar en administrativ förskottsavgift innan EMA inleder sin bedömning. Den administrativa avgiften för varje enskilt förfarande fastställs i EU:s lagstiftning.

Vilken information behöver lämnas in i en ansökan om godkännande för försäljning?

De data som läkemedelsutvecklarna lämnar in i sin ansökan om godkännande för försäljning måste följa EU:s lagstiftning. De måste ta med en stor mängd information, inräknat hur läkemedlet tillverkas, dess effekter i laboriestudier, dess iakttagna nytta och biverkningar hos patienter, och hur risker kommer att hanteras, liksom den föreslagna informationen till patienter och läkare.

De inlämnade uppgifterna i en ansökan om godkännande för försäljning måste innehålla information om:

- ▶ den grupp patienter som läkemedlet föreslås behandla, och huruvida läkemedlet tillgodoser ett eventuellt ouppfyllt medicinskt behov,
- ▶ läkemedlets kvalitet, inräknat dess kemiska och fysikaliska egenskaper, såsom dess stabilitet, renhet och biologiska aktivitet,
- ▶ överensstämmelse med internationella krav för laborietestning, läkemedelstillverkning och utförandet av kliniska prövningar ("[god laboriertesed](#)", "[god klinisk sed](#)" och "[god tillverkningsed](#)"),
- ▶ läkemedlets verkningsmekanism, enligt undersökning i laboriestudier,
- ▶ hur läkemedlet fördelas i och elimineras av kroppen,
- ▶ en iakttaga nyttan i den patientgrupp som läkemedlet är avsett för,
- ▶ biverkningar av läkemedlet som setts hos patienter, bl.a. i speciella populationer såsom barn och äldre personer,
- ▶ hur risker kommer att hanteras och övervakas när läkemedlet väl godkänts,
- ▶ vilken information som ska samlas in från uppföljningsstudier efter godkännandet.

Information om alla möjliga (kända eller potentiella) farhågor om läkemedlets säkerhet, hur risker kommer att hanteras och övervakas när läkemedlet väl godkänts och vilken information som ska samlas in från uppföljningsstudier efter godkännandet beskrivs utförligt i ett dokument som kallas "riskhanteringsplanen". Riskhanteringsplanen utvärderas av EMA:s säkerhetskommitté, [PRAC](#), som kontrollerar att den är lämplig.

Den information som ska överlämnas till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (dvs. produktresumén, märkningen och bipacksedeln) måste även tillhandahållas av utvecklaren och granskas och godkännas av CHMP.

Var kommer uppgifterna från?

De flesta av de insamlade beläggen om ett läkemedel under dess utveckling härrör från studier som finansieras av läkemedelsutvecklaren. Eventuella andra tillgängliga data om läkemedlet (till exempel från befintliga studier i den medicinska litteraturen) måste också skickas in av sökanden och kommer att bedömas.

Studier som stöder ett läkemedels godkännande för försäljning måste följa strikta regler och utförs under reglerade förhållanden. Internationella normer, s.k. [god klinisk sed](#), tillämpas på studieutformningen, registreringen och rapporteringen för att säkerställa att studierna är vetenskapligt underbyggda och att de har utförts på ett etiskt sätt. Den typ av belegg som behövs för att avgöra ett läkemedels nytta och risker definieras i EU:s lagstiftning och måste följas av läkemedelsutvecklarna. EMA kan begära inspektioner för att kontrollera överensstämmelsen med dessa normer.

EMA stöder utförandet av högkvalitativa studier genom initiativ såsom [Enpr-EMA](#) och [ENCePP](#), som sammanför experter från oberoende akademiska institutioner i hela Europa. Tack vare dessa initiativ kan ytterligare informationskällor komplettera beläggen från läkemedelsutvecklarna, särskilt vad gäller kontinuerlig säkerhetsövervakning av ett läkemedel efter godkännandet.

Vilken central princip understöder bedömningen av ett läkemedel?

Balansen mellan ett läkemedels nytta och risker är den centrala princip som vägleder bedömningen av ett läkemedel. Ett läkemedel kan bara godkännas om dess nytta överväger riskerna.

Alla läkemedel medför både nytta och risker. Under sin bedömning av de insamlade beläggen om ett läkemedel avgör EMA om läkemedlets nytta överväger riskerna i den grupp av patienter som läkemedlet är avsett för.

Allt är inte känt om ett läkemedels säkerhet vid tiden för det första godkännandet, och det sätt på vilket [risker kommer att minimeras](#), hanteras och övervakas när läkemedlet kommer i mer allmänt bruk är därför också en integrerad del av bedömningen och avtalas vid tiden för godkännandet.

Samtidigt som ett läkemedels godkännande bygger på en övergripande positiv balans mellan nyttan och riskerna på populationsnivå är alla patienter olika, och innan ett läkemedel används bör läkarna och deras patienter därför avgöra om behandlingsalternativet är det rätta för dem utifrån den tillgängliga informationen om läkemedlet och patientens specifika situation.



Visste du?

I vissa fall, t.ex. när ett läkemedel är avsett att behandla en [livshotande sjukdom](#) som saknar en tillfredsställande behandling eller om den [avsedda sjukdomen är mycket sällsynt](#), kan EMA rekommendera ett godkännande för försäljning baserat på ofullständiga eller begränsade belägg för läkemedlet, förutsatt att ytterligare data lämnas in senare.

Liksom för alla godkännanden för försäljning måste det fortfarande visas att läkemedlets nytta överväger riskerna.

Vem deltar i bedömningen av ansökningar om godkännande för försäljning?

