EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Od laboratorium do pacjenta:

droga leku dopuszczonego do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA)

An agency of the European Union

Od laboratorium do pacjenta:

droga leku dopuszczonego do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA)

W niniejszej broszurze omówiono leki przeznaczone dla ludzi, które zostały dopuszczone do obrotu przez EMA w całej Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Ulotka nie zawiera informacji o lekach dopuszczonych do obrotu w procedurach krajowych (w tym także procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznania) przez krajowe organy ds. rejestracji leków w państwach członkowskich UE.

01 Działalność badawczo-rozwojowa

Kto prowadzi wstępne prace badawcze dotyczące leków?

Firmy farmaceutyczne i biotechnologiczne, a także lekarze i naukowcy badają każdego roku dziesiątki tysięcy substancji pod kątem możliwości zastosowania ich w leczeniu chorób. Jedynie ich niewielka liczba okaże się na tyle obiecująca, aby można było przeprowadzić badania z udziałem pacjentów, a tylko w przypadku drobnej części wyniki badań będą tak dobre, że leki te trafią na rynek.

Wstępne prace badawcze dotyczące leków prowadzone są zwykle przez firmy farmaceutyczne i biotechnologiczne – niektóre duże koncerny opracowują wiele leków, natomiast inne są małymi firmami, które mogą prowadzić badania nad najwyżej jednym lub dwoma lekami.

Warto wiedzieć

Twórcy innowacyjnych leków, we wczesnej fazie prac rozwojowych, mogą omawiać naukowe, prawne i rejestracyjne aspekty związane z lekami z przedstawicielami Europejskiej Agencji Leków (EMA) w ramach działań grupy zadaniowej ds. innowacji (ang. Innovation Task Force).

W 2018 r. do omówienia na wczesnym etapie prac trafiło 9 spośród 22 takich wniosków zgłoszonych przez grupy pracowników naukowych uniwersytetów lub naukowców z ośrodków akademickich.

Badaniami zajmują się również lekarze i naukowcy, którzy w ramach wzajemnej współpracy mogą prowadzić badania nad nowymi lekami albo nowymi zastosowaniami starych leków.

Każdego roku badacze ci oceniają ogromne ilości substancji w instytucjach państwowych lub prywatnych pod kątem ich przydatności terapeutycznej. Jednakże tylko niewielka część badanych związków okaże się obiecująca na tyle, by przejść do kolejnej fazy prac rozwojowych.

Na czym polegają badania potencjalnych nowych leków?

Potencjalne nowe leki bada się najpierw w laboratorium, a następnie na zdrowych ochotnikach w badaniach prowadzonych z udziałem ludzi, zwanych próbami klinicznymi. Te badania pomagają zrozumieć, jak działają leki, oraz umożliwiają ocenę korzyści związanych z ich stosowaniem i ich działaniami niepożądanymi.

Inwestorzy którzy zechcą przeprowadzić badania kliniczne w Unii Europejskiej, muszą złożyć wnioski we właściwych organach krajowych w państwach, w których zamierzają te badania prowadzić.

EMA nie uczestniczy w procesie udzielania zezwoleń na prowadzenie badań klinicznych w UE; należy to do obowiązków właściwych organów krajowych.

Jednak EMA, we współpracy z państwami członkowskimi UE, pełni kluczową rolę w procesie kontroli przestrzegania przez twórców leków norm międzynarodowych i europejskich. Niezależnie od tego, czy badania prowadzone są w UE, czy poza Unią, podmioty przeprowadzające te badania w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie danego leku do obrotu w UE muszą przestrzegać surowych reguł. Reguły te, nazywane zasadami dobrej praktyki klinicznej, dotyczą sposobu planowania badań a także rejestrowania i zgłaszania ich wyników. Wprowadzono je po to, by mieć pewność, że badania te są oparte na solidnych podstawach naukowych i prowadzone są w sposób etyczny.

Czy EMA może mieć wpływ na to, które leki powinny być oceniane w ramach prac rozwojowych?

EMA nie może zmuszać firm do prowadzenia badań nad konkretnymi lekami pod kątem zastosowania w określonych schorzeniach. Może jednak ogłosić, w jakich dziedzinach istnieje zapotrzebowanie na nowe leki, aby zachęcić zainteresowane podmioty do prowadzenia prac badawczych w tych obszarach.

EMA nie może sponsorować leków, finansować badań nad konkretnymi lekami ani zmuszać firm do badania określonych leków lub metod leczenia pod kątem zastosowania w określonych schorzeniach. Jako organ nadzorujący procedury rejestracji leków, EMA musi zachować neutralne stanowisko i nie może czerpać żadnych finansowych ani innych korzyści w związku z jakimikolwiek lekami ocenianymi w ramach prac rozwojowych.

Może jednak ogłaszać i ogłasza, w jakich dziedzinach istnieje zapotrzebowanie na nowe leki – na przykład nowe antybiotyki – aby zachęcić zainteresowane podmioty do prowadzenia prac badawczych w tych obszarach. Ponadto przepisy prawa obowiązujące w UE zapewniają środki mające na celu zachęcenie firm do prowadzenia prac rozwojowych nad lekami stosowanymi w rzadkich chorobach. Jest to na przykład zmniejszenie opłat za usługi świadczone przez EMA w ramach doradztwa naukowego.

Przepisy prawa obowiązujące w UE zapewniają również system zobowiązań, nagród i zachęt motywujących producentów do prowadzenia prac badawczo-rozwojowych nad lekami dla dzieci i młodzieży.

02 Doradztwo naukowe

Czym jest doradztwo naukowe?

Twórcy leków muszą wykazać, że lek, który ma być dopuszczony do obrotu, jest skuteczny, bezpieczny i dobrej jakości.

W fazie prac rozwojowych, twórcy leków mogą poprosić EMA o wskazówki i wytyczne dotyczące najlepszych metod i planów badań pozwalających zebrać wiarygodne informacje na temat skuteczności działania leku i bezpieczeństwa jego stosowania. Nazywa się to doradztwem naukowym.

Następnie, ubiegając się o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, twórca leku przedstawia EMA wszystkie zebrane dane dotyczące tego leku. Agencja ocenia te informacje i określa, czy lek jest bezpieczny i zapewni korzyści pacjentom.

Doradztwo naukowe:

- nie jest wstępną oceną korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem leku
- nie gwarantuje, że dany lek uzyska pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Dlaczego EMA zajmuje się doradztwem naukowym?

EMA zajmuje się doradztwem naukowym, aby wspierać terminowe i solidne prace rozwojowe nad skutecznymi i bezpiecznymi lekami wysokiej jakości, które przyniosą korzyść pacjentom.

EMA zajmuje się doradztwem naukowym, ponieważ:

- Istnieje większe prawdopodobieństwo, że lepiej zaplanowane badania pozwolą zebrać solidne i pełne dane umożliwiające wykazanie, czy lek działa i czy jest bezpieczny. Im szybciej będzie można wykazać, że nowy lek działa i jest bezpieczny, tym szybciej można go będzie udostępnić pacjentom;
- Możliwość skorzystania z doradztwa oznacza, że pacjenci nie zostaną pozbawieni dostępu do skutecznych leków tylko dlatego, iż słabo zaplanowane badania nie wykazały, że lek działa i jest bezpieczny;

Warto wiedzieć

Według analizy przeprowadzonej w 2015 r., dwa spośród trzech programów prac rozwojowych, przedstawionych do zaopiniowania w ramach doradztwa naukowego, uznano za nieodpowiednie do dalszej oceny korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem leku. Po wydaniu opinii naukowej 63% tych badań zmodyfikowano, uwzględniając lepsze sposoby oceny skuteczności leku lub odpowiedniejszy produkt porównawczy.

- Dzięki lepszym planom badań można uniknąć udziału pacjentów w badaniach, które nie dostarczą użytecznego materiału dowodowego;
- Efektywniejszy program prac rozwojowych oznacza, że ograniczona pula zasobów naukowych wykorzystywana jest w najlepszy sposób, przynosząc korzyść pacjentom.

Doradztwo naukowe jest szczególnie pomocne dla twórców leków, takich jak pewne grupy naukowców albo mikroprzedsiębiorstwa oraz małe i średnie przedsiębiorstwa (MŚP), którzy mają ograniczony zasób wiedzy na temat procedur rejestracji leków. Doradztwo naukowe ma również istotne znaczenie w przypadku innowacyjnych leków i metod leczenia, dla których jeszcze nie opracowano wytycznych naukowych albo ich liczba jest ograniczona.

Warto wiedzieć

Jeśli wstępne wyniki badań leków są obiecujące, w przypadku schorzeń, w których nie ma zadowalających metod leczenia, EMA zapewnia dodatkowe wsparcie regulacyjne, w tym doradztwo naukowe na kluczowych etapach realizacji prac rozwojowych, w ramach inicjatywy PRIME (leki priorytetowe).

