



EUROPA-
KOMMISSIONEN

Bruxelles, den 28.3.2014
COM(2014) 188 final

RAPPORT FRA KOMMISSIONEN TIL EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET

i henhold til artikel 25 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004

(EØS-relevant tekst)

RAPPORT FRA KOMMISSIONEN TIL EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET

i henhold til artikel 25 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004

(EØS-relevant tekst)

1. INDLEDNING

Den videnskabelige udvikling har betydet, at der er udviklet en ny type lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi samt lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Med henblik på at skabe en fælles ramme for markedsføringen af de såkaldte lægemidler til avanceret terapi (i det følgende benævnt "ATMP'er") blev Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 om lægemidler til avanceret terapi (i det følgende benævnt "ATMP-forordningen") vedtaget i 2007¹.

ATMP-forordningen har til formål at sikre et højt niveau for beskyttelse af menneskers sundhed samt fri bevægelighed for ATMP'er i EU. Hjørnestenen i forordningen er, at der skal ansøges om en markedsføringstilladelse før markedsføringen af ATMP'er. Til gengæld kan der først udstedes en markedsføringstilladelse, når det efter en videnskabelig vurdering af lægemidlets kvalitet, virkning og sikkerhed dokumenteres, at fordelene opvejer risiciene. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indgives til Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt "agenturet"), og den endelige afgørelse træffes af Kommissionen. Denne procedure sikrer, at disse produkter vurderes af et specialiseret organ (Udvalget for Avancerede Terapier, i det følgende benævnt "CAT"), og at markedsføringstilladelsen er gyldig i alle EU-medlemsstaterne.

ATMP-forordningen bemyndigede agenturet til at give videnskabelige anbefalinger om, hvorvidt et bestemt produkt bør anses for at være et ATMP (i det følgende benævnt "klassificering"). Endvidere indførte den et nyt instrument, den såkaldte certificeringsprocedure, der skal være et incitament til små og mellemstore virksomheder (i det følgende benævnt "SMV'er"), som var involveret i de første faser af udviklingen af ATMP'er, men manglede ressourcer til at gennemføre kliniske forsøg. Det blev især forventet, at certificeringen af, at udviklingens kvalitet og prækliniske aspekter er i overensstemmelse med de relevante forskriftsmæssige krav, ville hjælpe SMV'erne med at tiltrække kapital og lette overdragelsen af forskningsaktiviteter til enheder med kapacitet til at markedsføre lægemidler.

ATMP-forordningen trådte i kraft den 30. december 2008. Der blev imidlertid fastsat en overgangsperiode for ATMP'er, der allerede var på markedet i EU, da forordningen blev vedtaget. Navnlig skulle lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi opfylde betingelserne i forordningen senest den 30. december 2011, mens lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv skulle opfylde de nye betingelser senest den 30. december 2012.

¹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121).

Med denne rapport, som er udarbejdet i henhold til artikel 25 i ATMP-forordningen, gør Kommissionen status over situationen for ATMP'er i EU og analyserer forordningens virkning på avancerede terapier. Rapporten tager højde for resultatet af den offentlige høring om anvendelsen af ATMP-forordningen gennemført af Kommissionens tjenestegrene (i det følgende benævnt "offentlig høring")².

2. FORSKNINGS- OG UDVIKLINGSAKTIVITETER VEDRØRENDE AVANCEREDE TERAPIER I EU: DET AKTUELLE LANDSKAB

Der forskes meget i avancerede terapier i EU. Der blev indberettet 250 særskilte ATMP'er i EudraCT³ fra 2004-2010.

Størstedelen af forskningen i avancerede terapier gennemføres af små virksomheder og nonprofitheder. Således er næsten 70 % af sponsorerne til kliniske forsøg vedrørende ATMP'er, der er indberettet i EudraCT, nonprofitorganisationer eller SMV'er, idet de store medicinalfirmaer står for mindre end 2 % af alle sponsorater. Tilsvarende indgives de fleste ansøgninger om videnskabelig rådgivning til CAT også af SMV'er (se punkt 3.5).

Det er generelt en udfordring at omsætte forskningsaktiviteter til lægemidler, der er til rådighed for patienter. Kun en lille del af de molekyler, der undersøges som potentielle lægemidler, bliver i sidste ende godkendt. Størstedelen af de undersøgte molekyler når ikke engang til fasen med afprøvning på mennesker af forskellige grunde (f.eks. fordi molekylets forventede aktivitet eller virkningsmekanisme ikke bekræftes, eller fordi de prækliniske undersøgelser viser, at sikkerhedsprofilen ikke er acceptabel). Endvidere anslås det, at i gennemsnit mindre end en fjerdedel af de molekyler, der testes i kliniske forsøg, bliver godkendt. Der kan typisk gå mere end 10 år fra et virksomt stof identificeres, til lægemidlet bliver godkendt.

På grund af avancerede terapiers særlige egenskaber oplever udviklere af ATMP'er yderligere problemer. F.eks. gør udgangsmaterialernes forskelligartethed det vanskeligt at dokumentere lægemidlets homogenitet. Ligeledes kan de små batchstørrelser, som normalt er til rådighed, og deres korte holdbarhed (fra et par timer til nogle få dage) gøre det umuligt at foretage omfattende test. Endvidere er det ikke altid muligt at gennemføre randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, f.eks. hvis administrationen af lægemidlet kræver en kirurgisk procedure (f.eks. de fleste lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv), eller hvis der ikke findes alternative behandlinger.

