



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Od laboratorija do bolesnika: put koji prolazi lijek ocijenjen od strane EMA-e

An agency of the European Union



Od laboratorija do bolesnika: put koji prolazi lijek ocijenjen od strane EMA-e



Ova brošura obuhvaća lijekove za humanu uporabu koje je EMA odobrila [centraliziranim postupkom](#) na razini EU-a. Njome nisu obuhvaćeni lijekovi odobreni nacionalnim postupcima (uključujući decentralizirani postupak i postupak međusobnog priznavanja), koje provode nacionalna tijela nadležna za lijekove u državama članicama EU-a.

01

Istraživanje i razvoj

Tko provodi početno istraživanje lijekova?

Farmaceutska i biotehnoška poduzeća, kao i liječnici te pripadnici akademske zajednice svake godine istraže na desetke tisuća tvari kako bi utvrdili njihov potencijal za liječenje bolesti. Tek će mali broj biti dovoljno obećavajući za provođenje ispitivanja na bolesnicima, a samo će djelić njih imati dovoljno dobre rezultate ispitivanja da bi dospjeli na tržište.

Početno istraživanje lijekova obično provode farmaceutska i biotehnoška poduzeća – neka velika poduzeća razvijaju mnogo lijekova, dok su druga poduzeća mala i možda istražuju samo jedan ili dva lijeka.

Liječnici i pripadnici akademske zajednice također provode istraživanja i ponekad surađuju kako bi istražili nove lijekove ili nove primjene starih lijekova.



Jeste li znali?

Proizvođači lijekova (nositelji razvoja) inovativnih postupaka liječenja mogu u ranoj fazi razvoja raspravljati s EMA-om o znanstvenim, pravnim i regulatornim aspektima svojeg lijeka u okviru [Radne skupine za inovacije](#). Tijekom [2018.](#) godine, 9 od 22 takva zahtjeva za ranu raspravu poslale su sveučilišne ili akademske skupine.

Takvi istraživači, bilo u javnim institucijama ili u privatnim kompanijama, svake godine istražuju ogroman broj tvari kao potencijalan izvor lijekova. Međutim, tek će mali dio spojeva biti dovoljno obećavajući da bi se nastavilo s daljnjim razvojem.

Kako se ispituju potencijalni novi lijekovi?

Ispitivanje potencijalnih novih lijekova prvo se provodi u laboratoriju, a zatim na dobrovoljcima u okviru studija koje se nazivaju [klinička ispitivanja](#). Ta ispitivanja pridonose razumijevanju načina djelovanja lijekova i služe procjeni njihovih koristi i nuspojava.

Proizvođači lijekova koji žele provoditi klinička ispitivanja u EU-u moraju podnijeti zahtjev nacionalnim nadležnim tijelima zemalja u kojima žele provesti ispitivanja.

EMA ne sudjeluje u izdavanju odobrenja za provođenje kliničkih ispitivanja u EU; to je odgovornost nacionalnih nadležnih tijela.

Međutim, EMA u suradnji s državama članicama EU-a ima ključnu ulogu u osiguravanju toga da proizvođači lijekova poštuju međunarodne i EU standarde. Bez obzira na to provode li ta ispitivanja unutar ili izvan granica EU-a, proizvođači koji provode ispitivanja kojima se podupire izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u EU-u, moraju se pridržavati strogih pravila. Ta pravila, naziva [dobra](#)

[klinička praksa](#), primjenjuju se na način na koji se ispitivanja dizajniraju, kako se bilježe rezultati i kako se ti rezultati prijavljuju. Ta su pravila uspostavljena kako bi se osiguralo da su ispitivanja znanstveno utemeljena i provedena u skladu s etičkim načelima.

Može li EMA utjecati na to koji se lijekovi proizvode?

EMA ne može obvezati poduzeća na istraživanje određenih lijekova za određeno stanje.

Međutim, EMA objavljuje područja u kojima postoji potreba za novim lijekovima kako bi potaknula zainteresirane strane na istraživanje.

EMA ne može sponzorirati lijekove ili financirati istraživanja određenog lijeka, niti može prisiliti poduzeća na istraživanje određenih lijekova ili liječenje određenih stanja. Budući da je EMA regulatorno tijelo za lijekove, ona mora biti neutralna i ne može imati nikakve financijske ili druge interese u pogledu razvoja bilo kojeg lijeka.

Međutim, ono što EMA može i čini jest objavljivanje područja u kojima postoji potreba za novim lijekovima, primjerice za novim antibioticima, kako bi potaknula zainteresirane strane na istraživanje. Osim toga, zakonodavstvom EU-a predviđaju se mjere za poticanje poduzeća na razvoj [lijekova za rijetke bolesti](#). One uključuju, primjerice, smanjene naknade za dobivanje znanstvenih savjeta od EMA-e.

Zakonodavstvo EU-a također predviđa sustav obveza, nagrada i poticaja kako bi se proizvođače potaknulo na istraživanje i razvoj [lijekova za djecu](#).

02

Znanstveni savjet

SUPPORT

HELP

ADVICE

GUIDANCE

Što je znanstveni savjet?

Da bi lijek dobio odobrenje, proizvođači lijekova moraju dokazati da je učinkovit, siguran i kvalitetan.

Tijekom razvoja lijeka proizvođač može od EMA-e zatražiti smjernice i savjete u pogledu najboljih metoda i dizajna ispitivanja kako bi dobio pouzdane informacije o djelotvornosti i sigurnosti lijeka. To je poznato pod nazivom znanstveni savjet.

Proizvođač lijeka zatim prilikom podnošenja zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet dostavlja EMA-i sve generirane podatke o lijeku. Agencija procjenjuje te informacije i utvrđuje je li lijek siguran i koristan za bolesnike.

Znanstveni savjet:

- ▶ nije preliminarna procjena koristi i rizika lijeka
- ▶ nije jamstvo da će lijek dobiti odobrenje za stavljanje u promet

Zašto EMA pruža znanstveni savjet?

EMA pruža znanstveni savjet kako bi podržala pravovremen i utemeljen razvoj visokokvalitetnih, učinkovitih i sigurnih lijekova u korist bolesnika.

EMA pruža znanstveni savjet iz sljedećih razloga:

- ▶ Veća je vjerojatnost da će se bolje osmišljenim ispitivanjima dobiti pouzdani i potpuni podatci koji će pokazati je li lijek djelotvoran i siguran. Što se prije dokaže djelotvornost i sigurnost novog lijeka, to će prije biti dostupan bolesnicima.
- ▶ Pružanje savjeta znači da bolesnicima nisu uskraćeni korisni lijekovi samo zato što u ispitivanjima lošeg dizajna nije dokazano da lijek djeluje i da je siguran.



Jeste li znali?

Prema analizi provedenoj 2015. godine, [dva od tri programa razvoja lijeka](#) podnesena radi dobivanja znanstvenog savjeta smatrala su se neprimjerenima za buduću procjenu omjera koristi i rizika lijeka. Nakon dobivanja znanstvenog savjeta, 63 % tih ispitivanja izmijenjeno je kako bi se bolje ocijenila učinkovitost lijeka ili uvrstio prikladniji usporedni lijek.

- ▶ Boljim dizajnom ispitivanja, osigurava se da bolesnici ne sudjeluju u ispitivanjima koja neće rezultirati korisnim dokazima.
- ▶ Učinkovitiji razvoj znači da se ograničena znanstvena sredstva koja su dostupna upotrebljavaju na najbolji mogući način za dobrobit bolesnika.

Znanstveni savjet posebno je koristan proizvođačima lijekova koji možda nisu u potpunosti upoznati s propisima o lijekovima, kao što su neke akademske skupine ili mikropoduzeća, mala i srednja poduzeća (SME od engl. small and medium sized enterprises). Znanstveni savjet također je važan za inovativne terapije za koje znanstvene smjernice još nisu izrađene ili su ograničene.



Jeste li znali?

*Za lijekove namijenjene liječenju stanja za koja ne postoje zadovoljavajuće terapije, a koji su pokazali obećavajuće početne rezultate, EMA putem inicijative naziva **PRIME** (prioritetni lijekovi) pruža dodatnu regulatornu potporu, uključujući znanstveni savjet u ključnim etapama razvoja.*

Zašto regulatorna tijela za lijekove pružaju znanstveni savjet?

