



Bryssel den 28.3.2014
COM(2014) 188 final

RAPPORT FRÅN KOMMISSIONEN TILL EUROPAPARLAMENTET OCH RÅDET

**i enlighet med artikel 25 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007
om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och
förordning (EG) nr 726/2004**

(Text av betydelse för EES)

RAPPORT FRÅN KOMMISSIONEN TILL EUROPAPARLAMENTET OCH RÅDET

i enlighet med artikel 25 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004

(Text av betydelse för EES)

1. INLEDNING

Den vetenskapliga utvecklingen har lett till en ny typ av läkemedel som bygger på genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknik. För att saluföring av s.k. läkemedel för avancerad terapi skulle omfattas av ett gemensamt regelverk antogs 2007 Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi¹.

Syftet med förordning (EG) nr 1394/2007 var att säkerställa en hög skyddsnivå för folkhälsan och fri rörlighet inom EU för läkemedel för avancerad terapi. Själva grunden för förordningen är att läkemedel för avancerad terapi måste vara godkända för försäljning innan de får släppas ut på marknaden. Godkännande för försäljning kan endast erhållas om det efter en vetenskaplig bedömning av kvalitet, effekt och säkerhetsprofil framgår att fördelarna överväger nackdelarna. Ansökan om godkännande för försäljning måste lämnas in till Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*), och det slutliga beslutet fattas av kommissionen. Genom detta förfaringsätt säkerställer man att produkterna bedöms av ett specialiserat organ (kommittén för avancerade terapier) och att godkännandet för försäljning gäller i alla EU:s medlemsstater.

Genom förordning (EG) nr 1394/2007 fick läkemedelsmyndigheten befogenhet att lämna vetenskapliga rekommendationer om huruvida en viss produkt bör anses vara ett läkemedel för avancerad terapi (nedan kallat *klassificering*). Dessutom infördes ett nytt instrument, det s.k. certifieringsförfarandet, som skulle fungera som incitament för små och medelstora företag som inledningsvis deltog i utvecklingen av läkemedel för avancerad terapi men inte hade resurser att göra kliniska prövningar. Certifieringen av att utvecklingsarbetets kvalitetsaspekter och prekliniska aspekter överensstämmer med tillämpliga bestämmelser förväntades hjälpa små och medelstora företag att locka till sig kapital och underlätta överföringen av forskningsresultat till enheter med kapacitet att saluföra läkemedel.

Förordning (EG) nr 1394/2007 är tillämplig sedan den 30 december 2008. En övergångsperiod fastställdes dock för sådana läkemedel för avancerad terapi som redan fanns på EU-marknaden när förordningen antogs. Det innebar att läkemedel för genterapi och läkemedel för somatisk cellterapi måste uppfylla kraven i förordningen senast den 30 december 2011, medan vävnadstekniska produkter måste uppfylla de nya kraven senast den 30 december 2012.

I föreliggande rapport, som utarbetats i enlighet med artikel 25 i förordning (EG) nr 1394/2007, redogör kommissionen för situationen avseende läkemedel för

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

avancerad terap i i EU och analyserar de konsekvenser förordningen haft. Rapporten beaktar resultatet av det offentliga samråd om tillämpningen av förordning (EG) nr 1394/2007 som kommissionens avdelningar hållit (nedan kallat *offentligt samråd*)².

2. FORSKNING OCH UTVECKLING AVSEENDE AVANCERAD TERAPI I EU: NULÄGET

Det pågår omfattande forskning om avancerade terapier i EU. Upp till 250 olika läkemedel för avancerad terapi rapporterades in till EudraCT³ under perioden 2004–2010.

Det är huvudsakligen små företag och icke vinstdrivande enheter som bedriver forskning om avancerade terapier. Nästan 70 % av sponsorerna av de kliniska prövningar av läkemedel för avancerad terapi som rapporterats till EudraCT är icke vinstdrivande enheter eller små och medelstora företag. Mindre än 2 % av alla sponsorer är stora läkemedelsföretag. Också merparten av de ansökningar om vetenskaplig rådgivning som görs till kommittén för avancerade terapier kommer från små och medelstora företag (se 3.5).

Det är ofta svårt att överföra forskningsresultat till läkemedel som patienterna har tillgång till. Endast en liten del av de molekyler som undersöks som potentiella läkemedel kan till slut godkännas för försäljning. Större delen av de undersökta molekylerna utvecklas av olika skäl aldrig så långt att de kan testas på människor (t.ex. för att molekylen förmodade aktivitet eller verkningsmekanismen inte har bekräftats, eller för att prekliniska studier visar att säkerhetsprofilen inte är godtagbar). Dessutom uppskattas det att i genomsnitt mindre än en fjärdedel av de molekyler som genomgår kliniska prövningar blir godkända för försäljning. Efter att en aktiv substans har identifierats tar det vanligtvis mer än tio år innan ett läkemedel godkänns.