Udviklingen af ATMP'er forhindres ligeledes af, at forskerne sædvanligvis ikke har tilstrækkelig finansiering og lovgivningsmæssig ekspertise til at finde vej gennem markedsføringstilladelsesprocedurerne. Det usikre afkast af investeringer afskrækker også i høj grad investorer.

3. OVERBLIK OVER ANVENDELSEN AF ATMP-FORORDNINGEN FRA 1. JANUAR 2009-30. JUNI 2013

Reguleringen af ATMP'er har været et vigtigt skridt hen imod at beskytte patienterne mod videnskabeligt uforsvarlig behandling. ATMP-forordningen har desuden skabt en fælles ramme for vurderingen af avancerede terapier i EU.

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

³ Database over alle kliniske forsøg, der er påbegyndt i EU efter den 1. maj 2004.

Udviklingen af avancerede terapier er kun lige begyndt, og kun fire ATMP'er er blevet godkendt. Men CAT's meget højere aktivitet på området for videnskabelig rådgivning og klassificering samt de mange kliniske forsøg vedrørende ATMP'er er tegn på en dynamisk forskningssektor.

3.1. Et specialiseret organ og en tilpasset forskriftsmæssig ramme

Nedsættelsen af CAT i henhold til forordningens artikel 20 har været en vigtig milepæl i gennemførelsen af ATMP-forordningen. Dette udvalg består af nogle af de bedste eksperter i EU med hensyn til at vurdere ATMP'ers kvalitet, sikkerhed og virkning. Udvalget holdt sit første møde i januar 2009. Endvidere blev der nedsat en samarbejdsgruppe mellem CAT og de bemyndigede organer for medicinsk udstyr i november 2010 som en rådgivende gruppe for CAT vedrørende kombinerede ATMP'er⁴.

ATMP-forordningen bemyndigede Kommissionen til at vedtage særlige krav til indholdet af ansøgninger om markedsføringstilladelse, god fremstillingspraksis, god klinisk praksis og ATMP'ers sporbarhed. Et ændringsforslag til del IV til bilaget til direktiv 2001/83/EF, der blev vedtaget den 14. september 2009, tilpassede nogle af kravene til indholdet af ansøgninger om markedsføringstilladelse for ATMP'er⁵. Endvidere har reviderede retningslinjer for god fremstillingspraksis, der indeholder særlige tilpasninger for ATMP'er, været gældende fra den 31. januar 2013⁶. Der er imidlertid endnu ikke vedtaget særlige krav til god klinisk praksis og sporbarhed, da man skønnede, at der var behov for mere erfaring for bedre at kunne forstå, hvilken type tilpasninger der var nødvendige⁷.

Der blev vedtaget særlige bestemmelser om certificeringsproceduren ved Kommissionens forordning (EF) nr. 668/2009 af 24. juli 2009⁸.

3.2. Markedsføringstilladelser

Der var indgivet 10 ansøgninger om markedsføringstilladelse for ATMP'er til agenturet den 30. juni 2013. Fem af dem vedrørte lægemidler, som tidligere har været på markedet i EU.

Ud af de 10 ansøgninger om markedsføringstilladelse har fire gennemført proceduren og har fået bevilget en markedsføringstilladelse af Kommissionen:

- **ChondroCelect**, et lægemiddel fremstillet ud fra manipuleret væv, som er indiceret til reparation af enkelte symptomatiske bruskdefekter i knæets femurkondyl hos voksne⁹.
- **Glybera**, et lægemiddel til genterapi, som er indiceret til behandling af voksne patienter, der er diagnosticeret med arvelig lipoproteinlipasemangel (LPLD),

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

⁵ Kommissionens direktiv 2009/120/EF af 14. september 2009 om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår lægemidler til avanceret terapi (EUT L 242 af 15.9.2009, s. 3).

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

⁷ Kommissionen har imidlertid offentliggjort en række anbefalinger vedrørende god klinisk praksis for ATMP'er (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf).

⁸ Kommissionens forordning (EF) nr. 668/2009 af 24. juli 2009 om gennemførelse af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 for så vidt angår vurdering og certificering af kvalitetsdata og ikke-kliniske data vedrørende lægemidler til avanceret terapi, der er udviklet af mikrovirksomheder, små og mellemstore virksomheder (EUT L 194 af 25.7.2009, s. 7).

⁹ Markedsføringstilladelse udstedt ved Kommissionens beslutning K(2009) 7726 af 5. oktober 2009.

og som lider af svære eller multiple anfald af pankreatitis trods fedtfattig diæt¹⁰.

- **MACI**, et kombineret ATMP, som er indiceret til reparation af symptomatiske bruskdefekter i knæet, der går helt igennem brusken (grad III og IV på Modified Outerbridge Scale), på 3-20 cm² hos voksne patienter med et fuldt udviklet skelet¹¹.
- **Provenge**, et lægemiddel til somatisk celleterapi, som er indiceret til behandling af asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk (ikke-visceral) kastrationsresistent prostatacancer hos voksne mænd, hos hvem kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret¹².