Dlaczego doradztwem naukowym zajmują się organy nadzorujące procedury rejestracji leków?

Organy nadzorujące dysponują wyjątkową wiedzą i doświadczeniem, w zakresie właściwego prowadzenia prac rozwojowych nad lekami, które zbierały przez lata oceniając leki. Ich obowiązkiem jest dzielenie się tą wiedzą i promowanie efektywniejszych metody prowadzenia prac rozwojowych nad lekami, aby zapewnić korzyść pacjentom.

Czy EMA doradza w jakikolwiek inny sposób?

Tak. EMA opracowuje wytyczne naukowe, doradzając twórcom leków, jak najlepiej prowadzić badania. Niemniej jednak, muszą one dotyczyć sytuacji ogólnych i nie uwzględniają innowacyjnych, niestandardowych rozwiązań, jakie właśnie powstają. Zatem doradztwo naukowe stanowi uzupełnienie istniejących wytycznych i opiera się na nich, ale też jest indywidualnie dopasowywane do konkretnego przypadku i, ostatecznie, może być wykorzystane do aktualizacji lub stworzenia nowych wytycznych.

Wytyczne zawierają ogólne wskazówki dotyczące najlepszych planów i metod prowadzenia badań w ramach prac rozwojowych nad pewnymi rodzajami leków, takimi jak szczepionki lub antybiotyki, albo leki na niektóre choroby, takie jak nowotwory. Jednak wytyczne odnoszą się wyłącznie do ogólnych sytuacji; nie mogą uwzględniać nowych i innowacyjnych rozwiązań, które właśnie się pojawiają. Ponadto prace rozwojowe trwają długo.

W związku z tym, w uzupełnieniu do wytycznych, przekazywane są na życzenie konkretne porady naukowe dotyczące prac rozwojowych nad poszczególnymi lekami. Porady te opierają się na istniejących wytycznych naukowych, ale również dopasowywane są indywidualnie do konkretnego leku i grupy pacjentów, którzy mają być nim leczeni.

Z kolei podczas opracowywania i aktualizacji wytycznych, uwzględniana jest wiedza i doświadczenie zdobyte w ramach doradztwa naukowego oraz doświadczenia związane z oceną leków, a zwłaszcza leków innowacyjnych. Na przykład, gdy nowatorski punkt końcowy jest zalecony w wielu złożonych ostatnio wnioskach o doradztwo naukowe, stosowne wytyczne są weryfikowane aby uwzględnić w nich odnośnik do tego nowego punktu końcowego.W ten sposób wiedza zdobyta w ramach doradztwa naukowego przekazywana jest szerszej społeczności naukowej.

Warto wiedzieć

W 2018 r. około jedną trzecią z 634 porad naukowych udzielono mikro, małym oraz średnim przedsiębiorstwom, a jedna czwarta dotyczyła leków sierocych. Dzięki obniżeniu opłat, mikro, małe oraz średnie przedsiębiorstwa będące pomysłodawcami dużej liczby innowacyjnych leków mogą mieć dostęp do doradztwa naukowego podczas prowadzenia prac rozwojowych nad lekami.

Jak opłacane są usługi świadczone w ramach doradztwa naukowego?

Wnioskodawcy wnoszą opłatę administracyjną za doradztwo naukowe. Świadczenie przez EMA usług w ramach doradztwa naukowego wymagane jest przez przepisy prawa obowiązującego w UE, które określają również wysokość opłat administracyjnych ponoszonych przez wnioskodawcę.

W przypadku pewnych rodzajów leków i niektórych wnioskodawców przysługują zniżki: zniżka 75% dla leków na rzadkie choroby, znanych jako leki sieroce; zniżka 90% dla mikro, małych oraz średnich przedsiębiorstw (MŚP).

Jak przebiega doradztwo naukowe?

W ramach doradztwa naukowego eksperci odpowiadają na szczegółowe pytania naukowe związane z pracami rozwojowymi nad konkretnym lekiem.

Twórca leku przedstawia sposób w jaki zamierza prowadzić prace rozwojowe nad lekiem, formułuje pytania oraz podaje możliwe rozwiązania. Następnie EMA udziela porad dotyczących propozycji przedstawionych przez twórcę leku. W ramach doradztwa naukowego EMA nie ocenia wyników badań ani w żaden sposób nie określa, czy korzyści związane ze stosowaniem leku przeważają nad ryzykiem.

Pytania zadawane w ramach doradztwa naukowego mogą dotyczyć:

- aspektów związanych z jakością (wytwarzanie, chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne badania leku);
- aspektów nieklinicznych (badań toksykologicznych i farmakologicznych, które mają wykazać działanie leku w warunkach laboratoryjnych);
- aspektów klinicznych (adekwatności badań u pacjentów lub zdrowych ochotników, wyboru punktów końcowych, czyli najlepszego sposobu miarodajnej oceny efektów w badaniu, działań

Przykładowe pytania zadawane w ramach doradztwa naukowego:

- Czy pacjenci, którzy mają być włączeni do badania, stanowią dostateczną reprezentację populacji, dla której dany lek jest przeznaczony?
- Czy zaplanowane środki służące do oceny korzyści związanych ze stosowaniem leku są właściwe i potwierdzone?
- Czy zaproponowany plan analizy wyników jest odpowiedni?
- Czy czas trwania badania jest dostatecznie długi, a liczba włączonych pacjentów wystarczająca, aby zapewnić niezbędne dane do oceny stosunku korzyści do ryzyka?
- Czy lek jest porównywany z właściwym zamiennikiem?
- Czy długoterminowa obserwacja bezpieczeństwa produktu została odpowiednio zaplanowana?

prowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu, w tym planów zarządzania ryzykiem);

- zagadnień metodologicznych (wykorzystanych testów statystycznych, analizy danych, modelowania i symulacji).

Kto uczestniczy w doradztwie naukowym?

Kilkudziesięciu ekspertów z różnych dziedzin nauki udziela odpowiedzi na zadawane pytania

W EMA za ocenę wniosków o dopuszczenie do obrotu odpowiedzialny jest Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, (CHMP)). Jednym z jego obowiązków jest także wspieranie prac badawczo-rozwojowych poprzez zapewnienie doradztwa naukowego. To zadanie jest przekazywane przez CHMP Grupie do spraw Doradztwa Naukowego (ang. Scientific Advice Working Party, (SAWP)) przy EMA. SAWP opracowuje odpowiedzi na pytania zadane przez twórców leków, a następnie CHMP oficjalnie je zatwierdza i wydaje ostateczną opinię.

W skład SAWP wchodzi maksymalnie 36 członków, ekspertów z organów nadzorujących procedury rejestracji leków w państwach całej Unii Europejskiej, ze środowisk akademickich oraz z komitetów EMA ds. leków sierocych, terapii zaawansowanych, leków dla dzieci oraz komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Mniej więcej jedna piąta członków tej grupy jest również członkami CHMP. Ta wspólna przynależność umożliwia wykorzystanie długoterminowej fachowej i specjalistycznej wiedzy o danym leku, zebranej podczas doradztwa naukowego, w późniejszej ocenie wniosku o dopuszczenie do obrotu przez CHMP.

Członkowie SAWP dysponują wiedzą specjalistyczną z takich dziedzin, jak bezpieczeństwo nieklinicznе, farmakokinetyka, metodyka i statystyka, terapia genowa i komórkowa, a także z obszarów terapeutycznych, w których często istnieje zapotrzebowanie na doradztwo naukowe, takich jak kardiologia, onkologia, diabetologia, zaburzenia neurodegeneracyjne i choroby zakaźne.

Warto wiedzieć

W 2018 r. pacjenci uczestniczyli w jednej na pięć procedur doradztwa naukowego, a członkowie SAWP uznali, że prawie w każdym przypadku (około 90%) pacjenci wnieśli dodatkową wartość do opinii naukowej. Mniej więcej w jednym przypadku na cztery, w opinii naukowej zalecono modyfikację planu prac rozwojowych, aby uwzględnić wskazówki pacjentów.

Czy pacjenci uczestniczą w doradztwie naukowym?

Pacjenci często uczestniczą w doradztwie naukowym. Zapraszani są aby podzielić się opinią z własnego punktu widzenia i swoimi doświadczeniami w odniesieniu do zastosowania konkretnego leku w chorobie, na którą cierpią. Dzięki temu twórcy leków i przedstawiciele organów nadzorujących mogą lepiej zrozumieć jakie rozwiązanie będzie najlepsze dla danej grupy pacjentów i co uważają oni za istotne.

Konsultacje mogą być także prowadzone z udziałem ekspertów z zewnątrz, które dodatkowo wzbogacają wiedzę specjalistyczną dostępną dla członków SAWP.