De särskilda egenskaperna hos avancerade terapier medför ytterligare svårigheter för dem som utvecklar läkemedel för avancerad terapi. Det är t.ex. svårt att visa att produkten är homogen eftersom råmaterialen är så olika. Och p.g.a. de vanligtvis små tillverkningssatserna och den korta hållbarheten (från några timmar till några dagar) är det ibland omöjligt att göra omfattande tester. Det är inte heller alltid möjligt att genomföra randomiserade kontrollerade kliniska prövningar, t.ex. om administreringen av en produkt kräver kirurgiska ingrepp (vilket gäller de flesta vävnadstekniska produkter) eller om det saknas alternativa behandlingar.

Ytterligare ett hinder för utvecklingen av läkemedel för avancerad terapi är att forskarna oftast saknar tillräckliga anslag och kunskap om regelverket för att framgångsrikt kunna navigera bland förfarandena för godkännande för försäljning. Investerarna avskräcks också i hög grad av den osäkra avkastningen.

3. TILLÄMPNINGEN AV FÖRORDNING (EG) NR 1394/2007 UNDER TIDEN 1 JANUARI 2009–30 JUNI 2013

Regleringen av läkemedel för avancerad terapi har haft stor betydelse för att skydda patienterna från behandlingar som inte är vetenskapligt välgrundade. Genom förordning (EG) nr 1394/2007 finns det dessutom numera ett gemensamt regelverk för bedömning av avancerade terapier i EU.

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

³ Databas över alla kliniska prövningar som inletts i EU efter den 1 maj 2004.

Utvecklingen av avancerade terapier är fortfarande i sin linda, och hittills har bara fyra läkemedel för avancerad terapi blivit godkända för försäljning. Men att det är ett dynamiskt forskningsområde märks på att den vetenskapliga rådgivningen och klassificeringsarbetet i kommittén för avancerade terapier har ökat avsevärt, och på det stora antalet kliniska prövningar av läkemedel för avancerad terapi.

3.1. Ett specialiserat organ och ett anpassat regelverk

Inrättandet av kommittén för avancerade terapier i enlighet med artikel 20 i förordningen har varit ett mycket viktigt led i genomförandet av förordning (EG) nr 1394/2007. Kommittén består av några av EU:s främsta experter på bedömning av kvalitet, effekt och säkerhet hos läkemedel för avancerad terapi. Det första mötet hölls i januari 2009. En samarbetsgrupp mellan kommittén för avancerade terapier och de anmälda organen för medicintekniska produkter inrättades dessutom i november 2010 som en rådgivande grupp till kommittén när det gäller kombinationsläkemedel för avancerad terapi⁴.

Genom förordning (EG) nr 1394/2007 fick kommissionen befogenhet att anta särskilda krav avseende innehållet i ansökan om godkännande, god tillverkningssed, god klinisk sed och spårbarhet för läkemedel för avancerad terapi. Genom ändringen av del IV i den bilaga till direktiv 2001/83/EG som antogs den 14 september 2009 omarbetades några av kraven när det gäller innehållet i ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi⁵. Dessutom är de reviderade riktlinjerna för god tillverkningssed med specifika omarbetningar avseende läkemedel för avancerad terapi tillämpliga sedan den 31 januari 2013⁶. Men de särskilda kraven när det gäller god klinisk sed och spårbarhet har ännu inte antagits, eftersom det ansågs nödvändigt att öka kunskapen om den typ av anpassningar som behövs⁷.

Särskilda bestämmelser om certifieringsförfarandet har antagits genom kommissionens förordning (EG) nr 668/2009 av den 24 juli 2009⁸.

3.2. Godkännande för försäljning

Den 30 juni 2013 hade läkemedelsmyndigheten tagit emot tio ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi. Fem av dem gällde produkter som tidigare funnits på EU-marknaden.

Av de tio ansökningarna har följande fyra genomgått hela förfarandet och beviljats godkännande för försäljning av kommissionen:

- **ChondroCelect**, en vävnadsteknisk produkt avsedd för att reparera enkla, symtomatiska broskdefekter i knäets femurkondyl hos vuxna⁹.

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Kommissionens direktiv 2009/120/EG om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel när det gäller läkemedel för avancerad terapi (EUT L 242, 15.9.2009, s. 3).

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf

⁷ Kommissionens avdelningar har dock offentliggjort vissa rekommendationer om god klinisk sed när det gäller läkemedel för avancerad terapi (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf).

⁸ Kommissionens förordning (EG) nr 668/2009 om tillämpning av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 när det gäller utvärdering och certifiering av kvalitetsuppgifter och prekliniska uppgifter om läkemedel för avancerad terapi vilka utvecklats av mikroföretag och av små och medelstora företag (EUT L 194, 25.7.2009, s. 7).

⁹ Godkännande för försäljning beviljat genom beslut K(2009) 7726 av den 5 oktober 2009.

- **Glybera**, en genterapiprodukt avsedd för vuxna patienter som har fått diagnosen familjär lipoproteinlipasbrist (LPLD) och som har haft svåra eller multipla pankreatitanfall trots en fettsnål kosthållning¹⁰.
- **MACI**, ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi avsett för reparation av symtomgivande broskdefekter i knäet vilka omfattar hela broskets djup (grad III och IV enligt den modifierade Outerbridge-skalan) och med en utbredning på 3–20 cm² hos vuxna patienter med moget skelett.¹¹
- **Provenge**, ett läkemedel för somatisk cellterapi avsett för behandling av asymtomatisk eller mildt symtomatisk, metastaserande, (icke-visceral), kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män för vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerad.¹²

Fyra ansökningar om godkännande för försäljning har avslagits. En av dem gällde en produkt som fanns på marknaden innan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft.