En expertkommitté (CHMP) utvärderar ansökningarna. Var och en av dess ledamöter får stöd av ett bedömningsteam.

EMA:s [kommitté för humanläkemedel](#) (CHMP) bedömer de ansökningar som skickats in av läkemedelsutvecklare, och rekommenderar om ett läkemedel bör beviljas godkännande för försäljning eller inte. Kommittén består av en ledamot och en suppleant från var och en av EU:s medlemsstater samt från Island och Norge. Dessutom består den av upp till fem EU-expertter inom relevanta områden såsom statistik och läkemedelskvalitet, vilka utses av Europeiska kommissionen.

När de utför sin bedömning får var och en av CHMP-ledamöterna stöd av ett team av bedömare vid de nationella myndigheterna, vilka innehar olika expertis och kommer att granska olika aspekter av läkemedlet, såsom dess säkerhet, kvalitet och hur det verkar.

CHMP samarbetar även med andra EMA-kommittéer under bedömningen. I dessa ingår: [CAT](#), som leder bedömningen av läkemedel för avancerade terapier (genterapi, vävnadsteknik och cellbaserade läkemedel), [PRAC](#) för aspekter som rör läkemedlets säkerhet och riskhantering, [PDCO](#) för aspekter som rör läkemedlets användning för barn samt [COMP](#) för särklassificerade läkemedel.

Hur arbetar CHMP?

Inbördes utvärdering och gemensamma beslut har en central plats i CHMP:s bedömningar.

För varje tillämpning av ett nytt läkemedel utses två kommittéledamöter – den s.k. rapportören och medrapportören – från olika länder för att leda bedömningen (för generiska läkemedel utses en enda rapportör). Dessa utses i enlighet med objektiva kriterier för att på bästa sätt utnyttja den tillgängliga expertisen i EU.

Rapportören och medrapportören har som uppgift att utföra den vetenskapliga utvärderingen av läkemedlet oberoende av varandra. De bildar ett bedömningsteam var med bedömare från den nationella myndigheten och ibland från andra nationella myndigheter.

I sina utredningsprotokoll sammanfattar varje team uppgifterna från ansökan, lägger fram sina omdömen om läkemedlets effekter och sina synpunkter på eventuella osäkra faktorer och begränsningar i uppgifterna. De identifierar även frågor som sökanden måste besvara. I de två separata bedömningarna beaktas regleringskrav, relevanta vetenskapliga riktlinjer och erfarenhet av utvärderingen av liknande läkemedel.

Förutom rapportören och medrapportören utser CHMP även en eller flera inbördes utvärderare ("peer reviewers") bland CHMP-ledamöterna. Det är deras uppgift att granska hur de två bedömningarna har utförts samt kontrollera att den vetenskapliga argumentationen är väl underbyggd, tydlig och kraftfull.

Samtliga CHMP-ledamöter bidrar även aktivt till utvärderingsförfarandet i sina diskussioner med kollegor och experter i de nationella myndigheterna. De granskar rapportörernas bedömningar, lämnar kommentarer och identifierar ytterligare frågor som sökanden ska besvara. Den första bedömningen och de kommentarer som mottagits från inbördes utvärderare och andra kommittéledamöter diskuteras sedan under ett plenarmöte vid CHMP.

Som en följd av diskussionerna och i takt med att ny information blir tillgänglig under bedömningen, antingen från ytterligare experter eller genom förtydliganden från sökanden, förfinas de vetenskapliga argumenten så att en slutlig rekommendation kan tas fram, vilken utgör kommitténs analys och yttrande om uppgifterna. Detta kan till exempel innebära att kommittén ibland kan byta åsikt om ett läkemedels nytta och risker under utvärderingen och avvika från rapportörernas första bedömningar.

Kan CHMP begära mer information under utvärderingen?

Under utvärderingen ställer CHMP frågor om de tillhandahållna beläggen i ansökan och ber sökanden att lämna förtydliganden eller ytterligare analyser avseende dessa frågor. Svaren måste skickas in inom en avtalad tidsperiod.

CHMP kan göra invändningar eller ta upp farhågor som kan gälla alla olika aspekter av läkemedlet. Om större invändningar förblir olösta utgör de ett hinder för godkännande för försäljning.

Större invändningar kan till exempel avse hur läkemedlet studerades, hur det tillverkades, eller de effekter som har setts hos patienter, såsom storleken på nyttan eller biverkningarnas svårighetsgrad.

Vilken ytterligare expertis kan CHMP anlita?

Experts with specialised scientific knowledge or clinical experience are often consulted during the evaluation to enrich the scientific discussion.

Ytterligare experter kan när som helst under bedömningen anlitas av CHMP för rådgivning om särskilda aspekter som har tagits upp under utvärderingen.

CHMP kan begära stöd från sina [arbetsgrupper](#) som innehar expertis inom ett särskilt område, såsom biostatistik, eller ett behandlingsområde såsom cancer, och ställa specifika frågor till dessa. Ledamöterna i EMA:s arbetsgrupper har fördjupade kunskaper inom den senaste vetenskapliga utvecklingen i sitt kompetensområde.

Kommittén kan också anlita externa experter genom sina [vetenskapliga rådgivande grupper](#) eller tillfälliga expertgrupper. Dessa grupper, som består av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter, får svara på specifika frågor om läkemedlets potentiella användning och värde i klinisk praxis.



Visste du?

Externa experter rådfrågas i omkring en fjärdedel av bedömningarna av nya läkemedel (förutom generiska läkemedel).



Visste du?