Warto wiedzieć

Zastosowanie się do wskazówek przekazanych w ramach doradztwa naukowego zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu, ale go nie gwarantuje. W analizie przeprowadzonej w 2015 r. wykazano, że wnioski o dopuszczenie do obrotu zaopiniowano negatywnie w przypadku 15% firm, które zastosowały się do wskazówek przekazanych przez EMA w ramach doradztwa naukowego. Dla porównania, liczba wszystkich odrzuconych wniosków to 25%.

Czy wydanie opinii w ramach doradztwa naukowego ma wpływ na ocenę leku przez EMA?

Doradztwo naukowe i ocena korzyści oraz zagrożeń związanych ze stosowaniem leku mają odmienny charakter: doradztwo naukowe polega na sprawdzeniu, jak należy prowadzić badania leku, aby zgromadzić solidny i wiarygodny materiał dowodowy, natomiast ocena leku podczas rozpatrywania wniosku o dopuszczenie do obrotu dotyczy ustalenia na podstawie rzeczywistych dowodów, czy korzyści związane ze stosowaniem leku przeważają nad ryzykiem, niezależnie od jakichkolwiek wydanych wcześniej opinii.

Kwestie poruszane w ramach doradztwa naukowego i podczas oceny leku różnią się zasadniczo: w przypadku doradztwa naukowego pytania dotyczą najlepszych metod przeprowadzania testów i badań leku; w czasie oceny leku CHMP analizuje wyniki tych badań i na ich podstawie ustala, czy korzyści związane ze stosowaniem leku przeważają nad ryzykiem i w związku z tym, czy lek można dopuścić do obrotu z przeznaczeniem do stosowania u pacjentów.

Doradztwo naukowe powinno ułatwić i przyspieszyć ocenę leku, ponieważ zebrany materiał dowodowy będzie z dużym prawdopodobieństwem wiarygodniejszy, bardziej odpowiedni i kompletny. Nie wpływa to jednak na rygorystyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku przez organy nadzorujące ani nie oznacza, że lek ten automatycznie uzyska pozytywną ocenę. Lepszy materiał dowodowy ułatwia określenie stosunku korzyści do ryzyka, ale niekoniecznie musi oznaczać, iż lek zostanie dopuszczony do obrotu – przeciwnie, może wyraźniej wykazać jego szkodliwość lub brak skuteczności. W praktyce oznacza to, iż twórcy leków, którzy poprosili o doradztwo naukowe, i zastosowali się do przekazanych wskazówek, i tak mogą nie uzyskać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. I odwrotnie – twórcy leków, którzy nie skorzystali z porad, i tak mogą uzyskać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Chociaż zakres tych procedur jest inny, długoterminowa fachowa i specjalistyczna wiedza o danym leku, gromadzona w ramach doradztwa naukowego, przyda się do jego lepszego poznania i będzie użyteczna podczas oceny wniosku o dopuszczenie do obrotu.

W obydwu procedurach decyzje podejmowane są wspólnie na postawie szczegółowych dyskusji i konsultacji. Żaden członek SAWP lub CHMP nie może indywidualnie narzucić konkretnej decyzji – decyzja musi być uzgodniona przez większość.

Jakie informacje dotyczące wyników doradztwa naukowego publikuje EMA?

W fazie prac rozwojowych i w fazie oceny dokładne porady przekazane firmie nie są podawane do publicznej wiadomości, ponieważ ich ujawnienie na tym etapie może zniweczyć wysiłek włożony w prace badawczo-rozwojowe i zniechęcić do badań nad nowymi lekami.

Informacje są jednak udostępniane jak tylko lek otrzyma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

W czerwcu 2018 r. EMA zaczęła publikować dokładniejsze informacje, dotyczące korzystania z doradztwa naukowego podczas prac rozwojowych nad lekami, zawarte w sprawozdaniu oceniającym leki, które uzyskały wsparcie w ramach programu PRIME Europejskiej Agencji Leków (tj. leki na schorzenia, w których nie ma zadowalających metod leczenia, ale wstępne wyniki ich oceny okazały się obiecujące). Inicjatywa PRIME ta objęła wszystkie leki, dla których sprawozdania oceniające ukończono po 1 stycznia 2019 r.

W szczególności na początku sprawozdania oceniającego zamieszczane jest podsumowanie pytań zadanych przez twórcę leku, a w stosownych punktach sprawozdania można znaleźć najważniejsze elementy przekazanej opinii. Dodatkowo sprawozdanie zawiera informacje dotyczące zastosowania się firmy do wskazówek zawartych w tej opinii.

Sprawozdania oceniające leki publikowane są na stronie internetowej EMA jak tylko Komisja Europejska wyda ostateczną decyzję w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Poza tym na życzenie udostępniona może być pełna opinia.

Doradztwo naukowe stanowi jedno z podstawowych źródeł informacji wykorzystywanych do aktualizacji wytycznych naukowych przez EMA, dotyczących prac rozwojowych nad lekami. Wytyczne dla konkretnych chorób są regularnie aktualizowane z uwzględnieniem wiedzy i doświadczeń zdobytych podczas doradztwa naukowego i procesu oceny leków. W ten sposób wyniki doradztwa naukowego stają się dostępne dla wszystkich.

Jakie kroki są podejmowane, aby zagwarantować niezależność ekspertów w procesie doradztwa naukowego?

EMA sprawdza deklarację o braku konfliktu interesów składaną przez każdego eksperta zanim dopuści go do procesu doradztwa naukowego. Jeśli uzna, że jakiekolwiek interesy mogą mieć wpływ na jego bezstronność, zastosuje stosowne ograniczenia.

EMA wprowadziła w życie zasady postępowania w przypadku stwierdzenia sprzecznych interesów w celu ograniczenia udziału w pracach Agencji członków komitetów, ekspertów i pracowników, których interesy mogą być sprzeczne, zachowując jednocześnie możliwość korzystania z najlepszej dostępnej wiedzy specjalistycznej.

Członkowie SAWP i wszyscy pozostali eksperci składają deklarację o braku konfliktu interesów zanim wezmą udział w jakichkolwiek pracach dla EMA.

Agencja przypisuje poziom ryzyka każdej deklaracji w zależności od tego, czy dany ekspert czerpie jakiekolwiek bezpośrednie lub pośrednie korzyści (finansowe albo innego rodzaju), które mogłyby mieć wpływ na jego bezstronność. Przed rozpoczęciem nowej procedury z zakresu doradztwa naukowego EMA sprawdza złożoną przez każdego członka lub eksperta deklarację i w razie stwierdzenia sprzecznych interesów ogranicza prawa danego członka lub eksperta.

Ograniczenia te dotyczą zakazu uczestniczenia w dyskusji na konkretny temat lub wykluczenia z głosowania nad tym zagadnieniem.

Doradztwo naukowe – szczegóły procesu

Dwóch ekspertów, wspieranych przez niezależne zespoły, przeprowadza oddzielne oceny; często o konsultację proszeni są również dodatkowi eksperci i strony zainteresowane.

01 Twórca leku, który chce ubiegać się o doradztwo naukowe, musi najpierw powiadomić EMA i przesłać krótkie streszczenie założeń dotyczących realizowanego projektu. Można zorganizować też spotkanie, zwłaszcza w przypadku leków złożonych lub dla podmiotów, które po raz pierwszy korzystają z doradztwa naukowego.

02 Następnie twórca leku wysyła listę konkretnych pytań naukowych i proponowanych odpowiedzi. EMA ustala, czy są to uzasadnione pytania dla doradztwa naukowego.

03 Dla każdej zatwierdzonej procedury z zakresu doradztwa naukowego (lub procedury „pomocy w przygotowaniu protokołu" w przypadku leków sierocych) wyznacza się dóch członków SAWP, dysponujących gruntowną wiedzą specjalistyczną pozwalającą na rozpatrzenie tych pytań, jako koordynatorów.

04 Każdy koordynator powołuje zespół oceniający, zapraszając do niego biegłych ze swojej agencji krajowej lub z innych agencji UE. Każdy zespół przygotowuje raport dotyczący rozpatrywanych pytań naukowych; sporządza listę zagadnień do omówienia ze wszystkimi pozostałymi członkami SAWP i może poprosić wnioskodawcę o wszelkie dodatkowe dokumenty lub wyjaśnienia.

05 Jeśli SAWP zechce omówić konkretne kwestie z twórcą leku, zorganizuje spotkanie, zwłaszcza gdy nie zgadza się z zaproponowanym planem i proponuje inne plany prac rozwojowych.

06 SAWP konsultuje się z odpowiednimi komitetami EMA (np. z Komitetem ds. Terapii Zaawansowanych (Committee for Advanced Therapies - CAT)) lub Komitetem ds. Leków Sierocych (Committee for Orphan Medicinal Products, (COMP)) oraz z naukowymi grupami roboczymi. Dodatkowi eksperci zewnętrzni mogą być także poproszeni o konsultacje, które dodatkowo wzbogacają specjalistyczną wiedzę dostępną dla członków SAWP.