Två av ansökningarna om godkännande för försäljning hade ännu inte blivit bedömda av kommittén för avancerade terapier den 30 juni 2013.

3.3. Klassificering

Kommittén för avancerade terapier hade tagit emot 87 ansökningar och utfärdat 81 rekommendationer om klassificering till och med den 30 juni 2013.¹³ Nästan hälften av ansökningarna om klassificering kom från små och medelstora företag och ytterligare 15 % kom från den icke vinstdrivande sektorn. Ungefär 5 % av alla ansökningar om klassificering kom från stora läkemedelsföretag.

3.4. Certifiering

Endast tre ansökningar om certifiering hade lämnats in till läkemedelsmyndigheten till och med den 30 juni 2013. Två av ansökningarna gällde uteslutande kvalitetsuppgifter, medan den tredje ansökan gällde både kvalitetsuppgifter och prekliniska uppgifter. Kommittén för avancerade terapier beviljade certifiering i alla tre fallen.

3.5. Vetenskaplig rådgivning

Till och med den 30 juni 2013 hade läkemedelsmyndigheten tillhandahållit vetenskaplig rådgivning om läkemedel för avancerad terapi vid 93 tillfällen. Rådgivningen gällde 65 olika produkter. Mer än 60 % av ansökningarna om vetenskaplig rådgivning hade lämnats in av små och medelstora företag och ytterligare 6 % kom från den akademiska världen. Mindre än 10 % av alla ansökningar kom från stora läkemedelsföretag.

I fråga om sju av de tio ansökningarna om godkännande för försäljning hade man tidigare ansökt om vetenskaplig rådgivning.

¹⁰ Godkännande för försäljning beviljat genom beslut C(2012) 7708 av den 25 oktober 2012.

¹¹ Godkännande för försäljning beviljat genom beslut C(2013) 4190 av den 27 juni 2013.

¹² Godkännande för försäljning beviljat genom beslut C(2013) 5841 av den 6 september 2013.

¹³ Klassificeringsförfarandet var ännu inte avslutat för de övriga sex ansökningarna.

4. ANALYS

Man kan använda två parametrar för att mäta vilken inverkan förordning (EG) nr 1394/2007 haft på folkhälsan: 1) I vilken omfattning nya läkemedel för avancerad terapi har blivit tillgängliga i EU. 2) Hur pass effektiva och säkra de läkemedlen är.

Det finns visserligen inga tecken på att kraven i förordning (EG) nr 1394/2007 inte är tillräckligt kraftfulla för att säkerställa att de godkända produkternas kvalitet, effekt och säkerhet är god, men man måste ta ställning till om den höga nivån på folkhälsoskyddet som skulle uppnås genom förordningen undermineras av försäljningen av läkemedel med samma karakteristika som läkemedel för avancerad terapi som saluförs inom ramen för andra regelverk än förordning (EG) nr 1394/2007 (t.ex. de regelverk som gäller för vävnader och celler, medicintekniska produkter eller andra).

Dessutom måste man ta ställning till om det finns utrymme för att underlätta patienternas tillgång till fler läkemedel för avancerad terapi.

4.1. Inverkan av förordning (EG) nr 1394/2007 på tillgången till befintliga läkemedel för avancerad terapi

4.1.1 *Avancerade terapier som var tillgängliga i EU före förordning (EG) nr 1394/2007*

Det är svårt att få fram exakta uppgifter om hur många läkemedel för avancerad terapi som fanns på EU-marknaden innan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft. En förklaring är svårigheterna att tillämpa definitionen av läkemedel för avancerad terapi (se 4.3).

Medlemsstaterna har rapporterat att 31 läkemedel för avancerad terapi legalt fanns på EU-marknaden innan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft.¹⁴ Antalet måste tas med en viss försiktighet, eftersom samma produkt kan ha rapporterats av fler än en medlemsstat och eftersom inte alla medlemsstater har kunna rapportera. Även bland de rapporterade medlemsstaterna kan det hända att uppgifterna inte är fullständiga eftersom några produkter kan ha släppts ut på marknaden som vävnader/celler eller medicintekniska produkter, trots att de skulle kunna omfattas av definitionen av läkemedel för avancerad terapi.

Påpekas bör att ett antal medlemsstater har angett att det inte fanns några läkemedel för avancerad terapi på deras territorium innan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft. Detta var vanligare i de mindre medlemsstaterna.

4.1.2 *Avancerade terapier efter att förordning (EG) nr 1394/2007 trätt i kraft*

Många av dem som utvecklade sådana läkemedel för avancerad terapi som fanns på marknaden innan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft ansökte inte om godkännande för försäljning, vilket framgår av det låga antalet ansökningar som läkemedelsmyndigheten tagit emot (se 3.2).

Enligt uppgifter från medlemsstaterna hade ca 60 undantag från kravet på att läkemedel för avancerad terapi ska ha godkänts för försäljning innan de saluförs beviljats till och med april 2012.¹⁵ Undantagen beviljades i enlighet med artikel 3.7 i

¹⁴ Sammanställning av uppgifter från EMA-undersökningar 2007 och 2009.