EMA utbyter regelbundet synpunkter om pågående läkemedelsbedömningar med andra läkemedelsmyndigheter såsom USA:s FDA, Health Canada och de japanska läkemedelsmyndigheterna. Dessa [diskussioner](#) kan till exempel gälla kliniska och statistiska frågor, strategier för riskhantering och studier som ska utföras efter godkännandet.

Hur involveras patienter och hälso- och sjukvårdspersonal?

Patienter och hälso- och sjukvårdspersonal förstår frågorna "inifrån". De anlitas därför som experter och får uttala sig om huruvida läkemedlet kan tillgodose deras behov.

Patienter och hälso- och sjukvårdspersonal inbjuds att delta som experter i vetenskapliga rådgivande grupper eller tillfälliga expertgrupper. Patienterna bidrar till diskussionerna genom att till exempel lyfta fram sin erfarenhet av sjukdomen, sina behov och vilka risker de kan acceptera med tanke på den förväntade nyttan. Hälso- och sjukvårdspersonalen kan ge råd om patientgrupper med ouppfyllda behov eller genomförbarheten av åtgärder som föreslagits för att minimera de risker som förknippas med ett läkemedel i klinisk praxis.

Dessutom kan enskilda patienter bjudas in att delta fysiskt eller via telekonferens i CHMP:s plenarmöten eller rådfrågas i skrift (resultaten av en [pilotstudie](#) finns på EMA:s webbplats).



Visste du?

Under 2018 deltog patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i bedömningen av omkring vart fjärde nytt läkemedel (förutom generiska läkemedel).

Vilka åtgärder sätts in för att säkra experternas oberoende?

Oberoendet säkras av en hög nivå av öppenhet och genom användning av begränsningar om vissa intressen anses kunna påverka opartiskheten.

[EMA:s policy för hantering av konkurrerande intressen](#) har införts för att begränsa deltagandet av ledamöter, experter och personal med möjliga intressekonflikter i myndighetens arbete, och samtidigt upprätthålla EMA:s förmåga att använda bästa tillgängliga expertis.

Ledamöter och experter i kommittéer, arbetsgrupper och vetenskapliga rådgivande grupper eller tillfälliga expertgrupper skickar in en intresseförklaring innan de deltar i någon av EMA:s aktiviteter.

Myndigheten tilldelar varje intresseförklaring en risknivå baserad på om experterna har några direkta eller indirekta intressen (finansiella eller andra) som kan påverka deras opartiskhet. Innan de deltar i en specifik EMA-aktivitet kontrollerar EMA intresseförklaringen. Om ett konkurrerande intresse upptäcks kommer ledamöten eller experten att få sina rättigheter begränsade.

Begränsningarna kan bestå i att de inte får delta i diskussioner om en särskild fråga eller att de utesluts från omröstning i frågan. Ledamöternas och experternas intresseförklaringar och information om tillämpade begränsningar under den vetenskapliga kommitténs möten finns tillgängliga i [mötesprotokollen](#).

Reglerna för experter som deltar i vetenskapliga kommittéer är striktare än för dem som deltar i rådgivande organ och tillfälliga expertgrupper. På detta vis kan EMA anlita den bästa expertisen inom de rådgivande organen för att samla in den mest relevanta och fullständiga informationen, och tillämpa striktare regler när beslut ska tas.

På samma sätt är kraven för ordförande och ledamöter i ledande ställning, till exempel föredragande, striktare än kraven för andra kommittéledamöter.

Dessutom måste ledamöter i kommittéer, arbetsgrupper, vetenskapliga rådgivande grupper (och experter som närvarar vid dessa möten) samt EMA:s personal hålla sig till de principer som fastställts i [EMA:s uppförandekod](#).

Hur utfärdar CHMP sin slutliga rekommendation?

CHMP:s slutliga rekommendation nås genom formell omröstning. Under idealiska förhållanden uppnår CHMP enighet och rekommenderar enhälligt att antingen bevilja eller avslå godkännandet för försäljning. En sådan enighet uppnås i 90 procent av fallen. När en slutlig rekommendation inte kan uppnås med enighet kommer dock kommitténs slutliga rekommendation att representera majoritetens uppfattning.



Visste du?

[Intresseförklaringarna](#) från alla experter, t.ex. patienter och hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i EMA:s aktiviteter, offentliggörs på EMA:s webbplats. EMA ger även ut [årsrapporter](#) om sitt oberoende som innehåller fakta och siffror om redovisade intressen och därav följande begränsningar.

Vilken information är offentlig under utvärderingen av ett nytt läkemedel och när ett beslut har fattats?

EMA tillämpar en hög grad av insyn i sin läkemedelsbedömning genom att offentliggöra dagordningar och mötesprotokoll, rapporter som beskriver hur läkemedlet bedömdes och de kliniska studieresultaten från läkemedelsutvecklarnas ansökningar.

Förteckningen över nya läkemedel som för närvarande utvärderas av CHMP finns på EMA:s webbplats och [uppdateras](#) varje månad.

Dessutom [offentliggör](#) EMA dagordningarna och mötesprotokollen från sina kommittéers samtliga möten, där det finns information om vilket stadium bedömningen befinner sig i.

När väl ett beslut har fattats om att bevilja eller avslå ett godkännande för försäljning, offentliggör EMA en omfattande uppsättning handlingar som kallas det [offentliga europeiska utredningsprotokollet](#) (EPAR). I detta ingår CHMP:s offentliga utredningsprotokoll, som utförligt beskriver de bedömda uppgifterna och varför CHMP rekommenderade att bevilja eller avslå godkännande för försäljning.