07 Często przeprowadza się także konsultacje z pacjentami. Jeśli EMA podejmie decyzję o udzieleniu twórcy leku odpowiedzi na piśmie, pacjenci proszeni są o uwagi i komentarz; jeśli EMA zdecyduje się spotkać z twórcą leku, na spotkanie zaprasza się również pacjentów.

08 SAWP formułuje odpowiedź na zadane pytania naukowe. Ostateczna opinia jest omawiana i zatwierdzana przez CHMP, a następnie wysyłana do twórcy leku.

03
Ocena

Co się dzieje przed rozpoczęciem oceny leku?

Na kilka miesięcy przed rozpoczęciem oceny, EMA przekazuje wytyczne twórcom leków, aby mieć pewność, że ich wnioski o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są zgodne z prawem i wymogami regulacyjnymi oraz aby uniknąć niepotrzebnych opóźnień.

Żeby uzyskać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, twórcy leków muszą przedstawić określone dane dotyczące ich leku. Następnie EMA przeprowadza gruntowną ocenę tych danych, aby móc podjąć decyzję, czy dany lek jest dobrej jakości, bezpieczny i skuteczny, a więc odpowiedni do stosowania u pacjentów.

EMA przekazuje firmom wytyczne na temat rodzaju informacji, jakie należy uwzględnić we wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Na około 6-7 miesięcy przed złożeniem wniosku, twórcy leku mogą spotkać się z przedstawicielami EMA aby upewnić się, że ich wniosek jest zgodny z prawem i wymogami regulacyjnymi. W praktyce oznacza to, że wniosek uwzględnia wszystkie rozmaite aspekty wymagane przez prawodawstwo UE i wykazuje, iż lek działa zgodnie z przeznaczeniem.

W tych spotkaniach uczestniczy szereg osób z EMA, które są odpowiedzialne za różne kwestie, takie jak jakość, bezpieczeństwo i skuteczność, zarządzanie ryzykiem lub aspekty dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży. Osoby te będą zajmować się wnioskiem przez cały czas trwania oceny.

EMA zachęca twórców leków do ubiegania się o organizację takich spotkań przed złożeniem wniosku, ponieważ mają one na celu poprawę jakości wniosków i uniknięcie niepotrzebnych opóźnień.

Kto ponosi koszty oceny leku?

Prawodawstwo europejskie wymaga, aby firmy farmaceutyczne partycypowaly w kosztach regulacji produktów leczniczych. Jako że firmy będą czerpały dochody ze sprzedaży leków, dlatego sprawiedliwe jest, aby ponosiły większość kosztów związanych z ich regulacją. To oznacza, że podatnicy w UE nie muszą pokrywać wszystkich kosztów związanych z zagwarantowaniem bezpieczeństwa i skuteczności leków.

Firmy wnoszą z góry opłatę administracyjną, zanim EMA rozpocznie ocenę. Opłata administracyjna dotycząca każdej procedury jest określona w prawodawstwie UE.

Jakie informacje należy podać we wniosku o dopuszczenie do obrotu?

Dane przedstawione przez twórców leków we wnioskach o dopuszczenie do obrotu muszą być zgodne z przepisami prawa UE. Muszą zawierać szereg informacji, w tym sposób wytwarzania leku, wyniki jego oceny w badaniach laboratoryjnych, działania korzystne i niepożądane obserwowane u pacjentów oraz metody zarządzania ryzykiem, a także proponowane materiały informacyjne przeznaczone dla pacjentów i lekarzy.

Dane zawarte we wniosku o dopuszczenie do obrotu muszą uwzględniać informacje dotyczące:

- grupy pacjentów, w leczeniu których ma być stosowany dany lek oraz tego, czy istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne, które spełni dany lek;
- jakości leku, w tym jego właściwości chemicznych i fizycznych, takich jak trwałość, czystość i aktywność biologiczna;
- zgodności z międzynarodowymi wymogami dotyczącymi analiz laboratoryjnych, wytwarzania leków i prowadzenia badań klinicznych (zasady „dobrej praktyki laboratoryjnej", „dobrej praktyki klinicznej" i „dobrej praktyki wytwarzania");
- mechanizmu działania leku ocenianego w badaniach laboratoryjnych;
- dystrybucji i eliminacji leku w organizmie;
- korzyści obserwowanych u pacjentów dla których dany lek jest przeznaczony;
- niepożądanych działań leku obserwowanych u pacjentów, w tym także w szczególnych grupach pacjentów, takich jak dzieci i młodzież lub osoby w podeszłym wieku;
- sposobu zarządzania ryzykiem i monitorowania ryzyka po dopuszczeniu leku do obrotu;
- informacji, które mają być zbierane w badaniach kontrolnych po dopuszczeniu leku do obrotu.

Informacje na temat wszelkich możliwych (znanych lub potencjalnych) zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania leku, sposoby zarządzania ryzykiem i monitorowania ryzyka po dopuszczeniu leku do obrotu oraz informacje, które mają być zbierane w badaniach kontrolnych po dopuszczeniu do obrotu opisano szczegółowo w dokumencie zwanym „planem zarządzania ryzykiem" (ang. Risk Management Plan, (RMP)). RMP jest oceniany przez Komitet ds. bezpieczeństwa EMA, PRAC, aby upewnić się, że jest odpowiedni.

Informacje, które mają być przekazane pacjentom i pracownikom służby zdrowia (tj. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), oznakowanie produktu leczniczego i ulotka informacyjna), musza być także dostarczone przez twórcę leku, a CHMP musi je zweryfikować i zatwierdzić.

Skąd pochodzą te dane?

Większość dowodów zebranych podczas prac rozwojowych nad lekiem pochodzi z badań finansowanych przez twórcę leku. Wszelkie inne dostępne dane (na przykład z badań opisanych w publikacjach medycznych) także muszą być przedłożone przez wnioskodawcę i ocenione.

Badania przedstawione na poparcie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie danego leku do obrotu muszą przestrzegać surowych zasad i byc prowadzone w kontrolowanych warunkach. Międzynarodowe standardy nazywane zasadami dobrej praktyki klinicznej dotyczą sporządzania planu badania oraz rejestrowania i zgłaszania jego wyników w sposób gwarantujący, że te badania są oparte na solidnych podstawach naukowych i prowadzone w sposób etyczny. Materiał dowodowy konieczny do ustalenia korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem leku określony jest w przepisach prawa UE, których muszą przestrzegać twórcy leków. EMA może zażądać przeprowadzenia kontroli w celu sprawdzenia czy te standardy zostały spełnione.

EMA wspiera prowadzenie badań wysokiej jakości poprzez takie inicjatywy jak warsztaty Enpr-EMA i ENCePP, które pozwalają połączyć wiedzę specjalistyczną z niezależnych ośrodków akademickich w całej Europie. Dzięki tym inicjatywom materiał dowodowy dostarczony przez twórców leków można uzupełnić, czerpiąc z dodatkowych źródeł, zwłaszcza w kontekście nieustannego monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku po jego dopuszczeniu do obrotu.

Jaka jest główna zasada stanowiąca podstawę oceny leku?

Główną zasadą stanowiącą podstawę oceny leku jest równowaga między korzyściami i zagrożeniami związanymi z jego stosowaniem. Lek można dopuścić do obrotu jedynie wówczas, gdy korzyści wynikające z jego stosowania przewyższają ryzyko.

Stosowanie wszystkich leków wiąże się z korzyścią, ale także z ryzykiem. Oceniając zebrany materiał dotyczący leku, EMA ustala, czy korzyści z jego stosowania przeważają nad ryzykiem w grupie pacjentów, dla których ten lek jest przeznaczony.

Warto wiedzieć

W niektórych przypadkach, na przykład gdy dany lek ma być stosowany w leczeniu zagrażającej życiu choroby, w której nie ma zadowalających metod leczenia, albo w chorobie bardzo rzadkiej, EMA może zalecić przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie mniej pełnego lub ograniczonego materiału dowodowego pod warunkiem, że w późniejszym okresie dostarczone zostaną dodatkowe dane.

Tak jak w przypadku wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wciąż należy wykazać, że korzyści związane ze stosowaniem leku przewyższają ryzyko.

Ponadto, z uwagi na to, że w chwili przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie wszystko wiadomo o bezpieczeństwie stosowania leku, sposób w jaki ryzyko będzie minimalizowane, a także metody zarządzania ryzykiem i jego monitorowania po udostępnieniu leku do powszechnego użytku również stanowią integralną część oceny i są uzgadnianie w momencie dopuszczenia leku do obrotu.

Chociaż lek jest dopuszczany do obrotu na podstawie ogólnie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w określonej populacji, każdy pacjent jest inny i zanim lek zostanie zastosowany, lekarze oraz ich pacjenci powinni ocenić, w oparciu o dostępne informacje na temat leku i szczególnej sytuacji pacjenta, czy jest to odpowiedni wybór w danym przypadku.

Kto zajmuje się oceną wniosków o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu?