Regulatorna tijela za lijekove imaju jedinstveno znanje i iskustvo stečeno godinama procjene lijekova o tome kako lijekove treba razvijati. Njihova je dužnost podijeliti to znanje i promicati učinkovitiji razvoj lijekova u korist bolesnika.

Pružila li EMA savjete na bilo koji drugi način?

Da. EMA izrađuje znanstvene smjernice kako bi proizvođačima lijekova pružila savjete o najboljem načinu ispitivanja njihovih lijekova. Međutim, jasno je da se one moraju odnositi na općenite situacije te da time nestandardni i inovativni pristupi koji su u razvoju neće biti obuhvaćeni. Znanstveni savjet stoga nadopunjuje i nadograđuje postojeće smjernice, no prilagođen je konkretnom slučaju i može se u konačnici iskoristiti za ažuriranje ili izradu novih smjernica.

U smjernicama se pružaju opći savjeti o najboljim metodama i dizajnu ispitivanja koje treba upotrebljavati pri razvoju određenih vrsta lijekova, kao što su cjepiva, antibiotici ili lijekovi za određene bolesti poput raka. Međutim, smjernice se odnose samo na opće situacije i ne mogu obuhvatiti nove i inovativne pristupe koji se pojavljuju. Osim toga, za njihov razvoj treba vremena.

Kako bi se nadopunile smjernice na zahtjev se pruža specifični znanstveni savjet za razvoj pojedinačnih lijekova. Pruženi savjet temelji se na postojećim znanstvenim smjernicama, ali je prilagođen određenom lijeku i skupini bolesnika za čije je liječenje on namijenjen.

S druge strane, razvoj i ažuriranje smjernica uključuju znanje i iskustvo stečeno znanstvenim savjetima te iskustvo s ocjenom lijekova, posebno inovativnih lijekova. Na primjer, kada se u nizu novijih zahtjeva za znanstveni savjet predlaže nova mjera ishoda, relevantne se smjernice revidiraju kako bi uključivale upućivanje na tu novu mjeru ishoda. Na taj se način znanje stečeno putem znanstvenog savjeta dijeli sa širom znanstvenom zajednicom.

Na koji se način plaća znanstveni savjet?

Podnositelji zahtjeva plaćaju administrativnu naknadu za znanstveni savjet. Pružanje znanstvenih savjeta EMA-e propisano je zakonodavstvom EU, kojim su utvrđene i upravne pristojbe koje se naplaćuju podnositelju zahtjeva.

Za određene vrste lijekova i podnositelje zahtjeva primjenjuju se smanjene naknade: za lijekove za liječenje rijetkih bolesti primjenjuje se smanjenje naknade od 75 %, a smanjenje naknade za mikropoduzeća, mala i srednja poduzeća (SME) iznosi 90 %.



Jeste li znali?

Otprilike trećina od 634 znanstvena savjeta koji su dovršeni [2018. data](#) je SME-ovima, a četvrtina ih se odnosila na lijekove za liječenje rijetkih bolesti. Zahvaljujući smanjenim naknadama SME-ovi, koji su proizvođači velikog broja inovativnih lijekova, mogu tijekom razvoja lijekova dobiti znanstveni savjet.

Što se događa tijekom znanstvenog savjeta?

Tijekom znanstvenog savjeta stručnjaci pružaju odgovore na specifična znanstvena pitanja povezana s razvojem određenog lijeka.

Proizvođač lijeka predstavlja način na koji planira razviti lijek i navodi pitanja i moguća rješenja. EMA potom pruža savjete na prijedloge proizvođača lijeka. EMA tijekom znanstvenog savjeta ne ocjenjuje rezultate ispitivanja i ni na koji način ne donosi zaključke o tome nadmašuju li koristi od lijeka s njim povezane rizike.

Pitanja u vezi s kojima se traži znanstveni savjet mogu se odnositi na:

- ▶ aspekte kvalitete (proizvodnju, kemijsko, farmaceutsko i biološko ispitivanje lijeka),
- ▶ nekliničke aspekte (toksikološka i farmakološka ispitivanja čiji je cilj pokazati djelovanje lijeka u laboratoriju),
- ▶ kliničke aspekte (prikladnost ispitivanja na bolesnicima ili zdravim dobrovoljcima, odabir mjera ishoda, tj. kako na najbolji način izmjeriti učinke u okviru ispitivanja, aktivnosti nakon odobrenja, uključujući planove upravljanja rizicima),
- ▶ metodološka pitanja (odabir statističkih testova, analizu podataka, modeliranje i simulaciju).

Primjeri pitanja na koja se u okviru znanstvenog savjeta pružaju odgovori:

- ▶ Jesu li bolesnici koji trebaju sudjelovati u ispitivanju u dovoljnoj mjeri reprezentativni za populaciju kojoj je lijek namijenjen?
- ▶ Jesu li planirane mjere za procjenu koristi od lijeka valjane i relevantne?
- ▶ Je li predloženi plan analize rezultata primjeren?
- ▶ Traje li ispitivanje dovoljno dugo i uključuje li dovoljno bolesnika da bi pružilo dovoljno neophodnih podataka za procjenu omjera koristi i rizika?
- ▶ Provodi li se usporedba lijeka s odgovarajućom alternativom?
- ▶ Jesu li planovi za praćenje dugoročne sigurnosti lijeka primjereni osmišljeni?

Tko sudjeluje u pružanju znanstvenog savjeta?

U pružanje odgovora na postavljena pitanja uključeni su deseci stručnjaka iz širokog raspona disciplina.

EMA-ino Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) odgovorno je za ocjenu zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet. Jedna od njegovih uloga je i pružanje podrške istraživanjima i razvoju pomoću znanstvenog savjeta. Tu zadaću CHMP prepušta Radnoj skupini za znanstveni savjet (SAWP) EMA-e. Radna skupina za znanstveni savjet pruža odgovore na pitanja koja je postavio proizvođač lijeka, a zatim CHMP službeno usvaja i izdaje konačni savjet.

Radna skupina za znanstveni savjet ima do 36 članova, koji su stručnjaci iz regulatornih tijela za lijekove diljem EU-a, akademske zajednice i povjerenstava EMA-e za lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti, napredne terapije, lijekove za djecu, te za procjenu rizika na području farmakovigilancije. Otprilike petina članova Radne skupine ujedno su članovi CHMP-a. To preklapanje omogućuje da se potpunija saznanja i stručno znanje o lijeku prikupljeni tijekom znanstvenog savjetova, koriste u kasnijim ocjenama zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koje provodi CHMP.

Područja stručnosti članova Radne skupine za znanstveni savjet uključuju nekliničku sigurnost, farmakokinetiku, metodologiju i statistiku, gensku i staničnu terapiju, kao i terapijska područja u kojima se često traži znanstveni savjet, kao što su kardiologija, onkologija, dijabetes, neurodegenerativni poremećaji i zarazne bolesti.



Jeste li znali?

Svaki peti postupak znanstvenog savjeta proveden 2018. uključivao je bolesnike, a mišljenje članova Radne skupine za znanstveni savjet bilo je da su gotovo svaki put (otprilike u 90 % slučajeva) bolesnici pružili dodanu vrijednost znanstvenim savjetima. U otprilike svakom četvrtom slučaju preporuka znanstvenog savjeta bila je da se razvojni plan izmijeni kako bi odražavao savjete bolesnika.

Sudjeluju li bolesnici u znanstvenom savjetu?

Bolesnici često sudjeluju u znanstvenom savjetu. Poziva ih se da podijele svoju perspektivu iz svakodnevnog života i iskustva iz prakse u vezi s određenim lijekom namijenjenim liječenju njihove bolesti. To može proizvođačima lijekova i regulatornim tijelima omogućiti bolje razumijevanje toga što će u toj skupini bolesnika biti djelotvorno i što smatraju važnim.

Moguće je i savjetovanje s dodatnim vanjskim stručnjacima kako bi se proširilo područje stručnog znanja na koje se Radna skupina za znanstveni savjet može osloniti.

Utječe li pružanje znanstvenog savjeta na ocjenu lijeka Europske agencije za lijekove?