För ansökningar som mottogs efter den 1 januari 2015 offentliggör EMA även de kliniska studieresultat som läkemedelsutvecklarna lämnat in till stöd för sina ansökningar om godkännande för försäljning. För äldre ansökningar kan de kliniska studieresultaten nås genom [en ansökan om tillgång till dokumentet](#).

En utförlig beskrivning av den information som EMA offentliggör om humanläkemedel, från tidig utveckling till första utvärdering och ändringar efter godkännande för försäljning, finns i vägledningen ["Guide to information on human medicines evaluated by EMA"](#).



Visste du?

Sedan oktober 2018 har EMA offentliggjort de kliniska studieresultaten från läkemedelsutvecklarnas ansökningar för över 100 läkemedel som nyligen bedömts av EMA. Dessa är tillgängliga för allmän granskning på EMA:s särskilda [webbplats](#) om kliniska data.

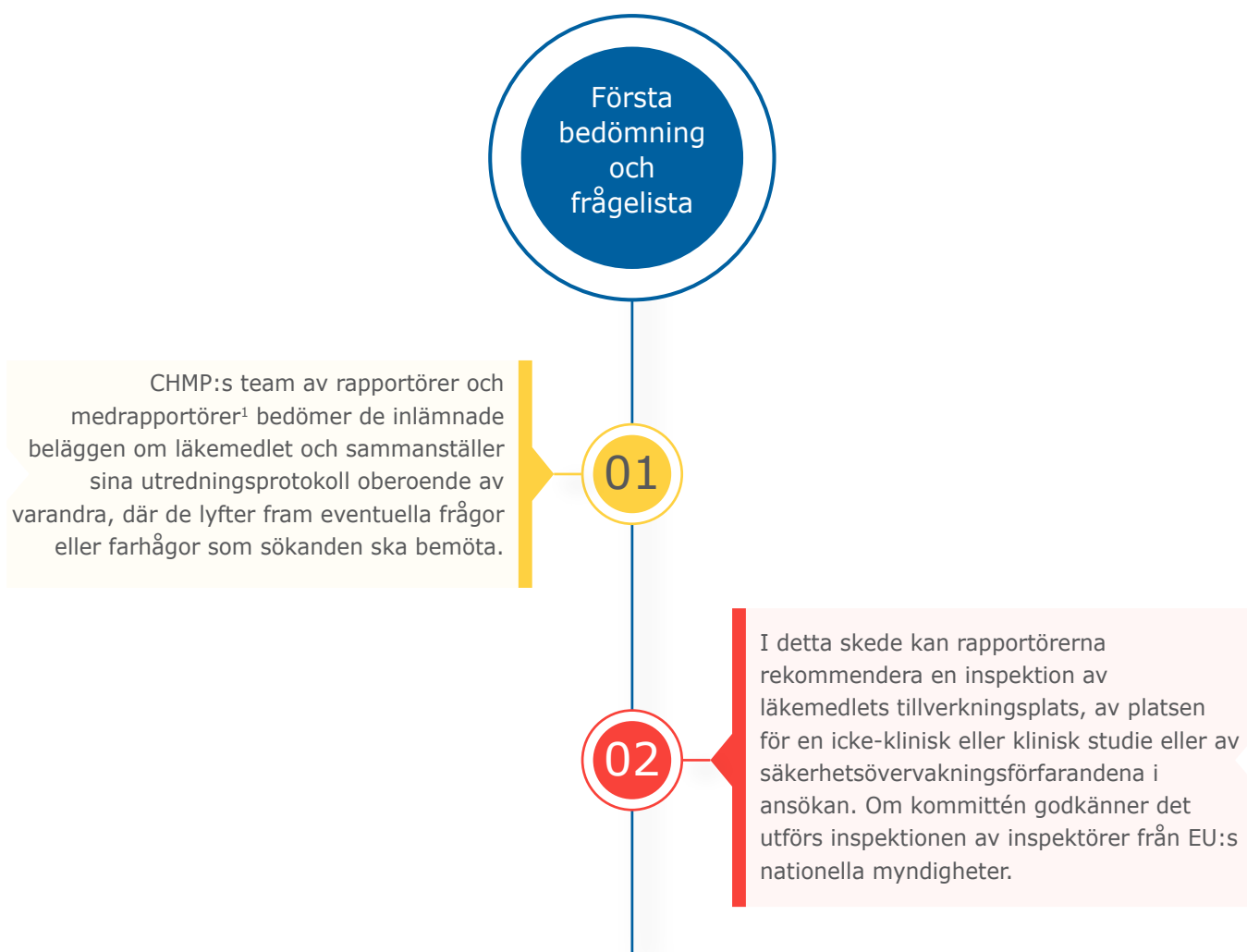
Tidsschema för ett läkemedels utvärdering

Att bedöma en ansökan om ett nytt läkemedel tar upp till 210 "aktiva" dagar. Denna tid av aktiv utvärdering är den tid som EMA:s experter behöver för att utvärdera de belägg som sökanden skickar in till stöd för en ansökan om godkännande för försäljning. Denna tid avbryts av ett eller två "klockstopp", då sökanden förbereder svaren på de frågor som CHMP kan ha ställt. Den längsta tid klockan stannas beror på hur lång tid sökanden tror det tar att svara, men denna måste avtalas med CHMP. Det första klockstoppet varar vanligtvis i 3–6 månader och det andra i 1–2 månader. Bedömningen av ett nytt läkemedel tar totalt sett vanligtvis omkring ett år.