Derimod er fire ansøgninger om markedsføringstilladelse blevet afvist. En af disse ansøgninger vedrørte et lægemiddel, som var på markedet, før ATMP-forordningen trådte i kraft.

To ansøgninger om markedsføringstilladelse var ved at blive behandlet af CAT den 30. juni 2013.

3.3. Klassificeringer

CAT havde modtaget 87 anmodninger og udstedt 81 klassificeringsanbefalinger den 30. juni 2013¹³. Næsten halvdelen af alle de modtagne anmodninger om klassificering kom fra SMV'er, og yderligere 15 % af anmodningerne kom fra nonprofitsektoren. Anmodningerne om klassificering fra store medicinalfirmaer udgjorde ca. 5 % af alle de indgivne anmodninger.

3.4. Certificeringer

Der var kun indgivet tre anmodninger om certificering til agenturet den 30. juni 2013. To af anmodningerne vedrørte udelukkende kvalitetsdata, mens den tredje anmodning vedrørte kvalitetsdata og ikke-kliniske data. CAT bevilgede certificeringen i alle tre tilfælde.

3.5. Videnskabelig rådgivning

Den 30. juni 2013 havde agenturet givet videnskabelig rådgivning vedrørende ATMP'er i 93 tilfælde, og rådgivningen vedrørte 65 forskellige lægemidler. Over 60 % af anmodningerne om videnskabelig rådgivning blev indgivet af SMV'er, og yderligere 6 % kom fra den akademiske verden. Anmodningerne fra store medicinalfirmaer udgjorde mindre end 10 % af alle anmodninger.

Endvidere havde syv ud af de 10 ansøgere om markedsføringstilladelse tidligere anmodet om videnskabelig rådgivning.

4. ANALYSE

ATMP-forordningens bidrag til folkesundheden kan måles i forhold til to parametre: 1) i hvilket omfang nye ATMP'er er blevet tilgængelige i EU, og 2) i hvilket omfang godkendte ATMP'er er virkningsfulde og sikre.

¹⁰ Markedsføringstilladelse udstedt ved Kommissionens afgørelse C(2012) 7708 af 25. oktober 2012.

¹¹ Markedsføringstilladelse udstedt ved Kommissionens afgørelse C(2013) 4190 af 27. juni 2013.

¹² Markedsføringstilladelse udstedt ved Kommissionens afgørelse C(2013) 5841 af 6. september 2013.

¹³ Klassificeringsproceduren var ikke afsluttet for de resterende seks ansøgninger.

Selv om der ikke er tegn på, at kravene i ATMP-forordningen ikke er tilstrækkeligt robuste til at sikre godkendte lægemidlers høje kvalitet, virkning og sikkerhed, er det nødvendigt at overveje, om det høje niveau for beskyttelse af folkesundheden, som skulle opnås med forordningen, svækkes af markedsføringen af lægemidler med samme særlige egenskaber som ATMP'er, som markedsføres uden for ATMP-forordningens ramme (f.eks. i henhold til den forskriftsmæssige ramme, der gælder for væv og celler, medicinsk udstyr eller andet).

Det skal også overvejes, om der er plads til at give mulighed for at gøre flere ATMP'er tilgængelige for patienter.

4.1. Et ATMP's virkning på tilgængeligheden af eksisterende ATMP'er

4.1.1 *Avancerede terapier, der var tilgængelige i EU før ATMP-forordningen*

Det har været svært at få præcise tal om antallet af lægemidler til avanceret terapi, som var på markedet i EU, før ATMP-forordningen trådte i kraft. Dette kan til dels skyldes de problemer, som er uløseligt forbundet med anvendelsen af definitionen af "ATMP" (jf. punkt 4.3).

Medlemsstaterne har indberettet 31 ATMP'er som værende lovligt på markedet i EU, før ATMP-forordningen¹⁴ trådte i kraft. Dette tal skal tages med forsigtighed, da det samme lægemiddel på den ene side kan være indberettet af mere end en medlemsstat, og da ikke alle medlemsstater på den anden side har været i stand til at indberette. Selv blandt de indberettende medlemsstater kan det ikke udelukkes, at de indberettede tal er ufuldstændige, da nogle lægemidler kan være markedsført som væv/celler eller medicinsk udstyr, selv om de kunne høre under definitionen af et ATMP.

Det skal bemærkes, at en række medlemsstater har oplyst, at der ikke var nogen ATMP'er tilgængelige i deres land før ATMP-forordningens ikrafttræden, idet det er mere almindeligt, at disse ikke er tilgængelige i de små medlemsstater.

4.1.2 *Avancerede terapier efter ATMP-forordningens ikrafttræden*

Det lave antal ansøgninger om markedsføringstilladelse, som agenturet har modtaget (jf. punkt 3.2), viser, at et betydeligt antal udviklere af ATMP'er, som var på markedet før ATMP-forordningens ikrafttræden, ikke ansøgte om markedsføringstilladelse.

