



Verksamhetsstöd för cellterapi

Särläkemedel

Sammanfattning

Denna översikt syftar till att stödja landsting och regioner med cellterapiverksamhet då *ansökan om klassificering som särläkemedel* ska göras för ett läkemedel för avancerad terapi (Eng. Advanced Therapy Medicinal Products, ”ATMP”). Ansökan om klassificering som särläkemedel kan göras när som helst under utvecklingsperioden för ett nytt läkemedel, och görs av den sökande till den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Medicines Agency – ”EMA”. Om den sökande är ett företag, och ansökan beviljas, kan företaget få särskilda stimulansåtgärder vad gäller den fortsatta utvecklingen av läkemedlet. För att få släppa ut ett särläkemedel på marknaden, måste dock företaget ansöka om godkännande för försäljning hos EMA, via central procedur. Om ett sådant tillstånd beviljas innehar företaget vanligen 10 års ensamrätt på marknaden i hela EU.

Översikten har utarbetats av personer vilka är verksamma vid landstingsdrivna vävnadsinrättningar med stöd av Vävnadsrådet. För aktuellt regelverk hänvisas till respektive myndighets webbplats.

Revisionshistorik

Versionsnummer	Datum	Händelse	Utfört av
1.0	2015-04-01	Nytt dokument framtaget inom projektet ”SKL Nationell Vävnadssamordning – Cellulära Terapier”.	VOG Cellterapis projektgrupp/ Alexandra Karström, Miriam Idar (projektledare) och Olof Åkerblom (senior konsult). Dokumentet är granskat av Läkemedelsverket och godkänt av VOG Cellterapis ordförande Pontus Blomberg. Ensning av dokumentlayout: Anna Björkland.

Innehållsförteckning

1	Syfte.....	4
2	Inledning.....	4
3	Regelverk.....	5
4	Klassificering som säräkemedel.....	5
5	Godkännande för försäljning.....	7
6	Definitioner/förkortningar och liten ordlista	7
7	Mer information och referenser.....	8
	Bilaga.....	10

1 Syfte

Syftet med detta dokument är att det ska vara ett hjälpmedel för cellterapiverksamheter då ansökan om klassificering som sär läkemedel ska göras för ett läkemedel för avancerad terapi (Eng. Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP). Med ATMP avses ett läkemedel för genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt.

2 Inledning

Läkemedel, inklusive ATMP, kan *klassificeras som sär läkemedel* via ansökan till den europeiska läkemedelsmyndigheten - European Medicines Agency, "EMA".

Ansökan om klassificering som sär läkemedel kan beviljas för ett läkemedel under förutsättning:

- a) att läkemedlet är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning och att *högst fem av 10 000 personer* i EU-gemenskapen lider av tillståndet vid ansökningstillfället,
eller
att det är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd inom EU-gemenskapen och att det utan stimulansåtgärder inte är troligt att en försäljning av läkemedlet inom EU-gemenskapen skulle generera tillräcklig avkastning för att motivera den nödvändiga investeringen,

och

- b) att det inte finns någon tillfredsställande metod som godkänts inom gemenskapen för att diagnostisera, förebygga eller behandla det aktuella tillståndet eller, om det finns en sådan metod, att läkemedlet kommer att vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd.

Krav på dokumentation är bl.a. att indikationen är väl definierad, att prevalensen är väl beräknad och att den "stora nytta" (Eng. "significant benefit") för läkemedlet som hävdas är väl underbyggd. Dessutom ska de referenser som bifogas ansökan vara väl valda och stödja resonemanget.

Om ansökan om klassificering som sär läkemedel beviljas, har företaget rätt till vissa **stimulansåtgärder**, som kan omfatta

- kostnadsfri eller reducerad avgift för vetenskaplig rådgivning hos EMA,
- kostnadsfri eller reducerad avgift för ansökan om godkännande för försäljning,
- Kostnadsfri inspektion före ansökan om godkännande för försäljning,
- Tillgång till den centrala proceduren för ansökan om godkännande för försäljning (i hela EU),
- Företräde till EU:s forskningsprogram inom de så kallade ramprogrammen,

- Tillgång till stimulansåtgärder som vidtas av medlemsstaterna samt forskningsstöd till förmån för små och medelstora företag,
- Ensamrätt inom EU i 10 år (under vissa omständigheter 6 år, under andra omständigheter 12 år) från datum för godkännande för försäljning.

Sär läkemedel har samma krav på dokumentation av effekt och säkerhet som övriga läkemedel, men då patientantalet oftast är begränsat beviljas godkännande för försäljning av sär läkemedel ofta med krav på fortsatt uppföljning av effekt och säkerhet efter det att produkten kommit ut på marknaden.

3 Regelverk

Sär läkemedel regleras övergripande av Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000. EU-förordningar är likställda svenska förordningar, dvs. de implementeras omgående.