Wnioski ocenia komitet złożony z ekspertów (CHMP). Każdy z jego członków jest wspierany przez zespół biegłych.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, (CHMP)) przy EMA ocenia wnioski złożone przez twórców leków i zaleca, czy dany lek powinien zostać dopuszczony do obrotu, czy nie. W skład tego komitetu wchodzi po jednym członku i jego zmienniku z każdego państwa członkowskiego UE oraz z Islandii i Norwegii. Komitet składa się dodatkowo z maksymalnie pięciu ekspertów z UE w odpowiednich dziedzinach, takich jak statystyka i jakość leków; ekspertów tych mianuje Komisja Europejska.

Podczas przeprowadzania oceny każdy z członków CHMP jest wspierany przez zespół biegłych w agencjach krajowych, którzy dysponują wiedzą specjalistyczną i rozpatrują różne aspekty związane z lekiem, takie jak bezpieczeństwo jego stosowania, jakość i sposób działania.

W czasie oceny CHMP współpracuje również z innymi komitetami EMA: CAT, który prowadzi ocenę leków stosowanych w terapii zaawansowanej (terapia genowa, inżynieria tkankowa i terapia komórkowa); PRAC zajmujący się aspektami związanymi z bezpieczeństwem stosowania leku i zarządzeniem ryzykiem; PDCO zajmujący się aspektami związanymi ze stosowaniem leków u dzieci; oraz COMP zajmujący się lekami wskazanymi jako leki sieroce.

Na czym polega praca CHMP?

Proces oceny CHMP opiera się na weryfikacji danych przez wszystkich recenzentów i podejmowaniu wspólnych decyzji przez cały komitet.

Do prowadzenia procesu oceny każdego wniosku dotyczącego nowego leku wyznaczanych jest dwóch członków komitetu z różnych państw, znanych jako sprawozdawca i współsprawozdawca (w przypadku leków generycznych wyznaczany jest tylko jeden sprawozdawca). Wyznacza się ich zgodnie z obiektywnymi kryteriami, aby jak najlepiej wykorzystać wiedzę specjalistyczną dostępną w UE.

Zadaniem sprawozdawcy i współsprawozdawcy jest przeprowadzenie naukowej oceny leku w sposób niezależny od siebie. Każdy z nich formuje zespół oceniający złożony z biegłych z agencji krajowej w państwie, z którego pochodzą, a czasami też z innych agencji krajowych.

Każdy zespół w sprawozdaniach oceniających przedstawia w skrócie dane z wniosku, własną opinię na temat działania leku oraz spostrzeżenia dotyczące wątpliwości i ograniczeń związanych z przedłożonymi danymi. Formułują również pytania, na które ma odpowiedzieć wnioskodawca. W tych dwóch oddzielnych procedurach oceny bierze się pod uwagę wymogi regulacyjne, odpowiednie wytyczne naukowe i doświadczenie w ocenie podobnych leków.

Oprócz sprawozdawcy i współsprawozdawcy CHMP wyznacza także jednego lub większą liczbę recenzentów spośród członków CHMP . Mają oni przyglądać się, w jaki sposób przeprowadzana jest ocena i upewnić się, że argumenty naukowe są rzetelne, przejrzyste i solidne.

Wszyscy członkowie CHMP również aktywnie uczestniczą w procesie oceny w dyskusjach z kolegami i ekspertami ze swoich agencji krajowych. Weryfikują oceny sprawozdawców, wnoszą uwagi i formułują dodatkowe pytania skierowane do wnioskodawcy. Następnie wyniki wstępnej oceny i uwagi recenzentów oraz innych członków komitetu są omawiane w czasie posiedzeń plenarnych CHMP.

W wyniku tych dyskusji i w miarę udostępniania nowych informacji dostarczanych przez dodatkowych ekspertów lub zawartych w wyjaśnieniach przedstawianych przez wnioskodawcę w trakcie procesu oceny, argumenty naukowe są jaśniej określane tak aby wydać zalecenia końcowe stanowiące wynik analizy danych i opinię komitetu na ich temat. Czasami może to oznaczać, iż na przykład poglądy komitetu na temat korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem leku mogą ulec zmianie w trakcie oceny i różnić od wyników wstępnej oceny przeprowadzonej przez sprawozdawców.

Czy CHMP może zażądać dostarczenia większej ilości informacji podczas oceny leku?

W czasie oceny CHMP zadaje pytania dotyczące materiału dowodowego zawartego we wniosku i prosi wnioskodawcę o wyjaśnienia lub dodatkowe analizy w celu rozwiania wszelkich wątpliwości. Odpowiedzi należy dostarczyć w uzgodnionym terminie.

CHMP może zgłosić zastrzeżenia lub obawy dotyczące dowolnego aspektu związanego z lekiem. Poważne zastrzeżenia, jeśli nie zostaną wyjaśnione, uniemożliwiają dopuszczenie leku do obrotu.

Poważne zastrzeżenia mogą, na przykład, dotyczyć sposobu badania leku, procesu jego wytwarzania lub działań obserwowanych u pacjentów, takich jak poziom korzyści albo skala działań niepożądanych.

Na czyjej wiedzy fachowej może dodatkowo oprzeć się CHMP?

W celu wzbogacenia dyskusji, w czasie oceny o konsultację często proszeni są eksperci dysponujący specjalistyczną wiedzą naukową lub doświadczeniem klinicznym.

W każdym momencie oceny, CHMP może powołać dodatkowych ekspertów, prosząc o udzielenie porady w sprawie konkretnych aspektów, jakie pojawiły się podczas procesu.

CHMP może poprosić o wsparcie i udzielenie odpowiedzi na pytania grupy robocze, których członkowie dysponują wiedzą fachową w określonej dziedzinie, np. biostatystyce, lub z konkretnego obszaru terapeutycznego, np. onkologii. Członkowie grup roboczych EMA posiadają obszerną wiedzę na temat najnowszych osiągnięć naukowych w ich specjalności.

Komitet może także powołać ekspertów z zewnątrz w ramach naukowych grup doradczych lub utworzonych doraźnie grup ekspertów. Grupy te złożone z pracowników służby zdrowia i pacjentów proszone są o odpowiedź na określone pytania dotyczące możliwości zastosowania i wartości danego leku w praktyce klinicznej.

Warto wiedzieć

Eksperci z zewnątrz proszeni są o konsultację w przypadku około 1/4 ocen dotyczących nowych leków (pomijając leki generyczne).

Warto wiedzieć

EMA regularnie wymienia opinie w sprawie trwających procesów oceny leków z innymi organami regulacyjnymi, takimi jak FDA w Stanach Zjednoczonych, Health Canada i urzędy w Japonii. Dyskusje te mogą dotyczyć, na przykład, aspektów klinicznych i statystycznych, strategii zarządzania ryzykiem oraz badań, jakie należy przeprowadzić po dopuszczeniu leku do obrotu.

Na czym polega udział pacjentów i pracowników służby zdrowia?

Pacjenci i pracownicy służby zdrowia mają praktyczny wgląd w omawiane kwestie. Dlatego prowadzone są konsultacje z nimi jako ekspertami, którzy są w stanie ocenić, czy dany lek może zaspokoić ich potrzeby.

Pacjenci i pracownicy służby zdrowia zapraszani są jako eksperci do naukowych grup doradczych lub powołanych doraźnie grup ekspertów. Pacjenci uczestniczą w dyskusjach, na przykład przedstawiając swoje doświadczenia związane z chorobą, własne potrzeby i ryzyko, jakie mogliby zaakceptować biorąc pod uwagę spodziewane korzyści z leku. Pracownicy służby zdrowia mogą doradzać w kwestii grup pacjentów, których potrzeby są niezaspokojone, albo możliwości wykorzystania zaproponowanych środków mających na celu minimalizację ryzyka związanego ze stosowaniem leku w praktyce klinicznej.

Poza tym poszczególni pacjenci mogą być zapraszani na posiedzenia plenarne CHMP osobiście lub jako uczestnicy telekonferencji, albo proszeni o konsultacje na piśmie (na stronie internetowej EMA można znaleźć wyniki programu pilotażowego).

Warto wiedzieć

W 2018 r. pacjenci i pracownicy służby zdrowia uczestniczyli w ocenie mniej więcej jednego na cztery nowe leki (pomijając leki generyczne).

W jaki sposób gwarantowana jest niezależność ekspertów?

Niezależność jest zagwarantowana przez wysoki poziom przejrzystości oraz możliwość nałożenia ograniczeń w przypadku stwierdzenia konfliktu interesów który może wpłynąć na bezstronność.

EMA wprowadziła w życie zasady postępowania w przypadku stwierdzenia sprzecznych interesów w celu ograniczenia udziału w pracach Agencji członków, ekspertów i pracowników, których interesy mogą być sprzeczne, przy jednoczesnym zachowaniu możliwości dostępu do najlepszej wiedzy specjalistycznej.