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

direktiv 2001/83/EG (det s.k. sjukhusundantaget) och andra bestämmelser i det direktivet, särskilt artikel 5¹⁶.

Därför är det i praktiken svårt att fastställa hur tillgängligheten på behandlingar som även tidigare var tillgängliga har påverkats av att förordning (EG) nr 1394/2007 trätt i kraft.

Å ena sidan fortsätter många befintliga läkemedel för avancerad terapi att användas utan godkännande för försäljning med stöd av undantag som medlemsstaterna har beviljat (t.ex. sjukhusundantaget).

Å andra sidan utgjordes majoriteten (16 av 31) av de läkemedel för avancerad terapi som medlemsstaterna anmält som saluförda på deras territorier redan innan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft av produkter som innehåller kondrocyter. Eftersom godkännande för försäljning i enlighet med förordning (EG) nr 1394/2007 gäller i alla medlemsstater och två godkännanden för försäljning har beviljats för produkter som innehåller kondrocyter, kan tillämpningen av förordningen de facto ha lett till att dessa produkter har fått en ökad täckning inom EU.

4.2. Sjukhusundantaget

Genom förordning (EG) nr 1394/2007 får medlemsstaterna tillåta att specialanpassade läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande används trots att de inte är godkända för försäljning, förutsatt att produkten används för enskilda patienter på sjukhus och under en läkares yrkesmässiga ansvar¹⁷. Detta s.k. sjukhusundantag innebär att man ska tillämpa sådana nationella krav på kvalitet, spårbarhet och säkerhetsövervakning som motsvarar de krav som ställs på godkända läkemedel.

Sjukhusundantaget innebär att patienter under kontrollerade förhållanden kan få ett läkemedel för avancerad terapi när det inte finns något godkänt läkemedel. Dessutom underlättas icke vinstdrivande organisationers (t.ex. universitet och sjukhus) forskning om och utveckling av avancerade terapier, och det kan vara värdefullt för att få information innan man ansöker om godkännande för försäljning.

De erfarenheter som gjorts sedan förordningen trädde i kraft ger dock vid handen att en alltför generös användning av sjukhusundantaget riskerar att minska antalet ansökningar om godkännande för försäljning. Det beror i synnerhet på att kostnaderna för utveckling och underhåll är högre för läkemedel för avancerad terapi som är godkända för försäljning än för läkemedel för avancerad terapi som är tillgängliga genom sjukhusundantaget, eftersom man för att få godkännande för försäljning måste uppfylla hårdare uppgiftskrav och fullgöra mer långtgående skyldigheter efter utsläppandet på marknaden. Läkemedelsutvecklare som ansöker om godkännande för försäljning hamnar därför i ett sämre konkurrensläge än läkemedelsutvecklare som saluför produkterna med hjälp av sjukhusundantaget.

Det skulle få negativa konsekvenser för folkhälsan om sjukhusundantaget blev det normala sättet att saluföra avancerade terapier. Kliniska prövningar är alltså det främsta sättet att få tillförlitlig information om ett läkemedels effekt och säkerhet,

¹⁶ Enligt artikel 5.1 i direktiv 2001/83/EG får en medlemsstat bevilja undantag från bestämmelserna i direktivet ”för läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning i enlighet med föreskrifter som lämnats av en behörig person inom hälso- och sjukvården under denna persons direkta personliga ansvar för att användas av en enskild patient”.

¹⁷ Artikel 28.2 i förordning (EG) nr 1394/2007, som ändrade artikel 3 i direktiv 2001/83/EG.

och att systematiskt ge patienter komplexa läkemedel som inte genomgått lämpliga kliniska prövningar skulle innebära risker för patienterna. Dessutom skulle insamlingen av uppgifter om behandlingens effekt och säkerhet allvarligt äventyras, eftersom varje prövningsställe endast skulle generera information om ett litet antal patienter och informationen inte skulle gå vidare till myndigheterna i andra medlemsstater där samma typ av produkt också skulle kunna användas med hjälp av sjukhusundantaget. Behandlingen skulle heller inte bli tillgänglig för alla patienter i hela EU.

Därför krävs det en avvägning mellan behovet av att säkerställa att läkemedel för avancerad terapi inte ges till patienterna förrän det finns adekvata belegg för deras kvalitet, effekt och säkerhet, och behovet av att underlätta snabbare tillgång till nya behandlingar när de medicinska behoven inte kan tillgodoses på annat sätt.

Det framkom i det offentliga samrådet att det ses som ett problem att villkoren för att få använda sjukhusundantaget skiljer sig åt i de olika medlemsstaterna. Användningen av undantaget varierar i hög grad mellan medlemsstaterna, delvis därför att det råder olika meningar om vad som menas med ”icke rutinmässig”. Vissa medlemsländer gör en snäv tolkning av ”icke rutinmässig” och har ett tak för antalet patienter, medan andra medlemsstater inte har några begränsningar utan tillämpar undantaget från fall till fall.

Ett klagörande av villkoren för att använda sjukhusundantaget och av de krav som ställs skulle bidra till en bättre fungerande inre marknad på området för avancerade terapier. I det sammanhanget bör man vinnlägga sig om att rapportera resultat, särskilt negativa resultat, så att patienterna inte i onödan utsätts för osäkra eller ineffektiva behandlingar.