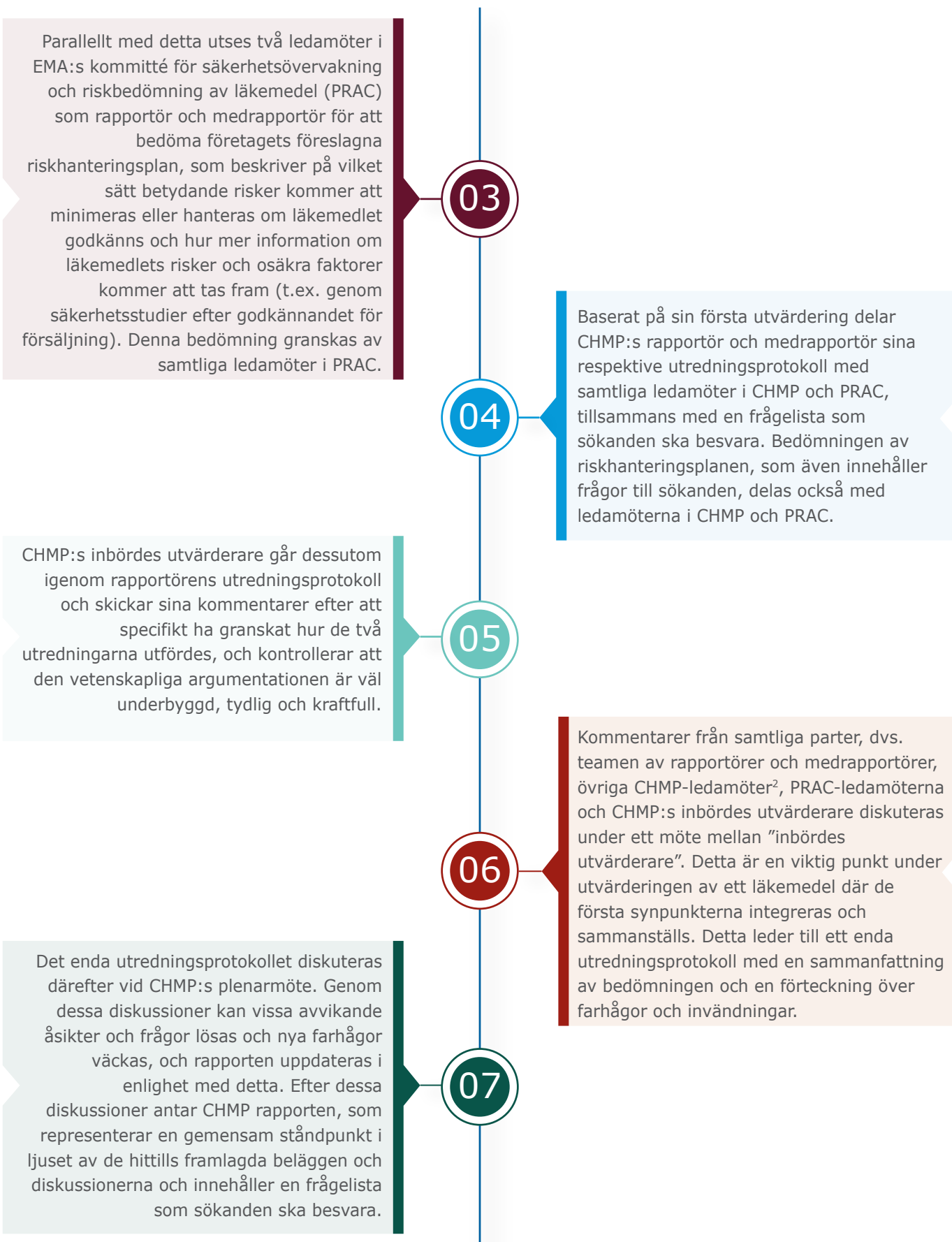


Visste du?