Członkowie i eksperci komitetów oraz grup roboczych i naukowych grup doradczych lub powołanych doraźnie grup eksperckich składają deklarację o braku konfliktu interesów zanim wezmą udział w jakichkolwiek pracach EMA.

Każdej takiej deklaracji Agencja przypisuje poziom ryzyka w zależności od tego, czy dany ekspert czerpie jakiekolwiek bezpośrednie lub pośrednie korzyści (finansowe albo innego rodzaju), które mogłyby mieć wpływ na jego bezstronność. Przed dopuszczeniem do udziału w określonych procedurach EMA sprawdza deklarację o braku konfliktu interesów. W razie stwierdzenia sprzecznych interesów ogranicza prawa danego członka lub eksperta.

Ograniczenia te dotyczą zakazu uczestniczenia w dyskusji na konkretny temat lub wykluczenia z głosowania nad tym zagadnieniem. Deklaracje o braku konfliktu interesów składane przez członków i ekspertów oraz informacje dotyczące ograniczeń nakładanych w czasie posiedzeń naukowych komitetu są dostępne dla ogółu społeczeństwa w protokołach z posiedzeń.

Warto wiedzieć

Deklaracje o braku konfliktu interesów składane przez wszystkich ekspertów, włącznie z pacjentami i pracownikami służby zdrowia, którzy uczestniczą w pracach EMA są publikowane na stronie internetowej EMA. EMA publikuje także roczne sprawozdania dotyczące niezależności jej przedstawicieli, które zawierają fakty i liczby dotyczące deklarowanych korzyści i wynikających z nich ograniczeń.

Reguły obowiązujące ekspertów, którzy są członkami komitetów naukowych są surowsze niż te, które obowiązują dla ekspertów należących do komitetów doradczych i powołanych doraźnie grup eksperckich. W ten sposób EMA może skorzystać z najlepszej wiedzy fachowej grup doradczych w celu zebrania najistotniejszych i najpełniejszych informacji, oraz narzucić surowsze reguły, w procesie podejmowania decyzji.

Także wymagania wobec przewodniczących komitetów i członków pełniących wiodącą role, np. sprawozdawców, są surowsze niż te egzekwowane od pozostałych członków komitetu.

Ponadto członkowie komitetów, grup roboczych, naukowych grup badawczych (oraz eksperci uczestniczący w ich posiedzeniach), a także pracownicy EMA, muszą przestrzegać zasad określonych w kodeksie postępowania EMA.

Jak CHMP wydaje końcowe zalecenia?

Końcowe zalecenia CHMP przyjmowane są w oficjalnym głosowaniu. W warunkach idealnych CHMP przyjmuje uzgodnione stanowisko i jednomyślnie zaleca przyznanie lub odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; taki konsensus osiągany jest w 90% przypadków. Kiedy jednak nie można ustalić końcowych zaleceń w drodze konsensusu, zalecenia te przyjmuje się większością głosów.

Jakie informacje są dostępne dla ogółu społeczeństwa podczas procesu oceny nowego leku i po podjęciu decyzji?

EMA zapewnia wysoki poziom przejrzystości procesu oceny leków dzięki publikacji porządków obrad i protokołów z posiedzeń, sprawozdań opisujących sposób, w jaki lek był oceniany, oraz wyników badań klinicznych przedstawianych przez twórców leków we wnioskach.

Lista nowych leków ocenianych przez CHMP jest dostępna na stronie internetowej EMA i aktualizowana raz w miesiącu.

EMA publikuje także porządki obrad i protokoły ze wszystkich posiedzeń komitetów Agencji, w których zawarte są informacje na temat aktualnego etapu procesu oceny.

Po podjęciu decyzji o przyznaniu lub odmowie dopuszczenia do obrotu, EMA publikuje pełny komplet dokumentów zwany Europejskim Publicznym Sprawozdaniem Oceniającym (ang. European Public Assessment Report, (EPAR)). Zawiera on sprawozdanie oceniające CHMP, w którym szczegółowo opisano oceniane dane oraz uzasadnienie zalecenia lub odmowy przyznania dopuszczenia do obrotu przez CHMP.

Dla wniosków złożonych po 1 stycznia 2015 r. EMA publikuje także wyniki badań klinicznych przedstawione przez twórców leków na poparcie wniosków o dopuszczenie do obrotu. W przypadku wniosków starszych wyniki badań klinicznych można otrzymać na życzenie, składając prośbę o dostęp do dokumentów.

Warto wiedzieć

Od października 2018 r. EMA opublikowała wyniki badań klinicznych, przedstawione przez twórców leków we wnioskach o dopuszczenie do obrotu, dla ponad 100 leków ocenionych ostatnio przez EMA. Są one dostępne do publicznego wglądu na wyznaczonej stronie internetowej EMA dotyczącej danych klinicznych.

Szczegółowy zakres publikowanych przez EMA informacji o lekach stosowanych u ludzi i terminy ich publikacji w okresie od wczesnej fazy prac rozwojowych do wstępnej oceny leku, a także opis zmian wprowadzanych po dopuszczeniu do obrotu można znaleźć w Przewodniku po informacjach na temat leków stosowanych u ludzi ocenianych przez EMA (ang. Guide to information on human medicines evaluated by EMA).

Terminarz oceny leków

Procedura oceny wniosku dotyczącego nowego leku trwa maksymalnie 210 dni „aktywnych". Ten okres aktywnej oceny to czas, jaki zajmuje ekspertom EMA ocena materiału dowodowego dostarczonego przez wnioskodawcę na poparcie wniosku o dopuszczenie do obrotu. Okres ten jest jednokrotnie lub dwukrotnie przerywany (zawieszenie prac, ang. 'clock-stop').
W czasie tych przerw wnioskodawca przygotowuje odpowiedzi na wszelkie pytania zadane przez CHMP. Maksymalny czas trwania zawieszenia prac zależy od tego, ile czasu zajmie wnioskodawcy przygotowanie odpowiedzi na pytania, ale musi być uzgodniony przez CHMP. Pierwsze zawieszenie prac trwa zwykle 3 do 6 miesięcy, a drugie od 1 do 3 miesięcy. Na ogół ocena nowego leku trwa zazwyczaj około roku.

Warto wiedzieć

Czas oceny może być skrócony do 150 zamiast 210 dni, jeśli danemu lekowi przyznano prawo do „przyspieszonej ścieżki oceny". Jest to możliwe w przypadku leków uznanych za mające ogromne znaczenie dla zdrowia publicznego, na przykład leków przeznaczonych do stosowania w schorzeniach, w których nie ma możliwości wyboru inneterapii, a także leków, które mogą spełnić niezaspokojone potrzeby medyczne.

Zespoły sprawozdawcy i współsprawozdawcy CHMP[1] oceniają dostarczony materiał dowodowy dotyczący leku i niezależnie od siebie przygotowują sprawozdania oceniające, w których podkreślają wszelkie kwestie lub problemy wymagające wyjaśnienia przez wnioskodawcę.

01

02

Na tym etapie sprawozdawcy mogą zalecić kontrolę miejsca wytwarzania leku, ośrodka w którym prowadzone są badania niekliniczne lub kliniczne albo procesu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii uwzględnionego we wniosku. Jeśli komitet zaaprobuje kontrolę to przeprowadzą ją inspektorzy z agencji krajowych w UE.

[1] W przypadku leku stosowanego w terapii zaawansowanej sprawozdawcy zostaną wybrani spośród członków Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (ang. Committee for Advanced Therapies, CAT) EMA; każdy z nich będzie współpracował z koordynatorem z ramienia CHMP.

03

Równolegle jako sprawozdawcę i współsprawozdawcę wyznacza się dwóch członków Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, (PRAC)) przy EMA, którzy mają ocenić zaproponowany przez firmę plan zarządzania ryzykiem (ang. RMP). W planie tym opisano sposoby minimalizacji lub eliminacji istotnych zagrożeń po dopuszczeniu leku do obrotu oraz zbierania dodatkowych informacji na temat zagrożeń i wątpliwości związanych ze stosowaniem leku (np. poprzez prowadzenie badań bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu). Ta ocena jest weryfikowana przez wszystkich członków PRAC.

04

Opierając się na wynikach wstępnej oceny, sprawozdawca i współsprawozdawca CHMP udostępniają swoje sprawozdania oceniające wszystkim członkom CHMP i PRAC wraz z listą pytań do wyjaśnienia przez wnioskodawcę. Wyniki oceny planu zarządzania ryzykiem, w których również uwzględniono pytania do wnioskodawcy, także przekazywane są członkom CHMP i PRAC.

05

Sprawozdania oceniające przygotowane przez sprawozdawców weryfikowane są także przez recenzentów CHMP, którzy przekazują swoje uwagi po sprawdzeniu, w jaki sposób przeprowadzona była ocena i upewnieniu się, że argumenty naukowe są rzetelne, jasne i solidne.

