Ansökningar om godkännande för försäljning

Inledning

Processen att utveckla läkemedel är lång.Det slutliga målet för alla utvecklingsprocesser är att få ett godkännande att sälja den nya läkemedelsprodukten – ett godkännande för försäljning (MA).I läkemedelsföretag är avdelningarna för registrerings- och regelfrågor (Regulatory Affairs, RA) integrerade (eller borde vara) i alla steg under läkemedelsproduktens livscykel.Avdelningen för registrerings- och regelfrågor är särskilt ansvarig för ansökningar som måste lämnas in före varje klinisk prövning, förberedelse och inlämning av underlaget för ansökan om godkännande för försäljning och andra aktiviteter efter att godkännandet för försäljning är klart, t.ex. ansöka om en ändring i godkännandet för försäljning (en variation).De som arbetar på avdelningen för registrerings- och regelfrågor måste ha en grundlig kunskap om alla tillämpliga läkemedelsregleringar och om hela utvecklingsprocessen.

Inlämningar för godkännande för försäljning (MA)

Läkemedelsföretaget måste på ett tidigt stadium bestämma vilken slags ansökan som ska utvecklas och lämnas in för godkännande för försäljning, t.ex.:

- En fullständig ansökan – se triangeln över det gemensamma tekniska dokumentet (CTD) nedan.
- En förkortad ansökan (reducerad ansökan).
- En bibliografisk ansökan – baserad på befintlig

vetenskaplig litteratur.

Ansökningarna kräver att underlag med dokumentation skickas till relevanta myndigheter.Figur 1 illustrerar utvecklingsprocessen för nya, innovativa läkemedel.Detta slags läkemedel kräver att ett fullständigt underlag skickas in, där alla delar av dokumentationen för läkemedlet måste ingå.

Vilka delar finns i ett underlag?

I figur 2 visas de delar som ett gemensamt tekniskt dokument (CTD) består av, underlaget som skickas till myndigheterna som en ansökan om godkännande för försäljning i Kanada, Europa, Japan, Schweiz och USA m.m.Formatet för CTD har utvecklats av det internationella rådet för harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel (ICH).CTD ska användas för alla typer av ansökningar om godkännande för försäljning i EU oavsett förfarande (CP – centraliserat förfarande, MRP – förfarande för ömsesidigt erkännande, DCP – decentraliserat förfarande eller NP – nationellt förfarande) eller typ av ansökan (fristående, generisk, osv).CTD-formatet kan användas på alla slags produkter (nya kemiska enheter, radioaktiva läkemedel, vacciner, örter osv.).

Ett CTD består av fem distinkta delar.

- Del 1:Regional administrativ information.
- Del 2:Sammanfattningar och översikter.
- Del 3:Kvalitet.
- Del 4:Icke-kliniska studierapporter.
- Del 5:Kliniska studierapporter.

Del 2 till 5 i CTD är gemensamma för alla regioner, medan del 1 är specifik för varje region och anses inte ingå i en CTD.Majoriteten av dokumentationen som gäller läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt finns i del 3 till 5. De anställda på avdelningen för registrerings- och regelfrågor ser till att dokumentationen som skickas uppfyller alla

gällande bestämmelser, direktiv och riktlinjer.De tar också fram sammanfattningarna som finns i del 2.

Figur 2:Triangeln över det gemensamma tekniska dokumentet (CTD).

Del 1:Regional administrativ information

Del 1 av CTD innehåller all administrativ information som krävs på regional nivå.I EU finns det en egen version av del 1. Den består av följande 10 delar:

1.0 Missiv

1.1 Omfattande innehållsförteckning

1.2 Ansökningsformulär

1.3 Produktinformation

Här finns informationen som används av både vårdpersonal och patienter.Där ingår produktresumé (SmPC) – ett detaljerat dokument för sjukvårdspersonal, märkning samt bipacksedel (PL).Ett läsbarhetstest måste utformas för att påvisa att PL är begriplig för lekmän.Nationella behöriga myndigheter och EMA har publicerat mallar på alla EU-språk för att presentera produktinformation där format och innehåll beskrivs i detalj.

1.4 Information om experterna

Del 2 i CTD innehåller sammanfattningar och översikter skrivna av experter.Var och en av dessa experter bör lämna in ett CV och skriva under en deklaration att de har följt reglerna för alla tillämpliga bestämmelser eller direktiv när de skapar sammanfattningarna.

1.5 Specifika krav för olika slags ansökningar

Ytterligare information krävs för speciella ansökningar, t.ex. bibliografisk ansökan, generisk, hybrid ansökan eller ansökan

vid biosimilaritet, (förlängd) dataexklusivitet/marknadsexklusivitet, ansökan vid exceptionella förhållanden eller ansökan för villkorat godkännande på marknaden.