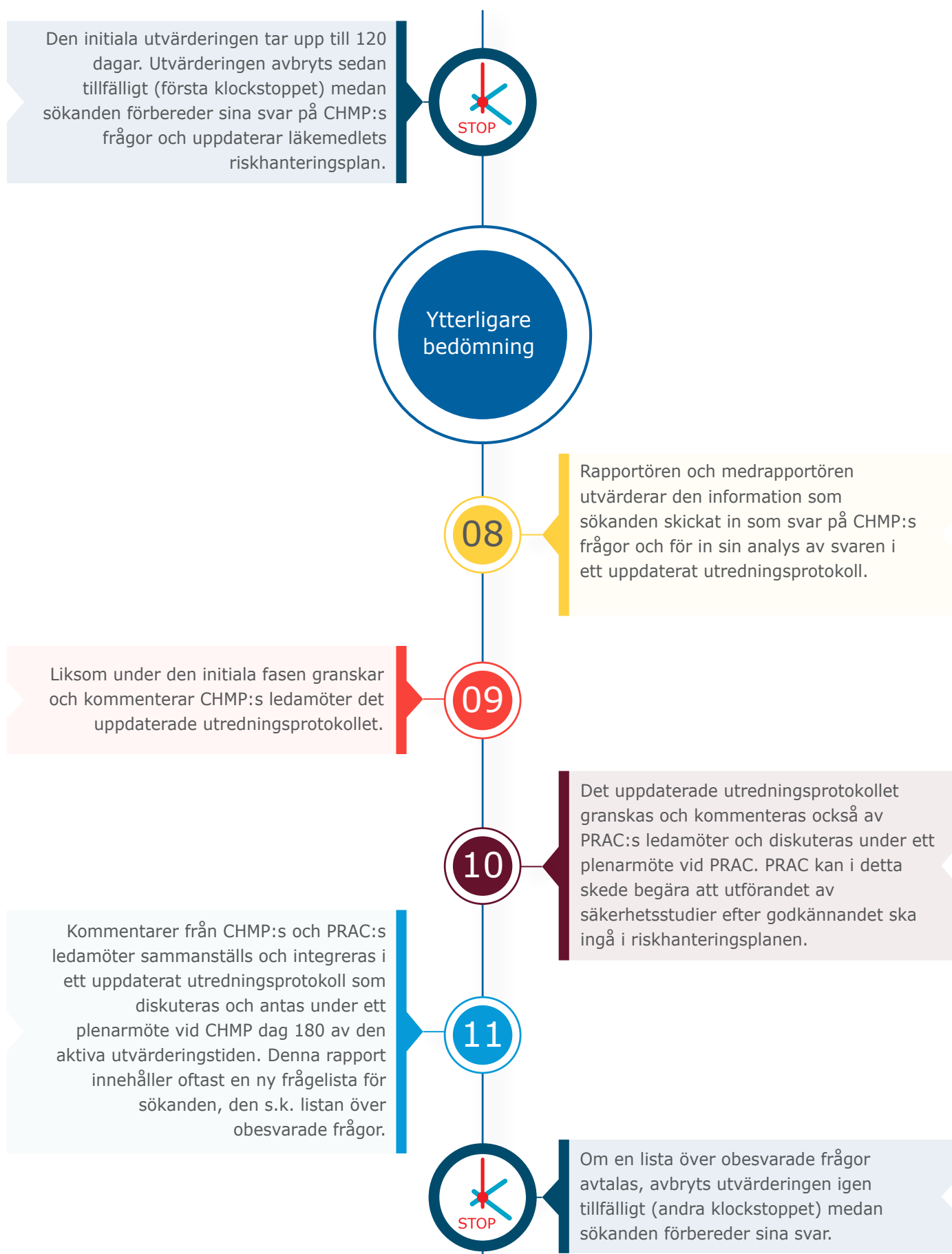
Bedömningstiden kan minskas till 150 dagar istället för 210 dagar om läkemedlet beviljas "påskyndad bedömning". Detta är möjligt för läkemedel som anses vara av stor betydelse för folkhälsan, till exempel dem som är avsedda för en sjukdom som saknar behandlingsalternativ och som har potentialen att tillgodose det ouppfyllda medicinska behovet.