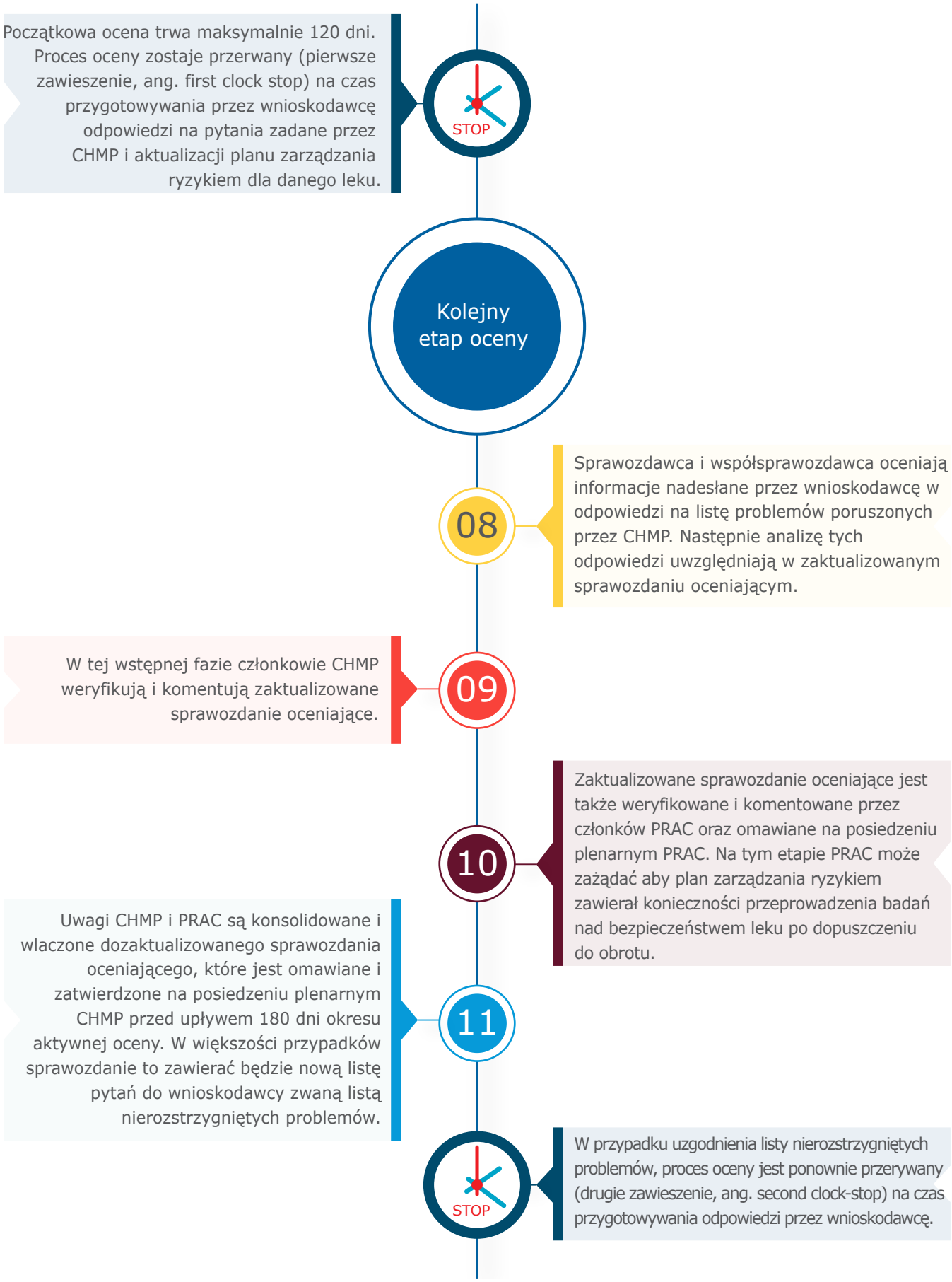
06

Uwagi przekazane przez wszystkie strony zainteresowane, czyli zespoły sprawozdawcy i współsprawozdawcy, pozostałych członków CHMP[2], członków PRAC i recenzentów CHMP, są omawiane w czasie spotkania poświęconego wzajemnej weryfikacji (ang. peer-review meeting). Jest to kluczowy punkt oceny leku, w którym wstępne stanowiska i opinie są integrowane i konsolidowane. W ten sposób powstaje jedno wspólne sprawozdanie oceniające, które będzie zawierało streszczenie oceny oraz listę wątpliwości i zastrzeżeń.

07

Następnie to wspólne sprawozdanie oceniające omawiane jest na posiedzeniu plenarnym CHMP. W wyniku tych dyskusji niektóre odmienne poglądy i kwestie mogą zostać wyjaśnione, nowe wątpliwości zgłoszone, i treść sprawozdania jest odpowiednio aktualizowana. Po zakończeniu dyskusji CHMP przyjmuje sprawozdanie, które odzwierciedla wspólne stanowisko uzgodnione na podstawie dotychczas zebranych dowodów i przeprowadzonych rozmów, oraz zawiera listę pytań do wyjaśnienia przez wnioskodawcę.

[2] W przypadkach dotyczących terapii zaawansowanych w procesie tym biorą również udział członkowie CAT.


Początkowa ocena trwa maksymalnie 120 dni. Proces oceny zostaje przerwany (pierwsze zawieszenie, ang. first clock stop) na czas przygotowywania przez wnioskodawcę odpowiedzi na pytania zadane przez CHMP i aktualizacji planu zarządzania ryzykiem dla danego leku.
STOP
Kolejny etap oceny
08
Sprawozdawca i współsprawozdawca oceniają informacje nadesłane przez wnioskodawcę w odpowiedzi na listę problemów poruszonych przez CHMP. Następnie analizę tych odpowiedzi uwzględniają w zaktualizowanym sprawozdaniu oceniającym.
W tej wstępnej fazie członkowie CHMP weryfikują i komentują zaktualizowane sprawozdanie oceniające.
09
10
Zaktualizowane sprawozdanie oceniające jest także weryfikowane i komentowane przez członków PRAC oraz omawiane na posiedzeniu plenarnym PRAC. Na tym etapie PRAC może zażądać aby plan zarządzania ryzykiem zawierał konieczności przeprowadzenia badań nad bezpieczeństwem leku po dopuszczeniu do obrotu.
Uwagi CHMP i PRAC są konsolidowane i wlaczone dozaktualizowanego sprawozdania oceniającego, które jest omawiane i zatwierdzone na posiedzeniu plenarnym CHMP przed upływem 180 dni okresu aktywnej oceny. W większości przypadków sprawozdanie to zawierać będzie nową listę pytań do wnioskodawcy zwaną listą nierozstrzygniętych problemów.
11
STOP
W przypadku uzgodnienia listy nierozstrzygniętych problemów, proces oceny jest ponownie przerywany (drugie zawieszenie, ang. second clock-stop) na czas przygotowywania odpowiedzi przez wnioskodawcę.

Po drugim zawieszeniu, wnioskodawca lub CHMP mogą poprosić o złożenie ustnego wyjaśnienia, w którym wnioskodawca zwraca się bezpośrednio do komitetu. Ma to zazwyczaj miejsce gdy CHMP wciąż ma poważne zastrzeżenia do wniosku i wtedywnioskodawca proszony jest o złożenie wyjaśnień w sprawie nierozstrzygniętych problemów zgłoszonych przez komitet.

12

13

Na tym etapie sprawozdawcy lub dowolny członek CHMP mogą zasugerować skonsultowanie określonych kwestii z grupą roboczą albo powołanie przez komitet dodatkowych ekspertów, w tym także pacjentów i pracowników służby zdrowia, w ramach naukowej grupy doradczej lub zorganizowanej doraźnie grupy ekspertów. Grupa zostanie poproszona o udzielenie odpowiedzi na konkretne pytania, zwykle związane ze stosowaniem danego leku w praktyce klinicznej, a przewodniczący grupy przekaże komitetowi wyniki dyskusji.

Koncowa dyskusja i opinia

Po otrzymaniu odpowiedzi na nierozstrzygnięte problemy i ich ewentualnym omówieniu, podczas udzielania przez firmę ustnych wyjaśnień, sprawozdawca i współsprawozdawca CHMP oceniają zweryfikowane informacje przekazane przez wnioskodawcę i włączają wyniki swojej oceny do zaktualizowanego sprawozdania oceniającego. Podobnie robi sprawozdawca i współsprawozdawca PRAC w odniesieniu do planu zarządzania ryzykiem.

14

15

Zaktualizowane sprawozdanie oceniające jest weryfikowane przez członków tych dwóch komitetów i omawiane na posiedzeniu CHMP.