Även följande frågor kan behöva klargöras:

– Vilken roll spelar bestämmelserna om undantag (utöver sjukhusundantaget) i direktiv 2001/83/EG, särskilt artikel 5.1, när det gäller läkemedel för avancerad terapi?

– Vilken roll spelar uppgifterna som generas från användningen av en produkt enligt sjukhusundantaget när det gäller ansökningar om godkännande för försäljning?

4.3. Förordningens tillämpningsområde och klassificering av läkemedel för avancerad terapi

4.3.1 Tillämpningsområdet för förordning (EG) nr 1394/2007

Det finns tre typer av läkemedel för avancerad terapi: läkemedel för genterapi, läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter. Bedömningen av om huruvida en produkt tillhör någon av dessa kategorier kan kräva komplexa vetenskapliga ställningstaganden. I synnerhet kan det vara svårt att avgöra om en modifiering av ett levande material ska anses vara väsentlig. Även frågan om huruvida celler eller vävnader är avsedda att fylla samma funktion eller funktioner hos donatorn som hos mottagaren kan ibland vara svår att besvara (t.ex. när det gäller benmärgsmaterial).

De erfarenheter som kommittén för avancerade terapier gjort när det gäller tillämpningen av definitionen av de olika kategorierna av läkemedel för avancerad terapi visar att definitionen skulle kunna göras tydligare så att den stämmer bättre överens med den bakomliggande vetenskapliga verkligheten.

Eftersom avancerade terapier är ett område där den vetenskapliga utvecklingen är snabb måste man kontinuerligt se över definitionerna av läkemedel för genterapi, läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter. Det dyker upp nya innovativa produkter som inte självklart omfattas av de gällande bestämmelserna. Som exempel kan nämnas att utvecklingen av produkter som gör det möjligt att i samma process samla in celler eller vävnader, bearbeta dem i slutna miljöer och injicera dem på nytt i donatorn väcker frågor om hur dessa behandlingar ska regleras (särskilt i händelse av icke-homolog användning).

4.3.2 *Klassificering*

Ett ökande antal innovativa biologiska produkter uppvisar karakteristika som skulle kunna omfattas av olika regelverk (t.ex. för läkemedel, medicintekniska produkter, kosmetiska produkter eller vävnader och celler). För att ett adekvat folkhälsoskydd ska uppnås måste det klart framgå vilket regelverk som gäller för nya produkter. Dessutom måste läkemedelsutvecklarna vara införstådda med vilket regelverk deras produkter kommer att omfattas av, så att utvecklingsprocessen kan anpassas till de tillämpliga kraven.

Men det har rapporterats fall där medlemsstaternas behöriga myndigheter hade dragit olika slutsatser om huruvida en produkt skulle anses vara ett läkemedel för avancerad terapi eller inte. Olikheter i EU rörande klassificeringen av läkemedel för avancerad terapi har också ansetts som ett problem i det offentliga samråd som kommissionens avdelningar genomfört som förberedelse för denna rapport.

Att en och samma produkt kan omfattas av olika krav i EU tyder på att nivån på folkhälsoskyddet varierar beroende på var patienten är bosatt. Att en och samma produkt kan saluföras i enlighet med olika regelverk är inte bara dåligt ur folkhälsosynpunkt utan försvagar också incitamenten att utveckla läkemedel för avancerad terapi. Osäkerheten om en produkts marknadspotential avhåller från investeringar. Vidare snedvrids konkurrensen mellan läkemedelsutvecklarna p.g.a. att samma produkt klassificeras olika. Att olika lagstiftningskrav tillämpas i EU är dessutom ett hinder för den fria rörligheten för dessa produkter.

Genom förordning (EG) nr 1394/2007 fick läkemedelsmyndigheten i uppgift att lämna vetenskapliga rekommendationer om klassificeringen av läkemedel för avancerad terapi. Rådgivningen är kostnadsfri och är inte bindande.

Klassificeringssystemet i förordning (EG) nr 1394/2007 har två fördelar: En centraliserad bedömning är en garanti för enhetlighet i hela EU och ger säkerhet. Att tjänsten dessutom är kostnadsfri har gjort att små företag använder detta system (se 3.3.). Det är positivt enligt kommissionen, eftersom det kan bidra till att man på ett tidigt stadium utformar produktutvecklingen på ett sätt som i möjligaste mån ökar chanserna att beviljas godkännande för försäljning.

Men det nuvarande klassificeringssystemet har också vissa brister: En läkemedelsutvecklare kan välja att bortse från att kommittén för avancerade terapier kommit fram till att en produkt är ett läkemedel för avancerad terapi och besluta att släppa ut produkten på marknaden utan att generera uppgifter om effekt och säkerhet och/eller utan att uppfylla de krav på kvalitet och säkerhetsövervakning som gäller för läkemedel. En annan begränsning i det nuvarande systemet är att medlemsstaternas behöriga myndigheter inte har möjlighet att begära ett utlåtande från kommittén för avancerade terapier när de ska ta ställning till om en produkt bör betraktas som ett läkemedel för avancerad terapi.