Znanstveni savjet i ocjena omjera koristi i rizika lijeka različite su prirode: dok se u okviru znanstvenog savjeta razmatra način na koji bi se lijek trebao ispitivati kako bi se dobili pouzdani dokazi, u ocjeni koja se provodi u fazi izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet razmatraju se konkretni dokazi iz ispitivanja kako bi se utvrdilo nadmašuju li koristi od lijeka s njim povezane rizike, bez obzira na prethodno pružene savjete.



Jeste li znali?

*Pridržavanje znanstvenog savjeta povećava vjerojatnost dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, no ono nije zajamčeno. Analiza provedena 2015. pokazala je da je **15 % poduzeća** koja su se pridržavala znanstvenog savjeta EMA-e u trenutku podnošenja zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet dobilo negativno mišljenje. To se može usporediti s ukupno 25 % negativnih mišljenja.*

Pitanja koja su postavljena tijekom znanstvenog savjeta i ona koja se razmatraju tijekom ocjene lijeka bitno su različita: znanstveni savjet bavi se pitanjima koja se odnose na najprikladniji način testiranja i ispitivanja lijeka; tijekom ocjene lijeka CHMP razmatra rezultate tih ispitivanja i na temelju njih utvrđuje nadmašuju li koristi od lijeka s njim povezane rizike i može li se stoga odobriti primjena u bolesnika.

Pružanje znanstvenih savjeta trebalo bi olakšati i ubrzati ocjenjivanje lijeka jer će generirani dokazi vjerojatno biti pouzdaniji, prikladniji i potpuniji. No to ne utječe na strogu ocjenu sigurnosti i djelotvornosti koju provodi regulatorno tijelo, niti znači da će lijek automatski proći tu ocjenu. Bolji dokazi podrazumijevaju lakše donošenje zaključka o omjeru koristi i rizika lijeka, no ne znače nužno da će lijek dobiti odobrenje – moguće je da će oni jasnije ukazati na štetnost ili neučinkovitost lijeka. Stoga je moguće da proizvođači lijekova koji su dobili i slijedili znanstveni savjet ipak ne dobiju odobrenje za stavljanje lijeka u promet. I obratno, proizvođači lijekova koji se nisu pridržavali savjeta mogu bez obzira na to dobiti odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Iako su područja primjene tih postupaka zasebna, potpunija saznanja i stručno znanje o lijeku prikupljeni tijekom znanstvenog savjeta korisni su za bolje razumijevanje svojstava lijeka i bit će korisni pri ocjeni zahtjeva za stavljanje lijeka u promet.

U oba postupka sve se odluke donose na sjednicama i temelje se na opsežnim raspravama i savjetovanjima. Nijedan pojedini član Radne skupine za znanstveni savjet ili CHMP-a ne može nametnuti određen ishod odluke, već se ona mora usvojiti većinom glasova.

Što EMA objavljuje u pogledu rezultata znanstvenog savjeta?

Tijekom faza razvoja i ocjene ne objavljuju se detaljni savjeti koji su pruženi poduzeću. Razlog tomu jest činjenica da otkrivanje informacija u ovoj fazi može ugroziti napore u području istraživanja i razvoja te tako odvratiti od istraživanja novih lijekova.

Međutim, informacije se stavljaju na raspolaganje odmah po izdavanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

EMA je u lipnju 2018. u izvješćima o ocjeni lijekove počela objavljivati detaljnije informacije o znanstvenim savjetima koji su pruženi tijekom razvoja lijekova i dobili potporu od EMA-e za prioritetne lijekove (tj. lijekovi za stanja za koja ne postoje zadovoljavajuća liječenja, a koji su pokazali obećavajuće početne rezultate). Ta je inicijativa uvedena za sve lijekove za koje su izvješća o ocjeni dovršena nakon 1. siječnja 2019.

Konkretno, na početku izvješća o ocjeni navodi se sažetak pitanja proizvođača lijeka, a ključni dijelovi pruženih savjeta mogu se pronaći u relevantnim dijelovima izvješća. Povrh toga, navode se informacije o tome je li se poduzeće pridržavalo tih savjeta.

Izvješća o ocjeni lijeka objavljuju se na internetskim stranicama EMA-e čim Europska komisija donese konačnu odluku o odobrenju za stavljanje lijeka u promet.

Osim toga, cjelokupni savjeti mogu se staviti na raspolaganje na [zahtjev](#).

Znanstveni savjet jedan je od glavnih izvora za ažuriranje znanstvenih smjernica EMA-e o razvoju lijekova. Smjernice za pojedine bolesti redovito se ažuriraju kako bi obuhvatile znanje i iskustvo stečeno putem znanstvenih savjeta i ocjene lijekova. Na taj način rezultati znanstvenog savjeta postaju dostupni svima.

Kojim se mjerama štiti neovisnost stručnjaka tijekom pružanja znanstvenog savjeta?

EMA provjerava izjave o interesima svih stručnjaka prije njihova uključivanja u znanstveni savjet i primjenjuje ograničenja ako se smatra da bi bilo kakvi interesi mogli utjecati na njihovu nepristranost.

Uspostavljena su [pravila Europske agencije za lijekove o rješavanju suprotstavljenih interesa](#) kako bi se ograničilo sudjelovanje članova, stručnjaka i osoblja s eventualnim suprotstavljenim interesima u radu Agencije, zadržavajući pritom mogućnost pristupa EMA-e najboljim dostupnim stručnjacima.

Članovi Radne skupine za znanstveni savjet i svi drugi uključeni stručnjaci podnose izjavu o interesima prije bilo kakvog sudjelovanja u aktivnostima EMA-e.

Agencija svakoj izjavi o interesima dodjeljuje razinu rizika ovisno o tome ima li stručnjak izravne ili neizravne interese (financijske ili druge) koji bi mogli utjecati na njegovu nepristranost. Prije početka novog postupka znanstvenog savjeta EMA provjerava izjavu o interesima svakog člana ili stručnjaka i ako se utvrdi postojanje suprotstavljenih interesa, dotični član ili stručnjak imat će ograničena prava.

Ograničenja uključuju nesudjelovanje u raspravi o određenoj temi ili isključenje iz glasovanja o toj temi.

Znanstveni savjet – pojedivosti o postupku

Dva stručnjaka uz potporu neovisnih timova provode odvojene ocjene; često se provodi savjetovanje s dodatnim stručnjacima i dionicima.



03

Ocjena

Što se događa prije početka ocjene lijeka?

Nekoliko mjeseci prije početka ocjene EMA proizvođačima lijekova pruža smjernice kako bi se osiguralo da su njihovi zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s pravnim i regulatornim zahtjevima te da se izbjegnu nepotrebna kašnjenja.

Kako bi dobili odobrenje za stavljanje lijeka u promet, proizvođači lijekova moraju dostaviti određene podatke o svojem lijeku. Nakon toga EMA provodi temeljitu ocjenu tih podataka kako bi se utvrdilo je li lijek siguran, djelotvoran i kvalitetan i stoga prikladan za primjenu u bolesnika.

EMA poduzećima pruža [smjernice](#) o vrsti informacija koje je potrebno uključiti u zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet.

Šest do sedam mjeseci prije podnošenja zahtjeva proizvođači lijekova mogu se sastati s EMA-om kako bi se osiguralo da je njihov zahtjev u skladu s pravnim i regulatornim zahtjevima. To znači da zahtjev uključuje sve različite aspekte koji su propisani [zakonodavstvom EU-a](#) i potrebni kako bi se dokazalo da lijek djeluje kako je predviđeno.

Na tim sastancima sudjeluje brojno osoblje EMA-e odgovorno za razna područja, kao što su kvaliteta, sigurnost i djelotvornost, upravljanje rizikom ili pedijatrijski aspekti, koje će tijekom ocjene pratiti zahtjev.

EMA potiče proizvođače lijekova da zatraže sastanak prije podnošenja zahtjeva kako bi se poboljšala kvaliteta zahtjeva i izbjegla nepotrebna kašnjenja.

Tko snosi troškove ocjenjivanja lijekova?

Europskim zakonodavstvom propisano je da farmaceutska poduzeća doprinose troškovima reguliranja lijekova. Budući da će poduzeća ostvariti prihode od prodaje lijekova, pošteno je da snose veći dio financijskih troškova njihove regulacije. To znači da porezni obveznici EU-a ne moraju snositi sve troškove osiguranja sigurnosti i učinkovitosti lijekova.