CHMP przyjmuje stanowisko w sprawie wniosku najpóźniej do 210 dnia okresu aktywnej oceny. Komitet wyda zalecenie czy należy przyznać pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu, a jeśli tak to pod jakimi warunkami stosowania. Komitet uzgodni również sformułowania, które będą zawarte w drukach informacyjnych przeznaczonych dla pracowników służby zdrowia i pacjentów (tj. w ChPL, oznakowaniu produktu i ulotce dołączonej do opakowania) a także wszelkie dodatkowe dane, które firma musi dostarczyć po dopuszczeniu leku do obrotu.

16

17

W większości przypadków decyzje komitetu przyjmowane są w drodze konsensusu. Kiedy nie można osiągnąć konsensusu, końcowa opinia komitetu będzie reprezentować pogląd większości. Odmienne stanowiska oraz nazwiska członków, którzy je wyrażają, dołączane są do opinii komitetu i odnotowywane w protokołach z posiedzeń. Następnie te odmienne stanowiska publikowane są wraz z publicznym sprawozdaniem oceniającym.

Ponowna rozpatrzenie

Wnioskodawca może ubiegać się o ponowne rozpatrzenie opinii CHMP, podając podstawy zgłoszenia odwołania, w ciągu 15 dni od daty otrzymania powiadomienia o wydaniu opinii przez CHMP.

18

19

Następnie wyznacza się sprawozdawcę i współsprawozdawcę innego niż w przypadku oceny wstępnej.

Procedura ponownego rozpatrywania opinii dotyczy wyłącznie punktów wskazanych przez wnioskodawcę w odwołaniu i opiera się tylko na danych naukowych dostępnych w czasie zatwierdzania wstępnej opinii przez komitet. W praktyce oznacza to, że na tym etapie wnioskodawca nie może przedłożyć żadnych nowych dowodów. Wnioskodawca może poprosić komitet o konsultację z naukową grupą doradczą w procesie ponownego rozpatrywania opinii. Jeśli konsultacje z daną grupą ekspertów już zostały przeprowadzone w fazie wstępnej oceny, w ponownym rozpatrzeniu opinii wezmą udział inni eksperci.

20

21

Na zakończenie procedury ponownego rozpatrywania opinii, która trwa maksymalnie 60 aktywnych dni, CHMP wydaje opinię końcową.

04

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Kto udziela pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ważnych w całej Unii Europejskiej?

EMA jest ciałem naukowym, które dysponuje wiedzą specjalistyczną niezbędną do oceny korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem leków. Jednak zgodnie z przepisami prawa obowiązującego w UE, Agencja nie ma uprawnień do udzielania faktycznych zezwoleń na wprowadzenie leków do obrotu w różnych państwach UE. Zadanie EMA polega na wydawaniu zaleceń Komisji Europejskiej, która następnie podejmuje ostateczną, prawnie wiążącą decyzję w prawie możliwości wprowadzenia danego leku do obrotu w UE.

Warto wiedzieć

Podczas gdy większość nowych, innowacyjnych leków ocenianych jest przez EMA i dopuszczanych do obrotu przez Komisję Europejską z przeznaczeniem na rynek UE, większość leków generycznych i leków dostępnych bez recepty ocenianych jest i rejestrowanych w UE na szczeblu krajowym. Ponadto wiele dostępnych dzisiaj starszych leków zostało dopuszczonych do obrotu na szczeblu krajowym, ponieważ były dostępne na rynku zanim powstała EMA. Większość państw członkowskich posiada rejestr leków dopuszczonych do obrotu w procedurze krajowej.

Decyzja ta wydawana jest w ciągu 67 dni od daty otrzymania zaleceń od EMA. Zatem to Komisja jest organem wydającym pozwolenia dla wszystkich produktów dopuszczanych do obrotu w procedurze centralnej.

Decyzje Komisji są publikowane w rejestrze wspólnotowym produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

05
Dostęp

Kto podejmuje decyzje w sprawie dostępu pacjentów do leków?

Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu ważnego w całej UE, decyzje w sprawie ustalania cen i polityki refundacyjnej podejmowane są na szczeblu krajowym i regionalnym. Te wybory muszą być dokonywane z uwzględnieniem specyfiki narodowego systemu ochrony zdrowia w każdym kraju, a EMA nie ma wpływu na kalkulację cen ani na politykę refundacyjną. EMA może jednak ułatwić te procesy dzięki współpracy z organami krajowymi, takimi jak Agencja Oceny Technologii Medycznych (HTA).

Leki, dla których Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, mogą być wprowadzone na rynek w całej Unii Europejskiej. Jednak to firma posiadająca pozwolenie na dopuszczenie do obrotu decyduje, w których państwach UE dany lek będzie rozprowadzany.

Poza tym, zanim lek udostępniony zostanie pacjentom w konkretnym państwie UE, decyzje dotyczące ustalania cen i polityki refundacyjnej podejmowane są na szczeblu krajowym i regionalnym z uwzględnieniem specyfiki narodowego systemu ochrony zdrowia w danym kraju.

EMA nie ma wpływu na ustalanie ceny ani na politykę refundacyjną. Jednak aby ułatwić te procesy, Agencja współpracuje z urzędami ds. oceny technologii medycznych (HTA), które oceniają względną skuteczność nowego leku w porównaniu z lekami już dostępnymi, a także z płatnikami świadczeń z zakresu ochrony zdrowia w UE, którzy analizują efektywność kosztową danej terapii, jej wpływ na budżet systemu ochrony zdrowia oraz stopień ciężkości przebiegu choroby.

Współpraca ta ma na celu znalezienie sposobów, jakimi twórcy leków mają zapewnić niezbędne dane dla organów nadzorujących procedury rejestracji leków, a także dla urzędów ds. oceny technologii medycznych oraz płatników świadczeń z zakresu ochrony zdrowia w UE w czasie prac rozwojowych nad lekiem, zamiast tworzenia nowych danych po jego dopuszczeniu do obrotu. Jeśli na wczesnym etapie prac rozwojowych nad lekiem możliwe będzie utworzenie jednego kompletu dowodów, który zaspokoi potrzeby wszystkich tych grup, podjęcie decyzji w sprawie ustalenia cen i polityki refundacyjnej na szczeblu krajowym powinno być łatwiejsze i szybsze. Aby to osiągnąć, EMA oraz europejska sieć ds. oceny technologii medycznych (ang. European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA) oferuje twórcom leków możliwość uzyskania jednoczesnej, skoordynowanej opinii na temat ich planów prac rozwojowych.

W tych konsultacjach rutynowo uczestniczą przedstawiciele pacjentów, co umożliwia uwzględnienie w dyskusji ich poglądów i doświadczeń.

Warto wiedzieć

W 2018 r. w czasie prac rozwojowych nad 27 lekami na życzenie skorzystano jednocześnie z porad udzielanych przez EMA i agencje oceny technologii medycznych. W dwóch trzecich spośród tych przypadków uwzględniono opinie pacjentów.

06 Monitorowanie bezpieczeństwa

W jaki sposób zapewnia się bezpieczeństwo stosowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu?

Po dopuszczeniu leku do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w Unii Europejskiej, EMA i państwa członkowskie UE nieprzerwanie monitorują bezpieczeństwo jego stosowania i podejmują stosowne działania, jeśli nowe informacje wskazują na to, że dany lek już nie jest tak skuteczny ani bezpieczny, jak sądzono wcześniej.

Proces monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków obejmuje wiele rutynowych działań – od oceny sposobu monitorowania ryzyka związanego ze stosowaniem leku i zarządzania tym ryzykiem po dopuszczeniu do obrotu; poprzez nieprzerwane monitorowanie zgłaszanych przez pacjentów i pracowników służby zdrowia podejrzewanych działań niepożądanych, które zostały zidentyfikowane w nowych badaniach klinicznych albo odnotowane w publikacjach naukowych; regularną ocenę sprawozdań oceniających stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem leku w praktyce klinicznej składanych przez firmę posiadającą pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; aż po ocenę planów i wyników badań bezpieczeństwa prowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu, które były wymagane w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Na życzenie państwa członkowskiego lub Komisji Europejskiej, EMA może również przeprowadzić weryfikację danych dotyczących leku lub klasy leków. Są to tak zwane unijne procedury arbitrażowe; które są zazwyczaj rozpoczynane w przypadku problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku, skutecznością działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka lub stosunkiem korzyści do ryzyka.

Przy EMA działa specjalnie wyznaczony komitet odpowiedzialny za ocenę i monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków, czyli Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Dzięki temu EMA i państwa członkowskie UE mogą bardzo szybko zareagować w razie wykrycia problemu i w celu ochrony pacjentów we właściwym czasie podjąć wszelkie niezbędne działania, takie jak zmiana informacji dostępnych dla pacjentów i pracowników służby zdrowia, ograniczenie stosowania leku lub zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Więcej informacji na temat nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii można znaleźć na stronie internetowej EMA.

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

Od laboratorium do pacjenta – droga leku dopuszczonego do obrotu
przez Europejską Agencję Leków (EMA)
EMA/103813/2018 Rev. 1

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