I henhold til data indberettet af medlemsstaterne var der indtil april 2012 bevilget ca. 60 undtagelser fra forpligtelsen til at indhente en markedsføringstilladelse før markedsføringen af avancerede terapier¹⁵. Der blev indrømmet undtagelser i henhold til artikel 3, stk. 7, i direktiv 2001/83 (den såkaldte "hospitalsundtagelse") samt i henhold til andre bestemmelser i direktivet, særlig artikel 5¹⁶.

Heraf følger, at det i praksis er vanskeligt at fastslå virkningerne af ATMP-forordningens ikrafttræden på tilgængeligheden af tidligere tilgængelige behandlinger:

¹⁴ Samkørte data fra undersøgelser gennemført af EMA i 2007 og 2009.

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

¹⁶ Artikel 5, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF fastsætter, at en medlemsstat kan dispensere fra direktivets bestemmelser, for så vidt angår lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet i henhold til anvisninger fra en godkendt praktiserende læge til hans egne patienter og på hans personlige og direkte ansvar.

På den ene side anvendes mange eksisterende ATMP'er stadig, uden at der foreligger en markedsføringstilladelse, i henhold til undtagelser indrømmet af medlemsstater (hospitalsundtagelsen eller andet).

På den anden side var de fleste af de ATMP'er, der er indberettet af medlemsstaterne som værende markedsført i deres land, før ATMP-forordningen trådte i kraft, chondrocytholdige lægemidler (16 ud af 31). Da markedsføringstilladelsen i henhold til ATMP-forordningen gælder i alle medlemsstater, og da der er udstedt to markedsføringstilladelser til chondrocytholdige lægemidler, kan anvendelsen af ATMP-forordningen have medført en bredere dækning af EU-området for disse lægemidler.

4.2. Hospitalsundtagelsen

ATMP-forordningen giver medlemsstaterne bemyndigelse til at give tilladelse til at anvende et specialfremstillet lægemiddel fremstillet på ikke-rutinemæssig basis, hvis der ikke foreligger en markedsføringstilladelse, forudsat at lægemidlet anvendes til en enkelt patient på et hospital og på en læges eneansvar¹⁷. Den såkaldte hospitalsundtagelse forudsætter, at der anvendes nationale krav til kvalitet, sporbarhed og lægemiddelovervågning, som svarer til dem, der gælder for godkendte lægemidler.

Hospitalsundtagelsen giver patienter mulighed for at få et ATMP under kontrollerede betingelser, hvis der ikke er et godkendt lægemiddel til rådighed. Den fremmer også forskning i og udvikling af avancerede terapier gennemført af nonprofitorganisationer (såsom den akademiske verden og hospitaler), og den kan være et nyttigt redskab til at indhente oplysninger, før der ansøges om markedsføringstilladelse.

Den erfaring, der er opnået efter forordningens ikrafttræden, viser imidlertid, at der er risiko for, at en alt for bred anvendelse af hospitalsundtagelsen kan afskrække fra at ansøge om markedsføringstilladelse. ATMP'er med en markedsføringstilladelse har navnlig større udviklings- og vedligeholdelsesomkostninger end ATMP'er, der stilles til rådighed gennem hospitalsundtagelsen, da markedsføringstilladelsen er forbundet med strengere datakrav og forpligtelser efter markedsføringen. Udviklere, der ansøger om en markedsføringstilladelse, er derfor ringere stillet i konkurrencen end udviklere, der markedsfører lægemidlerne gennem hospitalsundtagelsen.

Hvis hospitalsundtagelsen bliver den normale metode til at markedsføre avancerede terapier, vil det få skadelige følger for folkesundheden. For det første er kliniske forsøg fortsat den vigtigste metode til at indhente pålidelige oplysninger om et lægemiddels virkning og sikkerhed, og den systematiske administration af komplekse lægemidler til patienter kan, hvis der ikke er gennemført passende kliniske forsøg, skade patienterne. For det andet vil indsamlingen af data om behandlingens virkning og sikkerhed blive alvorligt forringet, da det enkelte sted kun ville oparbejde oplysninger om et lille antal patienter, og der ikke ville blive fremsendt oplysninger til myndighederne i en anden medlemsstat, hvor den samme type lægemiddel også kan anvendes i henhold til hospitalsundtagelsen. Behandlingen ville endvidere ikke være tilgængelig for alle patienter i hele EU.

Det er derfor nødvendigt at finde en balance mellem behovet for at sikre, at ATMP'er først stilles til rådighed for patienter, efter at lægemidlets kvalitet, virkning og

¹⁷

Artikel 28, stk. 2, i ATMP-forordningen, som ændrede artikel 3 i direktiv 2001/83.

sikkerhed er tilstrækkeligt dokumenteret, og behovet for at fremme tidlig adgang til nye behandlinger i forbindelse med udækkede medicinske behov.

Den manglende harmonisering af medlemsstaternes betingelser for anvendelsen af undtagelsen blev også anført som en bekymring under den offentlige høring. Medlemsstaterne anvender denne undtagelse meget forskelligt, til dels på grund af forskellige tilgange til betydningen af "ikke-rutinemæssig". Mens "ikke-rutinemæssig" f.eks. fortolkes snævert i nogle medlemsstater, hvor der fastsættes et maksimalt antal patienter, er der i andre medlemsstater ingen grænse, og undtagelsen anvendes på grundlag af en vurdering af hvert enkelt tilfælde.