Prije početka ocjene EMA-e, poduzeća unaprijed plaćaju administrativnu naknadu. Administrativna naknada koja se primjenjuje za svaki od postupaka utvrđena je zakonodavstvom EU-a.

Koje informacije treba dostaviti u zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet?

Podatci koje su proizvođači lijekova dostavili u svojem zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet moraju biti u skladu sa zakonodavstvom EU-a. Oni moraju uključivati niz informacija, uključujući informacije o načinu proizvodnje lijeka, njegovu učinku u laboratorijskim ispitivanjima, koristi i nuspojave uočene u bolesnika te način na koji će se upravljati rizicima, kao i prijedlog informacija koje se pružaju bolesnicima i liječnicima.

Podatci dostavljeni u zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet moraju uključivati sljedeće informacije:

- ▶ skupinu bolesnika koju se namjerava liječiti, te rješava li se primjenom lijeka nezadovoljena medicinska potreba;
- ▶ kakvoću lijeka, uključujući njegova kemijska i fizikalna svojstva kao što su stabilnost, čistoća i biološka aktivnost;
- ▶ usklađenost s međunarodnim zahtjevima za laboratorijska ispitivanja, proizvodnju lijekova i provedbu kliničkih ispitivanja („[dobra laboratorijska praksa](#)“, „[dobra klinička praksa i dobra proizvođačka praksa](#)“);
- ▶ mehanizam djelovanja lijeka koji je istražen u laboratorijskim ispitivanjima;
- ▶ način distribucije lijeka u tijelu i eliminacije lijeka iz tijela;
- ▶ koristi koje su uočene u skupini bolesnika kojoj je lijek namijenjen;
- ▶ nuspojave lijeka uočene u bolesnika, uključujući posebne populacije kao što su djeca ili starije osobe;

- ▶ način na koji će se upravljati rizicima i pratiti ih nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- ▶ koje se informacije namjeravaju prikupiti iz ispitivanja praćenja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Informacije o svim mogućim (poznatim ili potencijalnim) zabrinutostima u pogledu sigurnosti lijeka, način na koji će se upravljati rizicima i pratiti ih nakon izdavanja odobrenja, te koje se informacije namjeravaju prikupiti iz ispitivanja praćenja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet detaljno su opisane u dokumentu naziva „plan upravljanja rizikom“ (RMP). Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije, [PRAC](#), ocjenjuje plan upravljanja rizikom kako bi zajamčio njegovu prikladnost.

Proizvođač lijeka mora dostaviti i informacije koje se pružaju bolesnicima i zdravstvenim radnicima (tj. sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku), a CHMP ih pregledava i daje suglasnost.

Odakle dolaze podatci?

Većina dokaza prikupljenih o lijeku tijekom njegova razvoja potječe iz ispitivanja koja je financirao proizvođač lijeka. Podnositelj zahtjeva mora dostaviti i sve druge dostupne podatke o lijeku (na primjer iz postojećih ispitivanja iz medicinske literature), koji će se procijeniti.

Ispitivanja kojima se podupire izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju se pridržavati strogih pravila i provode se u reguliranom okruženju. Međunarodni standardi, naziva [dobra klinička praksa](#), primjenjuju se na planiranje, vođenje evidencije i izvješćivanje o ispitivanjima kako bi se zajamčilo da su ispitivanja znanstveno utemeljena i provedena u skladu s etičkim načelima. Vrsta dokaza potrebnih za utvrđivanje koristi i rizika lijeka utvrđena je pravom EU-a, a proizvođači lijekova moraju se toga pridržavati. EMA može zatražiti provođenje inspekcija kako bi se provjerila sukladnost s tim standardima.

EMA podržava provedbu visokokvalitetnih ispitivanja putem inicijativa kao što su [Enpr-EMA](#) i [ENCePP](#), koje okupljaju stručnjake iz neovisnih akademskih centara diljem Europe. Zahvaljujući tim inicijativama dodatni izvori dokaza mogu nadopuniti dokaze koje pružaju proizvođači lijekova, posebno u kontekstu kontinuiranog praćenja sigurnosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet.

Koje je ključno načelo na kojem se temelji ocjena lijeka?

Ravnoteža između koristi i rizika lijeka ključno je načelo kojim se vodi ocjena lijeka. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati samo ako koristi od lijeka nadmašuju s njim povezane rizike.

Svi su lijekovi povezani s koristima, kao i rizicima. Prilikom ocjene dokaza prikupljenih o lijeku EMA utvrđuje nadmašuju li koristi od lijeka s njim povezane rizike u skupini bolesnika kojima je lijek namijenjen.

Osim toga, s obzirom na to da u vrijeme izdavanja prvotnog odobrenja postoje nepoznanice u pogledu sigurnosti lijeka, način [minimizacije rizika](#), upravljanja rizicima i njihova praćenja nakon šire uporabe lijeka također je sastavni dio ocjene oko kojeg se postiže dogovor prilikom izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.



Jeste li znali?

U nekim slučajevima, na primjer kada je lijek namijenjen za liječenje [po život opasne bolesti](#) za koju ne postoji zadovoljavajuće liječenje ili je [bolest koju se liječi vrlo rijetka](#), EMA može preporučiti odobrenje za stavljanje u promet na temelju manje potpunih ili ograničenih dokaza o lijeku, pod uvjetom da se kasnije dostave dodatni podatci.

Kao i kod svih odobrenja za stavljanje lijeka u promet, mora se dokazati da koristi od lijeka nadmašuju s njim povezane rizike.

Iako se odobrenje za stavljanje lijeka u promet temelji na sveukupnom pozitivnom omjeru koristi i rizika na razini populacije, svaki se bolesnik razlikuje te bi bolesnici i njihovi liječnici na temelju informacija dostupnih o lijeku i posebne situacije u kojoj se bolesnik nalazi trebali prije primjene lijeka procijeniti je li riječ o odgovarajućoj opciji liječenja.

Tko je uključen u ocjenu zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet?

Zahtjeve procjenjuje povjerenstvo stručnjaka (CHMP). Svaki od članova povjerenstva ima podršku tima ocjenitelja.

EMA-ino [Povjerenstvo za humane lijekove \(CHMP\)](#) ocjenjuje zahtjeve koje su podnijeli proizvođači lijekova i izdaje preporuku o tome treba li izdati odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Povjerenstvo se sastoji od po jednog člana i jednog zamjenika iz svake države članice EU-a, te iz Islanda i Norveške. Također ima do pet stručnjaka EU-a u relevantnim područjima, kao što su statistika i kakvoća lijekova, koje predlaže Europska komisija.

Svaki član CHMP-a prilikom provedbe ocjene ima podršku tima ocjenitelja iz nacionalnih agencija, koji imaju širok raspon stručnog znanja te će razmotriti različite aspekte lijeka, kao što su njegova sigurnost, kakvoća i način djelovanja.

CHMP tijekom ocjene surađuje i s drugim povjerenstvima EMA-e. Oni uključuju: [CAT](#), koji se bavi ocjenom lijekova za naprednu terapiju (genska terapija, tkivno inženjerstvo i lijekovi koji se temelje na stanicama); [PRAC](#), koji se bavi aspektima povezanim sa sigurnošću lijeka i upravljanjem rizikom; [PDCO](#), koji se bavi aspektima povezanim s primjenom lijeka u djece; i [COMP](#), za lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti.

Kako funkcionira CHMP?

Ocjene CHMP-a temelje se na stručnom pregledu i odlukama koje se donose na kolegijima.

Za svaki zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet za novi lijek imenuju se dva člana povjerenstva iz različitih zemalja, poznati kao izvjestitelj i suizvjestitelj, koji vode ocjenu (za generičke lijekove imenuje se samo jedan izvjestitelj). Oni se imenuju prema objektivnim kriterijima za najbolje iskorištavanje dostupnog stručnog znanja u EU-u.

Uloga izvjestitelja i suizvjestitelja je provedba znanstvene ocjene lijeka, neovisno jedan od drugog. Svaki od njih okuplja tim ocjenitelja iz svoje nacionalne agencije, a ponekad i iz drugih nacionalnih agencija.

Svaki tim u svojem izvješću o ocjeni navodi sažetak podataka iz zahtjeva, iznosi svoje mišljenje o učincima lijeka i svoja stajališta u pogledu bilo kakvih dvojbi i ograničenja podataka. Također utvrđuje pitanja na koja podnositelj zahtjeva treba dati odgovor. U dvjema odvojenim ocjenama uzimaju se u obzir regulatorni zahtjevi, relevantne znanstvene smjernice i iskustvo u ocjenjivanju sličnih lijekova.