4.4. Krav för att beviljas godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi

4.4.1 Allmänna överväganden

Förordning (EG) nr 1394/2007 baseras på förfaranden, begrepp och krav som utformats för kemiska läkemedel. Men läkemedel för avancerad terapi har mycket annorlunda karakteristika. Dessutom bedrivs forskningen om avancerade terapier, till skillnad från forskningen om kemiska läkemedel, mestadels inom den akademiska världen, icke vinstdrivande organisationer och små och medelstora företag, som har begränsade ekonomiska resurser och ofta har bristande kunskap om regelsystemet för läkemedel.

Genom kommissionens direktiv 2009/120/EG anpassas kraven när det gäller den information som sökandena måste lämna när de ansöker om godkännande för försäljning av ett läkemedel för avancerad terapi. Möjligheten att använda en riskbaserad metod för att avgöra omfattningen av kvalitetsuppgifter, prekliniska uppgifter och kliniska uppgifter anges också.

Det offentliga samrådet ger dock vid handen att det allmänt anses att man bör tillämpa ytterligare flexibilitet, särskilt när det gäller kvalitet, för att säkerställa att kraven för ansökan om godkännande för försäljning i tillräcklig utsträckning beaktar den vetenskapliga utvecklingen och egenarten hos läkemedel för avancerad terapi. Denna åsikt delas av de uppgiftslämnare som företräder branschen, patienter, sjukhus, den akademiska världen och icke vinstdrivande organisationer.

Utöver eventuella specifika anpassningar av kraven på uppgifter om kvalitet eller effekt/säkerhet har det förslagits att man, som ett medel för att ge avancerade terapier en skjuts framåt, även skulle undersöka alternativa metoder för att minska regleringskostnaderna. Flera av dem som deltog i samrådet föreslog att det skulle införas ett godkännande för försäljning som beviljas på grundval av begränsade uppgifter för att användas i särskilda situationer, i synnerhet när de medicinska behoven inte kan tillgodoses på annat sätt. De uppgifter som samlas in om sådana användningar i särskilda situationer skulle senare kunna användas för att utöka godkännandet för försäljning till dess att det kan omvandlas till ett standardgodkännande.

4.4.2 Autologa läkemedel för avancerad terapi

I fråga om autologa produkter tas cellerna/vävnaderna från en patient, behandlas eller expanderas och förs slutligen tillbaka in i samma patient. Utgångsmaterialet (dvs. cellerna/vävnaderna) är olika för varje patient och följaktligen uppvisar tillverkningsprocessen för dessa produkter särdrag i förhållande till andra läkemedel.

Men utmaningarna i samband med tillverkning är inte desamma för alla autologa produkter. Det finns två scenarier. Å ena sidan finns det autologa produkter där patientens celler/vävnader transporteras till ett läkemedelsföretag och det färdiga läkemedlet levereras tillbaka till sjukhuset för implantering/injicering i samma patient. ChondroCelect, MACI och Provenge, som har beviljats ett centraliserat godkännande för försäljning, är exempel på sådana autologa läkemedel för avancerad terapi. Å andra sidan finns det fall där patientens celler/vävnader modifieras på sjukhuset (t.ex. genom medicintekniska produkter som utvecklats för separering och modifiering av celler) innan de administreras på nytt till samma patient.

Vid samrådet tyckte några uppgiftslämnare att autologa läkemedel för avancerad terapi inte borde regleras som läkemedel. Ett sådant förhållningssätt skulle

visserligen minska de kostnader för utveckling som är kopplade till användningen av dessa produkter, men kommissionen anser att behovet att säkerställa ett adekvat folkhälsoskydd bör väga tyngre än ekonomiska överväganden.

Regleringen av dessa produkter som läkemedel är en garanti för att ett oberoende och specialiserat organ har konstaterat att nytta/riskförhållandet är positivt, att patienterna följs upp efter behandlingen och att de bestående effekterna av behandlingen kommer till vårdpersonalens kännedom (både när det gäller säkerhet och effektivitet).

Det är dock viktigt att kraven för autologa produkter är proportionella och anpassade till dessa produkters särdrag. Om man kräver att autologa produkter som tillverkas på sjukhuset innan de administreras till patienten ska uppfylla samma krav på kvalitetskontroll och tillverkning som standardiserade kemiska läkemedel, skulle det i praktiken stoppa utvecklingen av dessa behandlingar eftersom det skulle krävas ett intyg om frisläppande av tillverkningsplatsen för varje behandling och en tillverkningslicens för varje sjukhus.

4.4.3 *Kombinerade läkemedel för avancerad terapi*

Ett kombinerat läkemedel för avancerad terapi är ett läkemedel för avancerad terapi som innehåller viabla celler eller vävnader och där en eller flera medicintekniska produkter ingår som en integrerad del av produkten. Läkemedel för avancerad terapi i vilka en medicinteknisk produkt ingår men som innehåller icke-viabla celler eller vävnader är också kombinerade läkemedel för avancerad terapi om cellernas/vävnadernas verkan på människokroppen är primär i förhållande till den medicintekniska produkten.