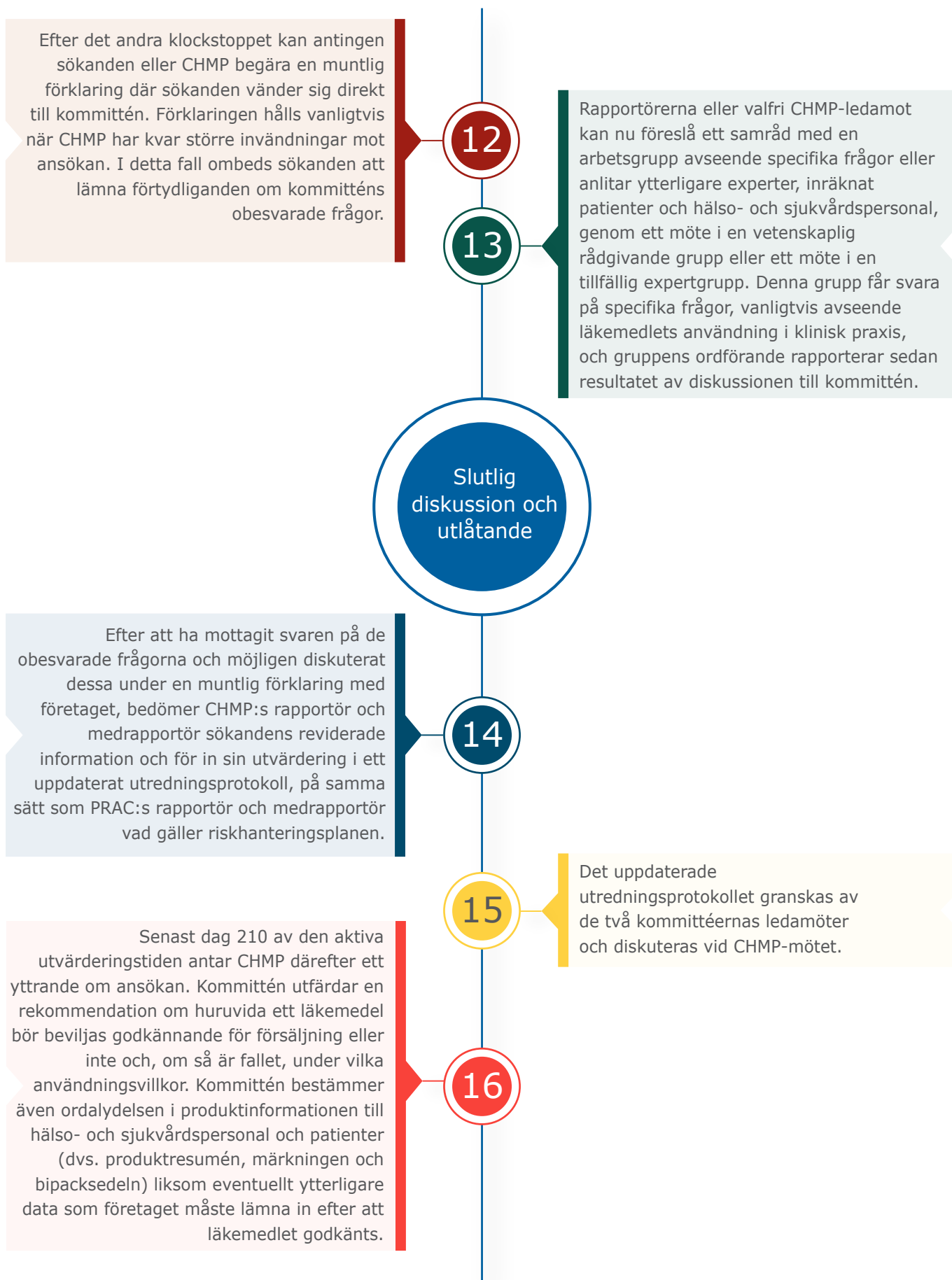


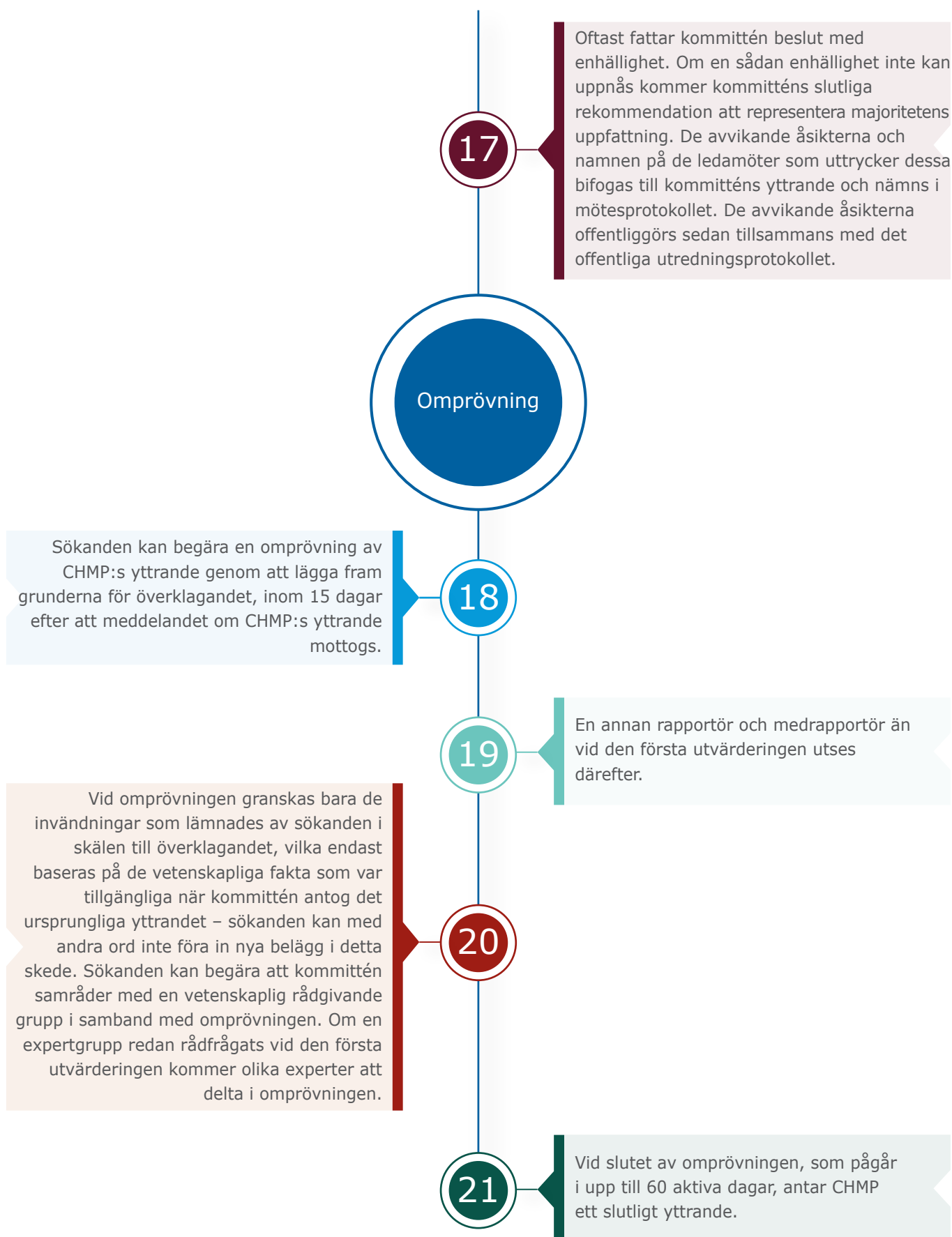
¹ Vad gäller läkemedel för avancerad terapi utses rapportörerna bland EMA:s ledamöter i kommittén för avancerade terapier (CAT). Var och en av dessa ska samarbeta med en CHMP-samordnare.



² CAT-ledamöter deltar också i fall som täcker avancerade terapier.







04

Godkännande



Vem beviljar godkännanden för försäljning som gäller i hela EU?

EMA är ett vetenskapligt organ med den expertis som krävs för att bedöma läkemedels nytta och risker. Enligt EU:s lagstiftning saknar dock EMA behörighet att faktiskt bevilja försäljning i de olika EU-länderna. Det är EMA:s roll att utfärda en rekommendation till Europeiska kommissionen, som därefter fattar ett slutligt rättsligt bindande beslut som avgör om läkemedlet kan släppas för försäljning i EU. Detta beslut utfärdas inom 67 dagar efter mottagandet av EMA:s rekommendation. Kommissionen är därmed det godkännande organet för alla centralt godkända produkter.