Pored izvjestitelja i suizvjestitelja, CHMP iz redova svojih članova također imenuje jednu ili više osoba koje provode stručni pregled. Njihova je uloga razmotriti način na koji se provode dvije ocjene i osigurati da je znanstveno obrazloženje utemeljeno, jasno i pouzdano.

Svi članovi CHMP-a putem rasprava sa suradnicima i stručnjacima u svojim nacionalnim agencijama također aktivno pridonose postupku ocjene. Oni preispituju ocjene izvjestitelja, daju primjedbe i utvrđuju dodatna pitanja na koja podnositelj zahtjeva treba dati odgovore. O početnoj ocjeni i primjedbama stručnjaka i drugih članova povjerenstva raspravlja se tijekom plenarne sjednice CHMP-a.

Kao rezultat rasprava te kako tijekom ocjene postaju dostupne nove informacije dobivene od dodatnih stručnjaka ili na temelju pojašnjenja podnositelja zahtjeva, dorađuju se znanstvena obrazloženja kako bi se izradila konačna preporuka koja sadrži analizu

i mišljenje Povjerenstva o podacima. To ponekad znači, primjerice, da se stajalište Povjerenstva o koristi i riziku lijeka može promijeniti tijekom ocjenjivanja te da se razlikuje od početnih ocjena koje su proveli izvjestitelji.

Može li CHMP tijekom ocjenjivanja zatražiti više informacija?

CHMP tijekom ocjenjivanja postavlja pitanja o dokazima koji su navedeni u zahtjevu i traži od podnositelja zahtjeva da pruži pojašnjenja ili dodatne analize kako bi se dobio odgovor na ta pitanja. Odgovori moraju biti dostavljeni u dogovorenom vremenskom roku.

CHMP može iznijeti prigovore ili razloge za zabrinutost koji se mogu odnositi na bilo koji aspekt lijeka. Odobrenje za stavljanje u promet ne može se izdati ako se glavni prigovori ne riješe.

Glavni prigovori mogu se, na primjer, odnositi na način na koji je lijek ispitivan, način na koji je proizveden ili na učinke uočene u bolesnika kao što su razmjernost koristi ili ozbiljnost nuspojava.

Na kakva se dodatna savjetovanja sa stručnjacima CHMP može osloniti?

Tijekom ocjenjivanja često se provodi savjetovanje sa stručnjacima koji imaju specijalizirano znanstveno znanje ili kliničko iskustvo kako bi se obogatila znanstvena rasprava.

CHMP u bilo kojem trenutku ocjene može potražiti savjet dodatnih stručnjaka u vezi s određenim aspektima koji su izneseni tijekom ocjenjivanja.

CHMP može zatražiti podršku i postavljati pitanja svojim [radnim skupinama](#) koje imaju stručno znanje u određenim područjima kao što je biostatistika ili terapijsko područje poput onkologije. Članovi radnih skupina EMA-e temeljito su upoznati s najnovijim znanstvenim dostignućima u svojim područjima stručnosti.

Povjerenstvo također može zatražiti pomoć vanjskih stručnjaka putem svojih [znanstveno-savjetodavnih skupina](#) ili ad hoc stručnih skupina. Te skupine, koje uključuju zdravstvene radnike i bolesnike, pružaju odgovore na konkretna pitanja o potencijalnoj uporabi i vrijednosti lijeka u kliničkoj praksi.



Jeste li znali?

Savjetovanje s vanjskim stručnjacima provodi se u otprilike jednoj četvrtini procjena novih lijekova (uz izuzeće generičkih lijekova).



Jeste li znali?

EMA redovito razmjenjuje mišljenja o tekućim ocjenama lijekova s drugim regulatornim agencijama kao što su Uprava za hranu i lijekove Sjedinjenih Država, Agencija za zdravlje Kanade i japanska regulatorna tijela. Te [rasprave](#) mogu se, na primjer, odnositi na klinička i statistička pitanja, strategije upravljanja rizicima i ispitivanja koja treba provesti nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

Na koji su način uključeni bolesnici i zdravstveni radnici?

Bolesnici i zdravstveni radnici izravno su upoznati s problemima. Stoga se od njih traže stručni savjeti, a oni daju mišljenja o tome može li lijek zadovoljiti njihove potrebe.

Bolesnike i zdravstvene radnike poziva se da kao stručnjaci sudjeluju u znanstveno-savjetodavnim skupinama ili ad hoc stručnim skupinama. Bolesnici doprinose raspravama isticanjem, primjerice, svojih iskustava povezanih s bolešću, svojih potreba i rizika koje smatraju prihvatljivima s obzirom na očekivane koristi. Zdravstveni radnici mogu pružiti savjete o skupinama bolesnika s nezadovoljenim potrebama ili o izvedivosti mjera predloženih za smanjenje rizika povezanih s primjenom lijeka u kliničkoj praksi.

Osim toga, pojedine bolesnike može se pozvati da prisustvuju plenarnim sjednicama CHMP-a osobno ili putem telekonferencije, ili se s njima može savjetovati pisanim putem (ishod [pilot-projekta](#) nalazi se na internetskim stranicama EMA-e).



Jeste li znali?

Bolesnici i zdravstveni radnici sudjelovali su 2018. u otprilike jednoj četvrtini ocjena novih lijekova (uz izuzeće generičkih lijekova).

Kojim se mjerama štiti neovisnost stručnjaka?

Neovisnost se štiti visokom razinom transparentnosti i primjenom ograničenja ako se smatra da bi određeni interesi mogli utjecati na nepristranost.

Uspostavljena je [politika EMA-e o rješavanju suprotstavljenih interesa](#) kako bi se ograničilo sudjelovanje članova, stručnjaka i osoblja s eventualnim suprotstavljenim interesima u radu Agencije, zadržavajući pritom mogućnost pristupa EMA-e najboljim dostupnim stručnjacima.

Članovi i stručnjaci povjerenstava, radnih skupina i znanstveno-savjetodavnih skupina ili ad hoc stručnih skupina podnose izjavu o interesima prije svakog sudjelovanja u aktivnostima EMA-e.

Agencija svakoj izjavi o interesima dodjeljuje razinu rizika ovisno o tome ima li stručnjak izravne ili neizravne interese (financijske ili druge) koji bi mogli utjecati na njegovu nepristranost. Prije uključivanja u određenu aktivnost EMA-e, EMA provjerava izjavu o interesima. Ako se utvrdi postojanje suprotstavljenih interesa, član ili stručnjak imat će ograničena prava.

Ograničenja uključuju nesudjelovanje u raspravi o određenoj temi ili isključenje iz glasovanja o toj temi. Izjave o interesima članova i stručnjaka i informacije o ograničenjima koja se primjenjuju tijekom sastanaka znanstvenih povjerenstava javno su dostupne u [zapisniku sastanaka](#).

Pravila koja se odnose na stručnjake koji su članovi znanstvenih povjerenstava stroža su od pravila koja se odnose na one koji sudjeluju u savjetodavnim tijelima i ad hoc stručnim skupinama. Na taj način EMA može u okviru savjetodavnih skupina dobiti najbolje stručne savjete kako bi se prikupile najrelevantnije i najpotpunije informacije i primijenila stroža pravila kada je riječ o donošenju odluka.

Slično tome, zahtjevi za predsjednike i članove na vodećim pozicijama, npr. izvjestitelje, stroži su od zahtjeva za druge članove povjerenstva.

Osim toga, članovi povjerenstava, radnih skupina, znanstveno-savjetodavnih skupina (i stručnjaci koji sudjeluju na tim sastancima) te osoblje EMA-e moraju poštovati načela iz [Kodeksa ponašanja EMA-e](#).

Na koji način CHMP donosi konačnu preporuku?

Konačna preporuka CHMP-a donosi se službenim glasovanjem. U idealnom slučaju, CHMP će postići konsenzus i jednoglasno preporučiti odobrenje ili odbijanje odobrenja za stavljanje u promet; takav se konsenzus postiže u 90 % slučajeva. Međutim, ako se konačna preporuka ne može postići konsenzusom, konačna preporuka Povjerenstva predstavljat će stajalište većine.