1.6 Bedömning av miljörisker

Alla aktiva substanser i läkemedel kan potentiellt utgöra en miljörisk och alla substanser eller deras metaboliter kommer till slut hamna i naturen.Företaget måste utvärdera möjlig miljömässig påverkan från användning, förvaring och kassering av läkemedlet.

1.7 Information om marknadsexklusivitet vid sällsynta sjukdomar

Speciell information krävs om läkemedlet har tagits fram som ett särläkemedel för att behandla en sällsynt sjukdom.Om det redan finns ett läkemedel ute som har marknadsexklusivitet för samma indikation kan det nya läkemedlet endast godkännas under speciella villkor.

1.8 Information beträffande farmakovigilans

En beskrivning av system för farmakovigilans och riskhantering måste innefattas.Det ansökande företaget måste visa att det finns korrekt övervakning över biverkningar och potentiella risker.Denna bör innefatta bevis på att det ansökande företaget har en kvalificerad person som är ansvarig för farmakovigilans och nödvändiga metoder för att notera eventuella biverkningar som uppstår antingen i EU eller ett tredjeland (artikel 8 (n) i direktivet 2001/83/EG).

1.9 Information om kliniska prövningar

Ansökan måste innehålla ett uttalande om att eventuella kliniska prövningar av läkemedlet som utförts utanför EU uppfyller EU-krav.

1.10 Information avsedd för barn

I EU måste alla nya läkemedel vara lämpliga för den pediatriska populationen.Generellt sett bör de testas på barn.Det måste dock finnas undantag från detta krav om sjukdomen endast påvisas hos äldre och vuxna patienter, eller om det nya läkemedlet troligen är ineffektivt eller osäkert för delar eller hela den pediatriska populationen.Om det inte går att garantera ett undantag måste företaget framställa ett PIP (pediatriskt prövningsprogram) – såvida inte ett uppskov beviljats, då kan PIP framställas senare.I detta avsnitt bör det finnas en kopia av undantaget eller beslutet om PIP (t.ex. uppskov, i förekommande fall).

Hur är underlaget sammanställt?

I de flesta fall går det inte längre att skicka ansökningar i pappersformat, vilket innebär att all dokumentation med de fem CTD-delarna ska vara i ett standardiserat elektroniskt format:eCTD.eCTD är inte bara en samling PDF-dokument, inte heller en enda stor PDF-fil.eCTD är snarare en standard som i detalj beskriver en obligatorisk struktur på mappar och filer så att företaget och myndigheterna enkelt kan navigera i underlaget, precis som i en vanlig datorkatalog.

Vad är inlämningsprocessen?

Det ansökande företaget måste noga överväga alla logistiska och regulatoriska frågor före inlämningen.Detta innebär att välja vilka förfaranden för godkännande för försäljning man ska följa:det centraliserade förfarandet (CP), förfarandet för ömsesidigt erkännande (MRP), det decentraliserade förfarandet (DCP) eller det nationella förfarandet (NP).

På EMA-webbplatsen finns det svar på många frågor relaterade till ansökningarna via det centraliserade förfarandet.

Möten inför inlämningen

Möten inför inlämningen mellan representanter från företaget och tillsynsmyndigheten sker vanligen sex till sju månader före inlämningsdatumet.Dessa möten arrangeras så att företaget kan inhämta ytterligare information och vägledning innan de färdigställer ansökningsunderlaget.

Om ansökan om godkännande för försäljning utförs enligt CP, träffar gruppen från företaget den grupp från EMA som kommer att utföra bedömningen av ansökan.För MRP, DCP eller NP går det också att anordna lika viktiga möten inför inlämningen, med relevant nationell behörig myndighet.

Inlämning av ansökan om godkännande för försäljning

Om CP används kan inlämningar till EMA endast ske i eCTD-format, såvida det inte utfärdats något undantag.eCTD skickas in via en onlineportal.

Om ansökningarna sker enligt MRP, DCP eller NP är situationen mer komplicerad.Dessa ansökningar kan innefatta upp till 31 olika myndigheter.HMA-nätverket (Heads of Medicines Agencies, ett samarbete mellan alla medlemsstater) erbjuder nu en liknande lösning som EMA:CESP (Common European Submission Platform).Om CESP används innebär det att företaget endast behöver läsa in ett underlag i systemet en gång. Sedan kan alla involverade medlemsstater få fram det insända formuläret från CESP-lagringsplatsen.På plattformen kan också myndigheter och sökande företag kommunicera med varandra.

Valideringsfasen

När EMA eller nationell behörig myndighet får den inlämnade ansökan om godkännande för försäljning valideras först underlaget för att kontrollera att all nödvändig information ingår.Om det finns frågor får det ansökande företaget möjlighet att ge nödvändiga svar och stödjande dokumentation.Så snart ansökan om godkännande för försäljning är validerad börjar utvärderingen.

A2-5.11-V1.1