Förordningens avsikt är att inom EU skapa:

- ett öppet och tydligt förfarande för klassificering av läkemedel som sär läkemedel,
- stimulansåtgärder för forskning och utveckling av produkter klassade som sär läkemedel, och
- förutsättningar för sär läkemedel att släppas ut på marknaden.

För ytterligare regelverk kring sär läkemedel se EMAs webbplats, www.ema.europa.eu.

4 Klassificering som sär läkemedel

I denna översikt ges kortfattad information om proceduren vad gäller ansökan om klassificering som sär läkemedel. För fullständig information gällande ansökan och dess innehåll, se EMA:s webbplats, www.ema.europa.eu. En översikt över ansökningsproceduren presenteras i bilaga 1.

Observera att EMA först råder sponsorer att ansöka till Committee for Advanced Therapies ("CAT") för att klassificera sitt nya läkemedel som en ATMP. Se mer information angående detta på EMA:s webbplats.

När ska ansökan om klassificering som sär läkemedel sändas in?

Det är möjligt att ansöka om klassificering som sär läkemedel under vilket utvecklingskede av läkemedlet som helst. EMA har dock fastställda datum för när ansökan kan skickas in, se EMAs webbplats.

Meddelande om ansökan

Den som vill ansöka om att få sin produkt klassificerad som sär läkemedel ska meddela EMA detta så snart som möjligt och senast två månader innan formell ansökan planeras inges till EMA. Meddelandet ("notification of intent") ska sändas in via e-post till orphandrugs@ema.europa.se. Information som ska tillsändas EMA är:

- aktiv substans,
- förslag till indikation,

- sponsors namn och adress,
- planerat inlämningsdatum för ansökan,
- UPI-nummer – om det finns för produkten.

UPI-nummer, unikt produktidentifieringsnummer, ska anges i all korrespondens. Om UPI-nummer saknas, kommer ett sådant att automatisk skapas när meddelandet om ansökan inkommer, varefter EMA sänder UPI-numret till sponsorn via e-post.

Förmöte

Det är möjligt att konsultera EMA vid ett förmöte – ett så kallat ”presubmission meeting”, innan ansökan sänds in. Ett sådant möte bör ske senast två månader innan man avser att sända in sin ansökan. Mötet, vilket är kostnadsfritt, kan ske som en telefonkonferens.

Ansökan

För riktlinjer, ansökningsformulär och innehåll i ansökan, se EMA:s webbplats: *Procedure for orphan medicinal product designation. Guidance for sponsors.* EMA/710915/2009, Rev. 12.

Ifyllda ansökningshandlingar sänds av sponsorn in elektroniskt via Eudralink till EMA.

Datum för att sända in ansökan finns tillgängliga under ”submission deadlines” på EMA:s webbplats. Ansökan är avgiftsfri.

Bedömning av ansökan

EMA kontrollerar (validerar) att den insända ansökan innehåller alla dokument som krävs för att Committee for Orphan Medicinal Products (”COMP”) ska kunna genomföra sin bedömning. Om EMA saknar vissa data i ansökan, meddelar EMA sponsor detta, varpå sponsor måste svara och komplettera ansökan inom 3 månader. COMP:s bedömning av fullständig ansökan ska ske inom 90 dagar efter validering, och denna tidsperiod går ej att pausa. COMP avgör om ansökan uppfyller kriterierna för att produkten kan klassificeras som sär läkemedel. COMP kan ställa frågor till sponsorn som även kan bli inbjuden till en muntlig presentation.

EU-kommissionens beslut

COMP:s utlåtande om ansökan vidarebefordras av EMA till EU-kommissionen respektive till sponsor.

Om det blir ett positivt utlåtande fattar EU-kommissionen inom 30 dagar ett beslut om klassificering som sär läkemedel (Eng. ”Orphan designation”). Beslutet publiceras på EU-kommissionens webbplats samt publiceras en sammanfattning på EMA:s webbplats. Läkemedlet ingår sedan i EU-kommissionens register över sär läkemedel.

Om det blir ett negativt utlåtande kan sponsor överklaga. Skälen för överklagande måste vara EMA tillhanda inom 90 dagar från mottagandet av utlåtandet. EMA vidarebefordrar överklagandet till COMP som överväger om utlåtandet ska ändras.

En sponsor kan också välja att dra tillbaka ansökan i vilket skede som helst av proceduren och välja att återkomma när som helst med en förnyad ansökan.

Anledningar till avslag

Att visa en korrekt prevalensberäkning på maximalt 5/10 000 invånare är en central del av ansökan. Brister i prevalensberäkningen är den vanligaste anledningen till avslag. 85 % av alla ansökningar som hittills godkänts ligger på en prevalens på under 3/10 000.