En præcisering af betingelserne for, hvornår hospitalsundtagelsen er mulig, og af de tilknyttede krav, kan bidrage til at forbedre funktionen af det indre marked for avancerede terapier. I denne forbindelse bør der tages passende hensyn til indberetningen af resultater, særlig negative resultater, således at patienterne ikke udsættes unødigt for usikre/ineffektive behandlinger.

Bl.a. følgende spørgsmål kan også med fordel præciseres yderligere:

- hvilken rolle undtagelsesbestemmelserne i direktiv 2001/83/EF, bortset fra hospitalsundtagelsen (særlig direktivets artikel 5, stk. 1), skal spille i forbindelse med ATMP'er, og
- hvilken rolle data oparbejdet fra anvendelsen af et lægemiddel i henhold til hospitalsundtagelsen skal spille i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse.

4.3. Forordningens anvendelsesområde og klassificering af ATMP'er

4.3.1. ATMP-forordningens anvendelsesområde

Tre typer lægemidler betragtes som ATMP'er: lægemidler til genterapi, lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Vurderingen af, om et lægemiddel hører under en af disse kategorier, kan omfatte kompleks videnskabelig bedømmelse. Især kan spørgsmålet om, hvorvidt en manipulation af et levende materiale skal anses for væsentlig, være vanskeligt at besvare. Endog spørgsmålet om, hvorvidt cellerne eller vævet er bestemt til at opfylde den samme funktion hos donoren og modtageren, kan i nogle tilfælde være en udfordring (f.eks. knoglemarvsmateriale).

CAT's erfaring med anvendelsen af definitionerne af de forskellige kategorier af ATMP'er viser, at nogle aspekter af definitionen kunne præciseres yderligere for at sikre, at de juridiske definitioner passer bedre til den underliggende videnskabelige virkelighed.

Da avancerede terapier er et område, hvor den videnskabelige udvikling går hurtigt, er det desuden nødvendigt til stadighed at holde øje med definitionerne af lægemidler til genterapi, lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Der kommer nye innovative lægemidler frem, som ikke klart er omfattet af de eksisterende bestemmelser. F.eks. rejser udviklingen af udstyr, som gør det muligt at indsamle celler eller væv, at behandle det i et lukket miljø og at reinjicere det i donoren inden for den samme procedure, spørgsmål om, hvordan disse behandlinger skal reguleres (især ved ikkehomolog anvendelse).

4.3.2. *Klassificering*

Et stigende antal innovative biologiske lægemidler udviser særlige egenskaber, som potentielt kan høre under forskellige forskriftsmæssige ordninger (f.eks. lægemidler, medicinsk udstyr, kosmetik eller væv og celler). Det er vigtigt at få klarhed om, hvilken ordning der finder anvendelse på nye lægemidler, for at opnå et tilstrækkeligt beskyttelsesniveau for folkesundheden. Udviklerne skal også have en klar forståelse af den forskriftsmæssige ramme, som finder anvendelse på deres lægemidler, således at udviklingsprocessen kan tilpasses til de relevante krav.

Der har imidlertid været tilfælde, hvor medlemsstaternes kompetente myndigheder var nået frem til forskellige konklusioner om, hvorvidt et lægemiddel skulle anses for at være et ATMP eller ej. Der blev også givet udtryk for bekymring over de eksisterende forskelle i EU vedrørende klassificeringen af ATMP'er under den offentlige høring, der blev gennemført af Kommissionen som forberedelse til denne rapport.

Muligheden for, at det samme lægemiddel kan være omfattet af forskellige krav i EU, betyder, at folkesundhedsbeskyttelsesniveauet er forskelligt i forhold til patientens bopæl. At det samme lægemiddel kan markedsføres i henhold til forskellige forskriftsmæssige ordninger, er ikke kun uønskeligt ud fra hensynet til folkesundheden, det svækker også incitamenterne til at udvikle ATMP'er. For det første afskrækker usikkerheden med hensyn til et lægemiddels markedspotentiale investorerne. For det andet forvrider forskellig klassificering af det samme lægemiddel konkurrencen mellem udviklerne. Endelig forhindrer anvendelsen af forskellige forskriftsmæssige krav i EU disse lægemidlers frie bevægelighed.

ATMP-forordningen gav agenturet til opgave at yde videnskabelig rådgivning om klassificeringer af avancerede terapier. Rådgivningen er gratis, og den er ikkebindende.

Den klassificeringsordning, der er fastsat i ATMP-forordningen, har vist to styrker. For det første sikrer en centraliseret vurdering et fælles synspunkt i hele EU og giver sikkerhed. For det andet får den omstændighed, at tjenesteydelsen er gratis, små firmaer til at bruge ordningen (jf. punkt 3.3). Det er efter Kommissionens mening et positivt resultat, da det kan medvirke til at sikre, at processen med udvikling af disse lægemidler udformes i en tidlig fase på en sådan måde, at det øger chancerne for at få en markedsføringstilladelse mest muligt.