Jeste li znali?

Izjave o interesima svih stručnjaka, uključujući bolesnike i zdravstvene radnike, koji sudjeluju u aktivnostima EMA-e objavljuju se na internetskim stranicama EMA-e. EMA objavljuje i [godišnja izvješća](#) o svojoj neovisnosti koja sadrže činjenice i podatke o prijavljenim interesima i posljedičnim ograničenjima.

Koje su informacije javno dostupne tijekom ocjenjivanja novog lijeka i nakon donošenja odluke?

EMA osigurava visoku razinu transparentnosti ocjene lijeka tako što objavljuje dnevni red i zapisnik sa sastanaka, izvješća u kojima je opisana ocjena lijeka i rezultate kliničkih ispitivanja koje su proizvođači lijekova dostavili u svojim zahtjevima.

Popis novih lijekova koje CHMP ocjenjuje dostupan je na internetskim stranicama EMA-e te se svakog mjeseca [ažurira](#).

EMA također [objavljuje](#) dnevne redove i zapisnike sa sastanaka svih svojih povjerenstava, gdje se mogu pronaći informacije o fazi procjene.

Nakon donošenja odluke o izdavanju ili odbijanju odobrenja za stavljanje u promet, EMA objavljuje sveobuhvatan skup dokumenata naziva [Europsko javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku \(EPAR\)](#). To uključuje javno izvješće o ocjeni CHMP-a, u kojem su detaljno opisani ocijenjeni podatci te zašto je CHMP preporučio izdavanje ili odbijanje odobrenja za stavljanje u promet.

Za zahtjeve koji su zaprimljeni nakon 1. siječnja 2015. EMA također objavljuje i rezultate kliničkih ispitivanja koje su proizvođači lijekova dostavili u prilog zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet. U slučaju starijih zahtjeva, rezultati kliničkih ispitivanja mogu se dobiti putem [zahtjeva za pristup dokumentima](#).

Detaljne informacije o tome što i kada EMA objavljuje o lijekovima za humanu uporabu od faze ranog razvoja do početnog ocjenjivanja te o izmjenama nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, mogu se pronaći u [Vodiču za informacije o lijekovima za humanu uporabu koje je ocijenila EMA](#).



Jeste li znali?

U listopadu 2018. EMA je objavila rezultate kliničkih ispitivanja koje su proizvođači lijekova dostavili u svojim zahtjevima za više od 100 lijekova koje je EMA nedavno ocijenila. Oni su dostupni javnosti na posebnim [internetskim stranicama](#) EMA-e o kliničkim podacima.

Raspored ocjenjivanja lijeka

Ocjena zahtjeva za novi lijek traje do 210 „aktivnih“ dana. To razdoblje aktivnog ocjenjivanja vrijeme je koje su stručnjaci EMA-e proveli kako bi ocijenili dokaze koje je podnositelj zahtjeva dostavio u prilog zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet. To se razdoblje prekida jednom ili dvjema „obustavama ocjenjivanja“ tijekom kojih podnositelj zahtjeva priprema odgovore na sva pitanja CHMP-a. Maksimalno trajanje obustave ocjenjivanja ovisi o vremenu za koje podnositelj zahtjeva smatra da mu je potrebno za odgovor, ali uz pristanak CHMP-a. Prva obustava ocjenjivanja obično traje od tri do šest mjeseci, a druga od jednog do dva mjeseca. Općenito, ocjena novog lijeka obično traje oko godinu dana.



Jeste li znali?

Rok za ocjenu može se skratiti na 150 dana umjesto 210 dana ako se za lijek odobri „ubrzani postupak ocjene“. To je moguće u slučaju lijekova za koje se smatra da su od velikog interesa za javno zdravlje, na primjer lijekova namijenjenih liječenju stanja za koje ne postoji mogućnost liječenja i koji imaju potencijal za rješavanje nezadovoljene medicinske potrebe.



Početna ocjena i lista pitanja

Timovi¹ izvjestitelja i suizvjestitelja CHMP-a ocjenjuju dostavljene dokaze o lijeku i neovisno pripremaju svoja izvješća o ocjeni u kojima ističu sva pitanja ili zabrinutosti na koje podnositelj zahtjeva treba odgovoriti.

01

02

U ovoj fazi izvjestitelji mogu preporučiti inspekciju lokacije na kojoj se proizvodi lijek, lokacije na kojoj se provodi nekliničko ili kliničko ispitivanje ili postupaka farmakovigilancije koji su navedeni u zahtjevu. Ako Povjerenstvo to odobri, inspekcije provode inspektori nacionalnih agencija EU-a.

¹ U slučaju lijeka za naprednu terapiju izvjestitelji će biti imenovani između članova Povjerenstva za napredne terapije (CAT) EMA-e; svaki od njih surađivat će s koordinatorom CHMP-a.

Istodobno dva člana EMA-ina Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) imenuje se za izvjestitelja i suizvjestitelja kako bi procijenili plan upravljanja rizikom (RMP) koji poduzeće predlaže, u kojem je opisan način na koji će se važni rizici minimizirati ili kako će se njima upravljati ako se lijek odobri, te kako će se dobiti više informacija o rizicima i nesigurnostima lijeka (npr. ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet). Tu ocjenu preispituju svi članovi PRAC-a.

03

Na temelju početnog ocjenjivanja koje su proveli, izvjestitelj i suizvjestitelj CHMP-a dijele svoja izvješća o ocjeni sa svim članovima CHMP-a i PRAC-a, zajedno s popisom pitanja na koja podnositelj zahtjeva treba odgovoriti. Ocjena plana upravljanja rizikom, koja sadrži i pitanja za podnositelja zahtjeva, također se dijeli s članovima CHMP-a i PRAC-a.

04

Stručnjaci CHMP-a preispituju i izvješća o ocjeni izvjestitelja i dostavljaju svoje primjedbe nakon što su razmotrili način na koji su te dvije ocjene provedene, te osiguravaju da su znanstvena obrazloženja utemeljena, jasna i pouzdana.

05

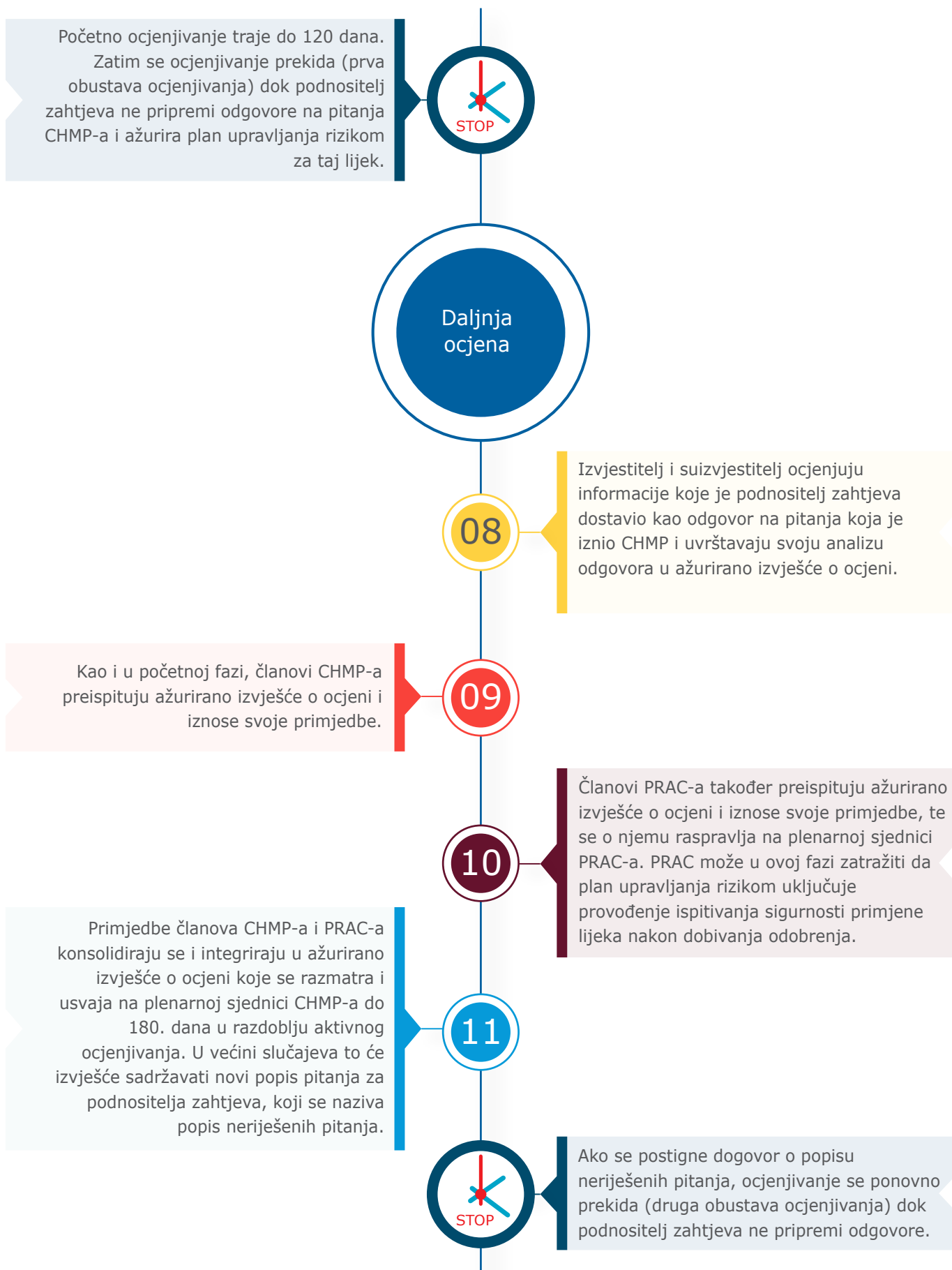
Primjedbe svih stranaka, tj. timova izvjestitelja i suizvjestitelja, ostalih članova CHMP-a², članova PRAC-a i stručnjaka CHMP-a razmatraju se na sastanku posvećenom „stručnom pregledu“. To je ključna točka u ocjenjivanju lijeka, kada dolazi do integracije i konsolidacije početnih stajališta. Rezultat će biti jedinstveno izvješće o ocjeni koje će se sastojati od pregleda ocjene i popisa razloga za zabrinutost i prigovora.