I enlighet med de gällande reglerna är det kommittén för avancerade terapier som gör den slutliga vetenskapliga bedömningen av det kombinerade läkemedlet för avancerad terapi. Men när det gäller den medicintekniska produkten ska läkemedelsmyndigheten förlita sig på de anmälda organens bedömning (om en sådan har gjorts). Om de anmälda organen inte har gjort någon bedömning ska läkemedelsmyndigheten i princip rådfråga ett anmält organ, om inte kommittén för avancerade terapier anser att det är onödigt.

Det framgick av det offentliga samrådet att man allmänt betraktar det som alltför betungande att göra separata bedömningar av den medicintekniska produkten och läkemedlet i de fall den medicintekniska produkten inte säljs separat. Det fanns således ett starkt stöd för principen om en enda bedömning (som görs av kommittén för avancerade terapier) av läkemedel för avancerad terapi när den medicintekniska produkten ingår som en integrerad del av läkemedlet (dvs. alla kombinerade läkemedel för avancerad terapi). Dessutom framkom det att uppgiftslämnarna hade svårt att förstå hur läkemedelsmyndigheten och de anmälda organen samverkar i praktiken.

Man såg också en risk för att det nuvarande regelverket ger incitament till läkemedelsutvecklare att använda medicintekniska produkter som redan har licens (även om det är för en annan användning än den som är avsedd i det kombinerade läkemedlet för avancerad terapi) i stället för att utveckla nya och mer riktade medicintekniska produkter. Uppfattningen att lagstiftningsförfarandet underlättas om man väljer en CE-märkt medicinteknisk produkt kan leda till att man anammar detta tillvägagångssätt.

4.5. Förfarande för godkännande för försäljning

I förordning (EG) nr 1394/2007 ställs det krav på att ansökningar om godkännande för försäljning av avancerade terapier ska lämnas in till läkemedelsmyndigheten. Upp till fem kommittéer deltar i den vetenskapliga utvärderingen, nämligen

- i) kommittén för avancerade terapier, som bedömer ansökan om godkännande för försäljning och lämnar ett yttrande till kommittén för humanläkemedel,
- ii) kommittén för humanläkemedel, som antar ett yttrande som översänds till kommissionen,
- iii) kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, som lämnar rekommendationer till kommittén för humanläkemedel i frågor som rör säkerhetsövervakning,
- iv) pediatrika kommittén, som uttalar sig om sådana aspekter som rör skyldigheterna enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006¹⁸, och
- v) kommittén för sär läkemedel, som lämnar vetenskapliga yttranden till kommissionen när det gäller tillämpningen av stimulansåtgärder avseende sär läkemedel (kommittén uttalar sig således bara om sökanden vill få produkten klassad som sär läkemedel).

Det nuvarande förfarandet för godkännande för försäljning har visat sig vara komplicerat att hantera i praktiken och är också besvärligt för potentiella sökande, som vanligtvis är enheter med bristande kännedom om det centraliserade förfarandet för godkännande för försäljning. Det framkom av det offentliga samrådet att läkemedelsmyndighetens förfarande för utvärdering av läkemedel för avancerad terapi upplevs som för tungrott, särskilt av små och medelstora företag och icke vinstdrivande organisationer.

Kort sagt visar erfarenheterna sedan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft att man skulle kunna rationalisera förfarandet för utvärdering av läkemedel för avancerad terapi. Ett förenklat förfarande torde inte bara medföra fördelar för presumtiva sökande utan också vara en garanti för en robust bedömning av dessa komplexa produkter och för en tydlig ansvarsfördelning inom läkemedelsmyndigheten i fråga om denna uppgift.

4.6. Certifiering

Läkemedelsmyndighetens certifiering av kvalitetsuppgifter och prekliniska uppgifter var ett nytt sätt att hjälpa små och medelstora företag att locka till sig investeringar/generera intäkter som kan användas för utveckling av läkemedel för avancerad terapi. I analogi med sänkningarna vid vetenskaplig rådgivning tillämpade läkemedelsmyndigheten en 90-procentig avgiftsminskning på små och medelstora företags ansökningar om certifiering.¹⁹

Men det mycket låga antalet ansökningar om certifiering är en besvikelse. Den låga användningen av förfarandet för certifiering kan delvis förklaras av att icke-

¹⁸ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrik användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).

¹⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

kommersiella enheter inte omfattas av certifieringssystemet. Om man ökar antalet kategorier som kan ansöka om certifiering skulle det öka värdet av detta instrument.

Dessutom tyder resultatet av det offentliga samrådet och EMA:s enkät²⁰ på att certifieringens värde skulle kunna öka om det gjordes vissa förändringar, t.ex. om man tydliggjorde kopplingen mellan certifiering och förfarandet för godkännande för försäljning eller om man utökade certifieringen så att den också omfattar andra delar av ansökan (t.ex. kliniska aspekter).

4.7. Vetenskaplig rådgivning

Det är viktigt med tidiga kontakter mellan dem som utvecklar läkemedel för avancerad terapi och myndigheterna för att säkerställa att utvecklingsarbetet utformas på bästa tänkbara sätt, så att chanserna att beviljas godkännande för försäljning blir så stora som möjligt. Att redan i inledningsskedet av utvecklingen förstå vilka krav som måste uppfyllas för att bevisa produktens effekt och säkerhet är särskilt viktigt för läkemedelsutvecklare som inte känner till förfarandena för godkännande för försäljning.