Den nuværende klassificeringsordning udviser dog også nogle svagheder. CAT's konklusion om, at et lægemiddel er et ATMP, kan tilsidesættes af en udvikler, som beslutter at markedsføre lægemidlet uden at generere data om virkning og sikkerhed og/eller uden at opfylde de normale krav til kvalitet og lægemiddelovervågning for lægemidler. En anden begrænsning i det nuværende system er, at medlemsstaternes kompetente myndigheder ikke har mulighed for at anmode om CAT's synspunkt vedrørende spørgsmålet om, hvorvidt et lægemiddel skal anses for at være et ATMP.

4.4. **Krav til markedsføringstilladelsen for ATMP'er**

4.4.1. *Generelle betragtninger*

ATMP-forordningen bygger på de procedurer, begreber og krav, der er opstillet for kemisk baserede lægemidler. ATMP'er har imidlertid meget forskellige kendetegn. Forskning i avancerede terapier gennemføres desuden - i modsætning til kemisk baserede lægemidler - for størstedelens vedkommende af den akademiske verden,

nonprofitorganisationer og SMV'er, som kun har begrænsede økonomiske midler og ofte ikke i tilstrækkelig grad er omfattet af de forskrifter, der gælder for lægemidler.

Kommissionens direktiv 2009/120/EF fastsætter tilpassede krav vedrørende de oplysninger, som ansøgerne skal give, når de ansøger om markedsføringstilladelse for et ATMP. Der gives også mulighed for at anvende en risikobaseret tilgang for at bestemme omfanget af kvalitetsdata og ikkekliniske og kliniske data.

Den offentlige høring viser imidlertid, at det er en udbredt opfattelse, at der bør indføres større fleksibilitet, særlig på kvalitetsområdet, med henblik på at sikre, at kravene til ansøgningen om markedsføringstilladelse tager passende hensyn til den videnskabelige udvikling og ATMP'ers særlige egenskaber. Dette synspunkt deles af respondenter, der repræsenterer industrien, patienter, hospitaler, den akademiske verden og nonprofitorganisationer.

Ud over mulige specifikke tilpasninger af kravene til kvalitets- eller virknings- og sikkerhedsdata er det blevet foreslået, at man også bør undersøge alternative tilgange til nedbringelse af reguleringsomkostningerne for at gøre det muligt at igangsætte avancerede terapier. Således foreslog flere respondenter under den offentlige høring at indføre en markedsføringstilladelse, der udstedes på grundlag af begrænsede data, og som skal anvendes inden for et begrænset område, særlig i forbindelse med udækkede medicinske behov. De indsamlede data om anvendelserne inden for det begrænsede område kunne efterfølgende anvendes til at udvide markedsføringstilladelsen, således at den bliver en standardtilladelse.

4.4.2. *Autologe ATMP'er*

Hvad angår autologe lægemidler, udtages cellerne/vævet fra en patient og behandles eller udvides derefter, og de indføres til sidst i den samme patient igen. Råvaren (dvs. cellerne/vævet) er forskellig for hver patient, og derfor har fremstillingsprocessen for disse lægemidler særlige egenskaber sammenlignet med andre lægemidler.

Der er dog ikke de samme fremstillingsmæssige udfordringer for alle autologe lægemidler. I denne forbindelse er det hensigtsmæssigt at skelne mellem to forskellige scenarier. Det ene omfatter autologe lægemidler, hvor patientens celler/væv sendes til et medicinalfirma, og det færdige lægemiddel leveres tilbage til hospitalet til implantation/injektion i den samme patient. ChondroCelect, MACI og Provenge, som har fået en centraliseret markedsføringstilladelse, er eksempler på sådanne autologe ATMP'er. Det andet scenario omfatter tilfælde, hvor patientens celler/væv manipuleres på hospitalet (f.eks. ved hjælp af medicinsk udstyr, der er udviklet til celleseparation og manipulation), inden cellerne/vævet igen administreres til den samme patient.

Nogle respondenter, der deltog i den offentlige høring, mente, at autologe ATMP'er ikke bør reguleres som lægemidler. Selv om denne tilgang ville reducere de udviklingsomkostninger, der er forbundet med anvendelsen af disse lægemidler, bør behovet for at sikre et tilstrækkeligt folkesundhedsbeskyttelsesniveau efter Kommissionens mening gå forud for økonomiske hensyn.

Reguleringen af disse produkter som lægemidler betyder, at et uafhængigt og højt specialiseret organ har konstateret, at risikoen og fordelene derved er positive, at der følges op på patienterne efter behandling, og at sundhedspersonalet kan kende til de varige effekter af behandlingen (ikke blot hvad angår sikkerhed, men også virkning).

Det er imidlertid vigtigt, at de krav, der gælder for autologe lægemidler, er forholdsmæssige og tilpasset deres særlige egenskaber. Hvis man kræver, at autologe

lægemidler, som er fremstillet på hospitalet før administrationen til patienten, skal overholde kvalitetskontrollerne og fremstillingskravene for kemisk baserede standardlægemidler, vil det forhindre udviklingen af disse behandlinger i praksis, da det vil kræve en batchfrigivelsescertificering for hver behandling og en fremstillingstilladelse for hvert hospital.