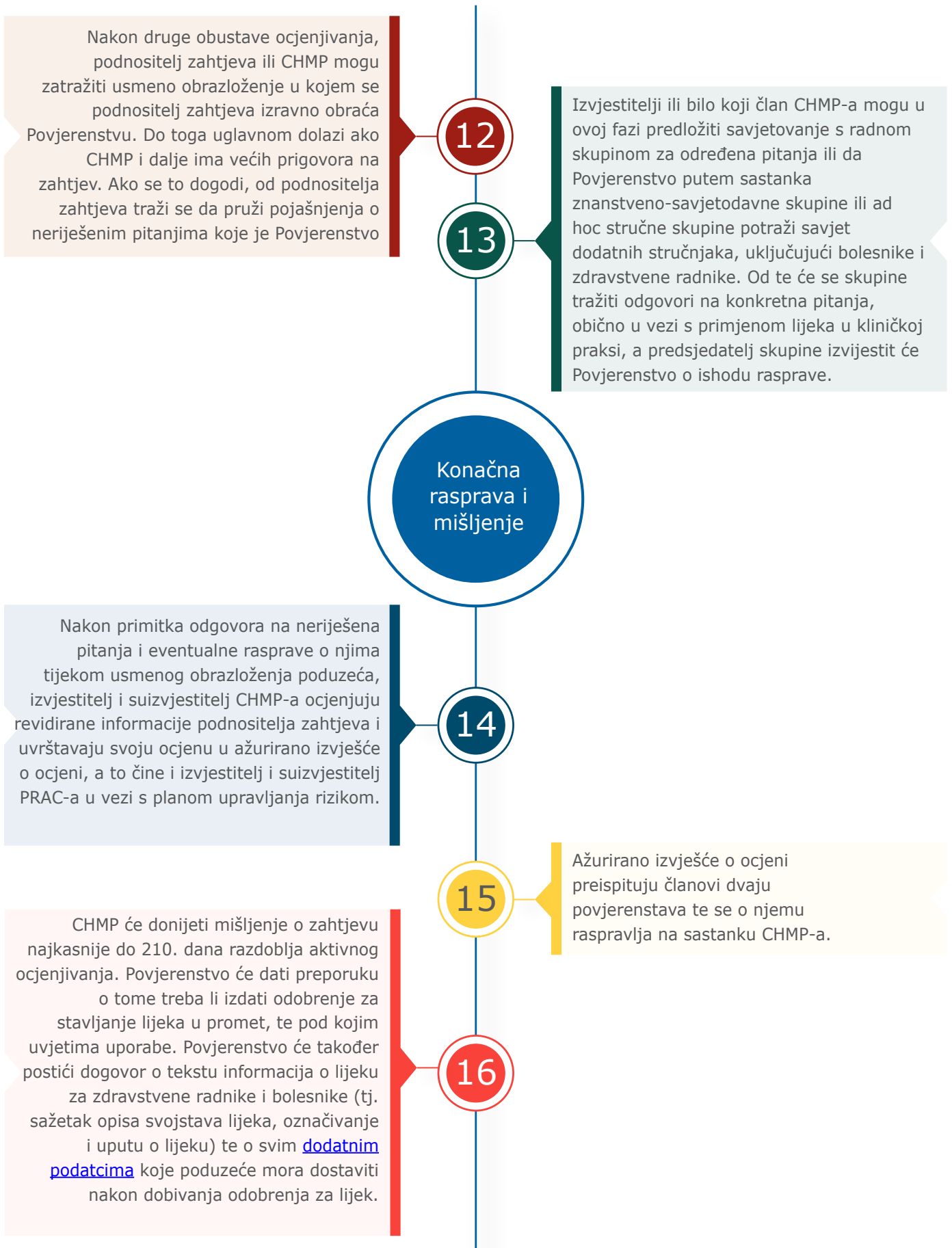
06

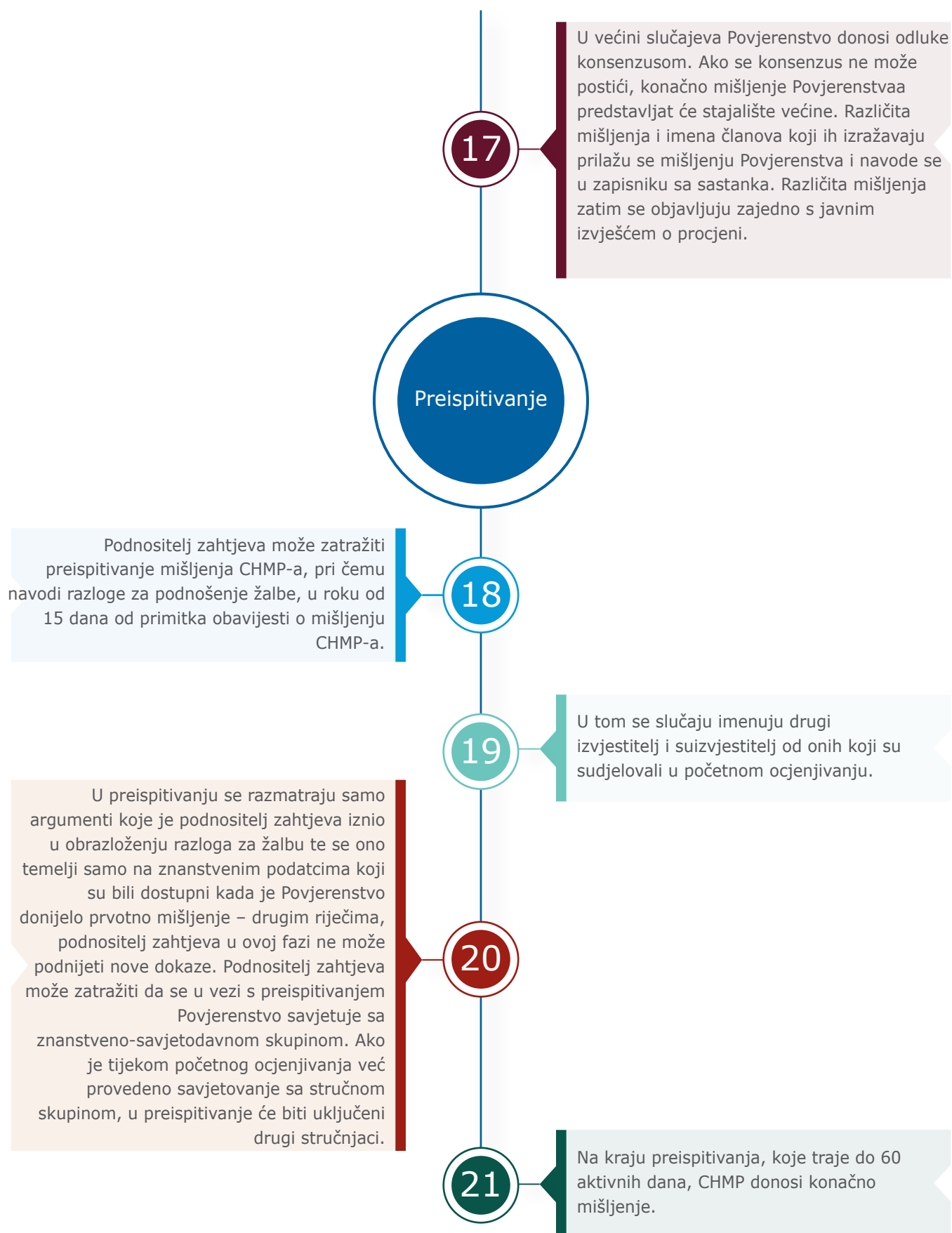
O jedinstvenom izvješću o ocjeni potom se raspravlja na plenarnoj sjednici CHMP-a. Kao rezultat tih rasprava mogu se riješiti različita stajališta i problemi ili izraziti nove zabrinutosti te se u skladu s tim ažurira izvješće. Nakon tih rasprava, CHMP donosi izvješće koje predstavlja zajedničko stajalište na temelju dokaza i rasprava do tog trenutka, te uključuje popis pitanja na koja podnositelj zahtjeva treba odgovoriti.