En annan vanlig orsak till avslag är att den ”stora nytta” (”significant benefit”) som man vill hävda inte är övertygande.

Det går dock att inkomma med en förnyad ansökan om klassificering som sär läkemedel hur många gånger man vill.

Godkännande för försäljning

När läkemedlet är färdigutvecklat ansöker man om godkännande för försäljning-via EMAs centrala procedur, vilken är obligatorisk för sär läkemedel. Sökanden har från datum för beviljande av godkännande för försäljning vanligen 10 års ensamrätt på marknaden i hela EU.

5 Godkännande för försäljning

När läkemedlet är färdigutvecklat ansöker man om godkännande för försäljning-via EMA:s centrala procedur, vilken är obligatorisk för sär läkemedel. Innan ansökan om godkännande för försäljning lämnas in till EMA, kan sponsorn begära att EMA ger råd om olika studier och kliniska prövningar, nödvändiga för att påvisa läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

För mikroföretag och små och medelstora företag (eng. SME, sv. SMF) är nedsättningen av avgifterna för vetenskaplig rådgivning, råd om utformning och innehåll i ansökan om godkännande för försäljning, ansökning och uppföljning betydligt bättre än för andra sponsorer. Sponsorer som inte har ”status som SME” kan söka detta via EMA:s ”SME office”. Sådan ansökan bör göras innan processen för ansökan om godkännande för försäljning inleds. Läkemedelsverket kan också ge råd via sitt Innovationskontor och ”SME-guiden”.

EMA fastställer storleken av reducerade avgifter (se Fee reductions for designated orphan medicinal products, EMA/622074/2013).

Sökanden har från datum för beviljande av godkännande för försäljning vanligen 10 års ensamrätt på marknaden i hela EU.

6 Definitioner/förkortningar och liten ordlista

ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (läkemedel för avancerad terapi)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products

EMA	European Medicines Agency (den europeiska läkemedelsmyndigheten)
Prevalens	En epidemiologisk term som anger den andel individer i en population som har en given sjukdom/tillstånd.
Sponsor	Varje juridisk eller fysisk person som är etablerad inom den europeiska gemenskapen och som har ansökt om att få eller som fått ett läkemedel klassificerat som sär läkemedel (ur EU-förordning 141/2000).

Benämningar i Förordning (EG) nr 141/2000 och i Förordning (EG) nr 847/2000

Svensk version

Engelsk version

sär läkemedel	orphan medicinal products
klassificering av läkemedel som sär läkemedel	designation of medicinal products as orphan medicinal products
godkännande för försäljning	marketing authorisation
godkännande för försäljning	marketing authorisation
släppa ut ett sär läkemedel på marknaden	place on the market an orphan medicinal product
ensamrätt på marknaden	market exclusivity

7 Mer information och referenser

- Europaparlament och rådets förordning (EG) nr. 141/2000 av den 16 december 1999 om sär läkemedel.
- Kommissionens förordning (EG) nr 847/2000 av den 27 april 2000 om tillämpningsföreskrifter för klassificeringen av läkemedel som sär läkemedel och om definitionen av uttrycken ”liknande läkemedel” och ”klinisk överlägsenhet”.
- European Commission: Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 9 July 2007. Revision 4 27.03.2014.
http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/2014-03_guideline_rev4_final.pdf
- Register of designated Orphan Medicinal Products, (EU-kommissionens register över läkemedel klassificerade som sär läkemedel)
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm>
- Kommissionens förordning (EG) nr 2049/2005 av den 15 december 2005 om bestämmelser, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004, om de avgifter mikroföretag och små och medelstora företag skall erlagga till Europeiska läkemedelsmyndigheten och om det administrativa bistånd de skall erbjudas av denna.
- Kommissionens rekommendation [2003/361/EG](#) av den 6 maj 2003 om definitionen av mikroföretag samt små och medelstora företag

- www.ema.europa.eu (Europeiska läkemedelsmyndigheten "EMA"): i översta raden på hemsidan, klicka på "Human regulatory", därefter på "Orphan designation". Där finns information om Legal background, How to apply, Activities after designation samt Guidance and forms. (Dokument kan också sökas via Google genom att ange dokumentets beteckning, t.ex. "EMA/12345/200X".)
- Procedure for orphan medicinal product designation. Guidance for sponsors. 15 September 2014, EMA/710915/2009, Rev. 12.
- Points to Consider on the Calculation and Reporting of the Prevalence of a Condition for Orphan Designation. COMP/436/01, EMA:s webbplats.
- Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation. COMP/15893/2009.
- Fee reductions for designated orphan medicinal products. EMA/622074/2013
- User guide for micro, small and medium-sized enterprises. EMA/860940/2011
- SME-guiden. <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Valkommen-till-innovationskontoret/>

Bilaga

Ansökningsprocedur för klassificering som sär läkemedel – en översikt