4.4.3. *Kombinerede ATMP'er*

Et kombineret ATMP er et ATMP, der indeholder levedygtige celler eller væv, og i hvilket der som en integreret del af produktet indgår en eller flere former for medicinsk udstyr. ATMP'er, i hvilke der indgår medicinsk udstyr, men som indeholder ikke-levedygtige celler eller væv, er også kombinerede ATMP'er, hvis cellernes/vævets virkning på det menneskelige legeme er primær i forhold til det nævnte udstyrs virkning.

I henhold til de nuværende regler foretager CAT den endelige videnskabelige vurdering af det kombinerede ATMP. Hvad angår udstyret, skal agenturet imidlertid anvende de bemyndigede organers vurdering (hvis den foreligger). Hvis der ikke foreligger en vurdering fra de bemyndigede organer, skal agenturet i princippet rådføre sig med et bemyndiget organ, medmindre CAT mener, at det ikke er nødvendigt.

Den offentlige høring viste, at den særskilte vurdering af det medicinske udstyr og lægemidlet i høj grad opfattes som en uforholdsmæssig stor byrde, når udstyret ikke markedsføres separat. Der var derfor stor støtte til princippet om en enkelt vurdering (foretaget af CAT) for ATMP'er, hvor udstyret indgår som en integreret del af produktet (dvs. alle kombinerede ATMP'er). Den offentlige høring viste desuden, at de berørte parter har svært ved at forstå samspillet mellem agenturet og de bemyndigede organer i praksis.

Der er også påvist en risiko for, at den nuværende ramme tilskynder udviklerne til at bruge medicinsk udstyr, der allerede er godkendt (selv til en anden anvendelse end den tilsigtede anvendelse i den kombinerede ATMP), i stedet for at udvikle nyt, bedre målrettet udstyr. Dette kan skyldes den opfattelse, at hvis man vælger CE-mærket udstyr, letter det den forskriftsmæssige procedure.

4.5. **Markedsføringstilladelsesprocedure**

I henhold til ATMP-forordningen skal ansøgninger om markedsføringstilladelse for avancerede terapier indgives til agenturet. Den videnskabelige vurdering deraf involverer op til fem udvalg:

- i) CAT vurderer ansøgningen om markedsføringstilladelse og afgiver sin udtalelse til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP).
- ii) CHMP vedtager en udtalelse, som fremsendes til Kommissionen.
- iii) Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning ("PRAC") giver anbefalinger til CHMP om lægemiddelovervågningsforhold.

iv) Det Pædiatriske Udvalg ("PDCO") intervenserer med hensyn til aspekter vedrørende de forpligtelser, der er pålagt i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006¹⁸.

v) Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme ("COMP") afgiver videnskabelige udtalelser til Kommissionen om aspekter vedrørende anvendelsen af incitamentet for lægemidler til sjældne sygdomme (dette udvalg inddrages derfor kun, hvis der ansøges om status som lægemiddel til sjældne sygdomme).

Den nuværende markedsføringstilladelsesprocedure har vist sig at være kompleks at forvalte i praksis, og den er også en udfordring for nye ansøgere, som typisk er enheder, som ikke er omfattet af den centraliserede procedure for markedsføringstilladelser. Den offentlige høring viste, at proceduren for vurdering af ATMP'er i agenturet opfattes som alt for tung, særlig for SMV'er og nonprofitorganisationer.

Kort sagt viser den erfaring, der er opnået siden ATMP-forordningens ikrafttræden, at der er plads til at strømline proceduren for vurderingen af ATMP'er. En forenkling af denne procedure bør ikke kun være til fordel for nye ansøgere, den bør også sikre, at der eksisterer en robust vurdering af disse komplekse produkter og en klar ansvarsfordeling i agenturet vedrørende denne opgave.

4.6. Certificering

Agenturets certificering af kvalitetsdataene og de ikke-kliniske data var et nyt instrument, der skulle hjælpe SMV'er med at tiltrække investeringer og sikre sig indtægter for udviklingen af ATMP'er. I lighed med nedsættelserne i forbindelse med videnskabelig rådgivning reducerede agenturet gebyret for anmodninger om certificering fra SMV'er med 90 %¹⁹.

Det meget lille antal ansøgninger om certificering, der er modtaget, er imidlertid et skuffende resultat. Den ringe anvendelse af certificeringsproceduren kan til dels skyldes, at ikke-erhvervsmæssige enheder er udelukket fra certificeringsordningen. En udvidelse af kategorien af ansøgere, som kan ansøge om certificering, kan derfor bidrage til at øge værdien af dette instrument.

Endvidere antyder resultatet af den offentlige høring og den undersøgelse, som EMA har gennemført²⁰, at værdien af certificeringen kan øges, hvis der foretages nogle ændringer, som f.eks. en tydeliggørelse af sammenhængen mellem certificeringen og markedsføringstilladelsesproceduren eller en udvidelse af certificeringsordningen til at omfatte andre dele af dossieret (dvs. kliniske aspekter).

4.7. Videnskabelig rådgivning

Tidlig kontakt mellem udviklere af ATMP'er og myndighederne er vigtig for at sikre, at udviklingsaktiviteterne udformes bedst muligt for at maksimere chancerne for at få en markedsføringstilladelse. Det er særlig vigtigt for udviklere, som ikke kender til markedsføringstilladelsesprocedurer, i en indledende udviklingsfase at forstå de krav, som er nødvendige for at påvise produktets virkning og sikkerhed.