07

² Kada je riječ o naprednim terapijama, uključeni su i članovi Povjerenstva za napredne terapije.







04

Odobrenje za stavljanje u promet



Tko izdaje odobrenje za stavljanje u promet na razini EU-a?

EMA je znanstveno tijelo sa stručnim znanjem koje je potrebno za ocjenu koristi i rizika od lijekova. Međutim, ona prema pravu EU-a nije ovlaštena za izdavanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet u različitim državama članicama EU-a. Uloga EMA-e jest davanje preporuke Europskoj komisiji, koja donosi konačnu pravno obvezujuću odluku o tome može li se lijek staviti u promet u EU-u. Ta se odluka donosi u roku od 67 dana od primitka preporuke EMA-e. Komisija je stoga tijelo koje izdaje odobrenje za sve lijekove odobrene centraliziranim postupkom.

Odluke Komisije objavljuju se u [Sindikalni registar](#) (engl. Union Register) za humanu uporabu.



Jeste li znali?

Iako EMA ocjenjuje većinu novih i inovativnih lijekova, a Europska komisija izdaje odobrenje za stavljanje u promet u EU-u, ocjena većine generičkih lijekova i lijekova dostupnih bez recepta te izdavanje odobrenja provodi se na nacionalnoj razini. Osim toga, mnogi stariji lijekovi koji su danas dostupni bili su odobreni na nacionalnoj razini jer su stavljeni u promet prije osnivanja EMA-e. Većina država članica ima [registre lijekova odobrenih na nacionalnoj razini](#).

05

Pristup

Tko donosi odluke o pristupu bolesnika lijekovima?

Nakon što lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet na razini EU-a, odluke o određivanju cijena i nadoknadi troškova odvijaju se na nacionalnoj i regionalnoj razini. Budući da se te odluke moraju donijeti u kontekstu nacionalnog zdravstvenog sustava svake države, EMA nema ulogu u donošenju odluka o određivanju cijena i nadoknadi troškova. Međutim, Agencija surađuje s nacionalnim tijelima, kao što su tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija, kako bi olakšala te postupke.

Lijekovi za koje je Europska komisija izdala odobrenje za stavljanje u promet mogu se stavljati u promet diljem EU-a. Međutim, poduzeće koje je nositelj odobrenja donosi odluku o tome u koje će se zemlje EU-a lijek staviti u promet.

Osim toga, prije nego što se lijek učini dostupnim bolesnicima u određenoj državi članici EU-a, odluke o određivanju cijena i naknada provode se na nacionalnoj i regionalnoj razini u kontekstu nacionalnog zdravstvenog sustava zemlje.

EMA nema ulogu u donošenju odluka o određivanju cijena i nadoknadi troškova. Međutim, kako bi se ti postupci olakšali, Agencija surađuje s [tijelima za procjenu zdravstvenih tehnologija](#) koja procjenjuju relativnu učinkovitost novog lijeka u usporedbi s postojećim lijekovima, te s obveznicima zdravstvene zaštite u EU-u, koji razmatraju isplativost lijeka,

utjecaj lijeka na proračune za zdravstvo i ozbiljnost bolesti.

Cilj je te suradnje pronaći načine na koje proizvođači lijekova mogu zadovoljiti potrebe za podacima regulatornih tijela za lijekove te tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija i obveznika zdravstvene zaštite u EU-u tijekom razvoja lijeka, umjesto izrade novih podataka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Generiranje jednog skupa dokaza kojim se rješavaju potrebe svih tih skupina u ranoj fazi tijekom razvoja nekog lijeka trebalo bi omogućiti brže i jednostavnije donošenje odluka o određivanju cijena i naknadi troškova na nacionalnoj razini. Kako bi se to postiglo, EMA i [Europska mreža za procjenu zdravstvenih tehnologija](#) (EUnetHTA) proizvođačima lijekova nude mogućnost [istodobnog primanja koordiniranih savjeta](#) u pogledu njihovih razvojnih planova.

Predstavnici bolesnika redovito sudjeluju u tim savjetovanjima kako bi se njihova stajališta i iskustva moglo uključiti u rasprave.



Jeste li znali?

U 2018. tijekom razvoja 27 lijekova na zahtjev je omogućeno istodobno pružanje savjeta EMA-e i tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija. Bolesnici su bili uključeni u dvije trećine slučajeva.



06

Praćenje sigurnosti

Na koji se način osigurava sigurnost primjene nakon stavljanja lijeka u promet?

Nakon što se lijek odobri za primjenu u EU-u, EMA i države članice EU-a kontinuirano prate sigurnost primjene lijeka i poduzimaju mjere ako se na temelju novih informacija pokaže da lijek nije siguran i učinkovit kao što se prethodno mislilo.

Praćenje sigurnosti lijekova uključuje niz rutinskih aktivnosti u sljedećem rasponu: procjena načina na koji će se upravljati rizicima povezanim s lijekom i pratiti ih nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet; neprekidno praćenje mogućih nuspojava koje prijavljuju bolesnici i zdravstveni radnici, koje su utvrđene u novim kliničkim ispitivanjima ili opisane u znanstvenim radovima; redovita procjena izvješća o omjeru koristi i rizika povezanih s primjenom lijeka u praksi koja podnosi poduzeće koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet; te ocjena izvedbe i rezultata ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet koja su zatražena u vrijeme izdavanja odobrenja.

Na zahtjev države članice ili Europske komisije EMA može provesti i pregled lijeka ili skupine lijekova. Takvi postupci nazivaju se EU arbitražni postupci, a uglavnom se pokreću zbog zabrinutosti u pogledu sigurnosti lijeka, učinkovitosti mjera minimizacije rizika ili omjera koristi i rizika lijeka.

EMA ima posebno povjerenstvo zaduženo za ocjenu i praćenje sigurnosti lijekova, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC). Time se osigurava da EMA i države članice EU-a mogu vrlo brzo reagirati nakon što se utvrdi postojanje problema te pravodobno poduzeti sve potrebne mjere kako bi se zaštitili bolesnici, kao što su izmjena informacija dostupnih bolesnicima i zdravstvenim radnicima, ograničenje primjene ili obustava lijeka.

Više informacija o farmakovigilancijskim aktivnostima dostupno je na [internetskim stranicama EMA-e](#).

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 laboratorija do bolesnika – put koji prolazi lijek ocijenjen od strane EMA-e
EMA/103813/2018 Rev. 1

© European Medicines Agency, 2020.

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.