Som ett incitament för att få dem som utvecklar läkemedel för avancerad terapi att diskutera utvecklingen av sina produkter med läkemedelsmyndigheten fastställdes stora nedsättningar av avgiften för vetenskaplig rådgivning i förordning (EG) nr 1394/2007. Små och medelstora företag fick en nedsättning med 90 %.

Det stora antalet ansökningar om vetenskaplig rådgivning som inkommit till läkemedelsmyndigheten under den period som rapporten gäller är en positiv utveckling som kan bidra till att forskningen resulterar i färdiga läkemedel. Det är särskilt intressant att större delen av ansökningarna om vetenskaplig rådgivning kom från små och medelstora företag (se 3.5). Den stora avgiftsnedsättningen för dessa företag har alltså gett utdelning.

Att vissa icke vinstdrivande organisationer inte kan utnyttja avgiftsincitamenten har däremot framhållits som en brist i det offentliga samrådet. Den låga andelen ansökningar om vetenskaplig rådgivning från den akademiska världen (6 %) tyder på att en liknande avgiftsnedsättning som den för små och medelstora företag skulle kunna få forskare i akademisk (eller annan icke vinstdrivande) miljö att ansöka om vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten.

4.8. Avgiftsincitament rörande ansökan om godkännande för försäljning och skyldigheter efter utsläppandet på marknaden

Avgifterna för att ansöka om godkännande för försäljning och för åtgärder efter utsläppandet på marknaden (under det första året efter att godkännandet beviljats) sänktes med 50 % för små och medelstora företag och sjukhus i de fall där det berörda läkemedlet för avancerad terapi var av intresse för folkhälsan. Dessa avgiftsnedsättningar var dock tidsbegränsade och gäller inte längre.

Det är svårt att dra några allmänna slutsatser om effekten av dessa avgiftsincitament eftersom bara två godkännanden för försäljning beviljades under den tid som incitamentet gällde. Men rent generellt kan kostnaderna för åtgärder efter utsläppandet på marknaden bli betydande, särskilt om skyldigheterna efter utsläppandet på marknaden är många. Dessa kostnader kan bli för höga för små företag, särskilt innan läkemedlet genererar intäkter (t.ex. i avvaktan på klartecken

²⁰

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

från de nationella myndigheter som är behöriga när det gäller ersättningsförfaranden).

5. SLUTSATSER

Avancerade terapier kan medföra stora fördelar för patienterna. Men det finns fortfarande alltför många okända faktorer, och därför är det viktigt att införa adekvata kontroller för att förhindra negativa konsekvenser för folkhälsan.

Förordning (EG) nr 1394/2007 skyddar patienterna genom krav på att de främsta tillgängliga experterna i EU ska göra en oberoende översyn av ett läkemedel för avancerad terapi enligt höga kvalitets-, effekt- och säkerhetskrav innan det får göras tillgängligt för patienter.

Alltför betungande krav skulle dock kunna leda till att det inte tas fram några fungerade behandlingar för ouppfyllda medicinska behov, vilket kan få negativa konsekvenser för folkhälsan. En reglering av detta område borde bidra till bättre villkor för att ta fram nya läkemedel, utan att man gör avkall på det höga skyddet för folkhälsan. Det är också viktigt att regelverket anpassas till den snabba vetenskapliga utvecklingen.

På grundval av de erfarenheter som gjorts sedan förordning (EG) nr 1394/2007 trädde i kraft kan man notera vissa möjligheter att, samtidigt som ett gott folkhälsoskydd upprätthålls, underlätta övergången från forskning till läkemedel för avancerad terapi som patienter i hela EU har tillgång till, genom att t.ex. göra följande:

- Klargöra tillämpningsområdet för förordning (EG) nr 1394/2007 genom justering av de nuvarande definitionerna i förordningen och genom att ta ställning till lämpliga regelverk för nya innovativa produkter som inte alltid omfattas av de gällande bestämmelserna.
- Överväga åtgärder för att undvika olikheter i klassificeringen av läkemedel för avancerad terapi i EU.
- Klargöra villkoren för att använda sjukhusundantaget och klargöra vilken roll information som härrör från sådan användning spelar inom ramen för förfarandena för godkännande för försäljning.
- Se över kraven för godkännande av läkemedel för avancerad terapi för att kontrollera att de tillämpliga kraven är proportionella och väl anpassade för dessa läkemedels särdrag, med särskild hänsyn till autologa produkter.
- Rationalisera förfarandena för godkännande för försäljning.
- Utöka certifieringen och tydliggöra kopplingen mellan certifiering och förfarandet för godkännande för försäljning.
- Skapa gynnsammare villkor för dem som utvecklar läkemedel för avancerad terapi inom den akademiska världen eller annan icke vinstdrivande miljö, bl.a. underlätta tidiga kontakter med myndigheterna genom att sänka avgiften för vetenskaplig rådgivning och låta även dessa läkemedelsutvecklare omfattas av certifieringssystemet.
- Överväga eventuella avgiftsnedsättningar för att minska kostnaderna för de skyldigheter som måste fullgöras efter utsläppandet på marknaden.