¹⁸ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1).

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

²⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf.

Som et incitament til at tilskynde udviklerne af ATMP'er til at diskutere udviklingen af deres produkter med agenturet fastsatte ATMP-forordningen betydelige nedsættelser af gebyret for anmodninger om videnskabelig rådgivning. Rabatten var på op til 90 % for SMV'er.

De mange anmodninger om videnskabelig rådgivning, som agenturet har modtaget i den periode, som denne rapport behandler, er en positiv udvikling, der kan bidrage til med held at omsætte forskning til lægemidler. Det er især interessant, at de fleste anmodninger om videnskabelig rådgivning kom fra SMV'er (se punkt 3.5). Den store rabat til SMV'er har derfor vist sig at være effektiv.

Til gengæld blev udelukkelsen af visse nonprofitorganisationer fra gebyrincitamenterne angivet som en mangel under den offentlige høring. Den lave procentdel af anmodninger om videnskabelig rådgivning fra den akademiske verden (6 %) antyder, at en gebyrnedsættelse i lighed med den, der gælder for SMV'er, kan tilskynde forskere, der arbejder inden for et akademisk område eller et andet nonprofitorråde, til at søge videnskabelig rådgivning fra agenturet.

4.8. Gebyrincitamenter vedrørende ansøgninger om markedsføringstilladelse og forpligtelser efter markedsføringen

Gebyrerne i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse og aktiviteter efter markedsføringen (i det første år efter godkendelsen af lægemidlet) blev reduceret med 50 % for SMV'er og hospitaler, hvis der var en særlig folkesundhedsmæssig interesse i det pågældende ATMP. Disse gebyrnedsættelser var imidlertid tidsbegrænsede og gælder ikke længere.

Det er svært at drage generelle konklusioner om virkningen af disse gebyrincitamenter, da der kun blev udstedt to markedsføringstilladelser i den periode, hvor nedsættelserne fandt anvendelse. Men generelt kan der være meget store omkostninger forbundet med aktiviteter efter markedsføringen, særlig hvis der pålægges et stort antal forpligtelser efter markedsføringen. Disse omkostninger kan være uoverkommelige for små virksomheder, særlig indtil lægemidlet kan give fortjeneste (dvs. indtil de nationale organer, som er ansvarlige for refusionsprocedurer, har givet sit samtykke).

5. KONKLUSIONER

Avancerede terapier kan være til stor gavn for patienter. Der er imidlertid stadig mange ubekendte faktorer, og det er derfor vigtigt at indføre tilstrækkelige kontroller for at forhindre, at de får skadelige følger for folkesundheden.

ATMP-forordningen beskytter patienterne ved at kræve, at de bedste tilgængelige eksperter i EU foretager en uafhængig gennemgang af ATMP i henhold til høje standarder for kvalitet, virkning og sikkerhed, før lægemidlet stilles til rådighed for patienter.

Alt for tyngende krav kan få skadelige følger for folkesundheden, da det kan forhindre, at der kommer effektive behandlinger til udækkede medicinske behov frem. Regulering på dette område bør bidrage til at skabe betingelser, der letter fremkomsten af nye lægemidler, og samtidig sikre et højt niveau for beskyttelse af folkesundheden. Det er ligeledes vigtigt, at den forskriftsmæssige ramme tilpasses til den hurtige videnskabelige udvikling.

På grundlag af den erfaring, der er opnået siden ATMP-forordningens ikrafttræden, kan der identificeres en række muligheder for at hjælpe med at omsætte forskning til ATMP'er, som er til rådighed for patienter i hele EU, samtidig med at der opretholdes et højt niveau for beskyttelse af folkesundheden, herunder:

- at præcisere ATMP-forordningens anvendelsesområde ved at finjustere de nuværende definitioner af ATMP'er og ved at overveje, hvilken forskriftsmæssig ramme der er passende til nye innovative lægemidler, for hvilke der ikke tages højde i de eksisterende bestemmelser
- at overveje foranstaltninger for at undgå forskelle i klassificeringen af ATMP'er i EU
- at præcisere betingelserne for ansøgning om hospitalsundtagelsen, samt hvilken rolle data indhentet derfra skal spille i forbindelse med markedsføringstilladelsesprocedurer
- at revidere kravene til godkendelse af ATMP'er med henblik på at sikre, at de gældende krav er forholdsmæssige og passer godt til deres særlige egenskaber under særlig hensyntagen til autologe lægemidler
- at strømline markedsføringstilladelsesprocedurerne
- at udvide certificeringsproceduren og tydeliggøre sammenhængen mellem certificeringen og markedsføringstilladelsesproceduren
- at skabe et mere gunstigt miljø for ATMP-udviklere, der arbejder inden for et akademisk område eller nonprofitområde, herunder ved at fremme tidlige kontakter med myndighederne ved at anvende gebyrnedsettelsen for videnskabelig rådgivning og ved at udvide certificeringsordningen til at omfatte disse udviklere
- at overveje mulige gebyrincitamenter for at reducere den økonomiske virkning af forpligtelser efter markedsføringen.