Kommissionens beslut offentliggörs i [gemenskapsregistret](#) över humanläkemedel.



Visste du?

Medan de flesta nya, innovativa läkemedel utvärderas av EMA och godkänns av Europeiska kommissionen för att släppas för försäljning inom EU, bedöms och godkänns de flesta generiska läkemedel och receptfria läkemedel på nationell nivå inom EU. Många idag tillgängliga äldre läkemedel godkändes på nationell nivå eftersom de släpptes för försäljning innan EMA inrättades. De flesta medlemsstater har [register över nationellt godkända läkemedel](#).

05

Tillgång

Vem beslutar om patienters tillgång till läkemedel?

Efter att ett läkemedel har beviljats godkännande för försäljning som gäller i hela EU beslutas prissättning och ersättning på nationell och regional nivå. Dessa val måste göras inom de nationella hälso- och sjukvårdssystemen i varje land, och EMA deltar därför inte i besluten om prissättning och ersättning. EMA samarbetar dock med nationella myndigheter, såsom myndigheter för utvärdering av medicinska metoder ("HTA-myndigheter") för att underlätta dessa förfaranden.

Läkemedel som Europeiska kommissionen beviljar godkännande för försäljning kan marknadsföras inom hela EU. Det är dock bara det företag som innehar godkännandet som kan besluta i vilka EU-länder ett läkemedel ska marknadsföras.

Innan ett läkemedel görs tillgängligt för patienter i ett visst EU-land kommer dessutom besluten om prissättning och ersättning att fattas på nationell och regional nivå inom de nationella hälso- och sjukvårdssystemen i landet.

EMA deltar inte i besluten om prissättning och ersättning. För att underlätta dessa förfaranden samarbetar dock myndigheten med [myndigheter som utvärderar medicinska metoder \(HTA-myndigheter\)](#), vilka bedömer det nya läkemedlets relativa effekt jämfört med befintliga läkemedel, och med EU:s betalare för hälso- och sjukvård, som granskar

läkemedlets kostnadseffektivitet, dess inverkan på hälso- och sjukvårdsbudgetar och sjukdomens svårighetsgrad.

Syftet med detta samarbete är att ta reda på hur utvecklare kan tillgodose behoven av data från läkemedelsmyndigheter, liksom från HTA-myndigheter och EU:s betalare för hälso- och sjukvård medan ett läkemedel utvecklas, istället för att nya data skapas efter att det godkänts. Om en enda uppsättning data som tillgodoser alla dessa gruppers behov kan skapas tidigt under ett läkemedels utveckling, bör detta påskynda och underlätta besluten om prissättning och ersättning på nationell och regional nivå. För att åstadkomma detta ger EMA och det [europeiska nätverket för utvärdering av medicinska metoder \(EUnetHTA\)](#) läkemedelsutvecklarna möjlighet att få [samtidig och samordnad rådgivning](#) om sina utvecklingsplaner.

Patientrepresentanter deltar rutinmässigt i dessa samråd så att deras synpunkter och erfarenhet kan införlivas i diskussionerna.



Visste du?

Under 2018 tillhandahölls på begäran samtidig rådgivning från EMA och HTA-myndigheter under utvecklingen av 27 läkemedel. Patienter deltog i två tredjedelar av dessa fall.



06

Säkerhetsövervakning

Hur säkerställs ett läkemedels säkerhet efter att det har släppts ut på marknaden?

Efter att ett läkemedel har godkänts för användning inom EU övervakar EMA och EU:s medlemsstater kontinuerligt dess säkerhet och vidtar åtgärder om ny information visar att läkemedlet inte längre är lika säkert och effektivt som man tidigare ansett.

I säkerhetsövervakningen av läkemedel ingår en rad rutinmässiga aktiviteter: bedömning av hur risker förknippade med läkemedlet kommer att hanteras och övervakas efter att det har godkänts, kontinuerlig övervakning av misstänkta biverkningar som rapporterats av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal och identifierats i nya kliniska studier eller rapporterats i vetenskapliga publikationer, regelbundna bedömningsrapporter som lämnats in av företaget som innehar godkännandet för försäljning avseende ett läkemedels faktiska nytta-riskförhållande samt bedömning av utformningen och resultaten av säkerhetsstudier efter godkännandet för försäljning som krävdes vid tiden för godkännandet.

EMA kan också granska ett läkemedel eller en läkemedelsklass på begäran av en medlemsstat eller Europeiska kommissionen. Detta kallas EU:s hänskjutningsförfaranden och inleds vanligtvis till följd av farhågor om ett läkemedels säkerhet, effektiviteten av åtgärder för riskminimering eller läkemedlets nytta-riskförhållande.

EMA har en särskilt inrättad kommitté som ansvarar för att bedöma och övervaka läkemedelssäkerheten, nämligen kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC). Detta gör att EMA och EU:s medlemsstater kan agera mycket snabbt när ett problem upptäcks och vidta alla nödvändiga åtgärder, såsom att skyndsamt ändra den tillgängliga informationen för patienter och hälso- och sjukvårdspersonal, begränsa ett läkemedels användning eller tillfälligt upphäva dess godkännande till skydd för patienterna.

Mer information om säkerhetsövervakningsaktiviteter finns på EMA:s [webbplats](#).

European Medicines Agency

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Telephone +31 (0)88 781 6000

Send a question www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu

Från labb till patient: ett läkemedels resa godkänt av EMA
EMA/103813/2018 Rev. 1

© European Medicines Agency, 2020.
Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.