

Ubrzani regulatorni postupci za podršku razvoju i ocjeni podataka o lijekovima i cjepivima protiv bolesti COVID-19

Europska agencija za lijekove (EMA), nadležna znanstvena povjerenstva i njihova radna tijela, u suradnji s Europskom komisijom razradili su ubrzane postupke koji podržavaju razvoj i ocjenu lijekova i cjepiva protiv bolesti COVID-19. [EMA-inim planom za zdravstvene prijetnje u nastajanju](#) predviđeno je uspostavljanje detaljnih procedura koje se mogu prilagoditi različitim tipovima ocjene prema potrebama izvanrednih zdravstvenih situacija. Uz ispunjavanje regulatornih zahtjeva i utvrđenih principa ocjenjivanja, ovim postupcima ciljano se omogućava učinkovito upravljanje aktivnostima ocjene lijeka ili cjepiva unutar vremenskog razdoblja prikladnog za izvanredne zdravstvene situacije, s jasnim i znanstveno potvrđenim podacima.

EMA-ina posebna radna skupina za COVID-19 ([EMA pandemic Task Force, COVID-ETF](#)) koordinira i omogućava brzo regulatorno djelovanje vezano uz razvoj, davanje odobrenja za stavljanje u promet i nadzor sigurnosti primjene lijekova i cjepiva namijenjenih za liječenje i prevenciju bolesti COVID-19. U suradnji sa stručnjacima iz Europske regulatorne mreže za lijekove, aktivnosti radne skupine za COVID-19 uključuju: davanje smjernica za planove razvoja lijekova kod bolesti COVID-19 kada službeni znanstveni savjeti nisu primjenjivi, savjetovanje Radne skupine za znanstveni savjet (*Scientific Advice Working Party, SAWP*) i Povjerenstva za humane lijekove (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) o znanstvenim savjetima (ubrzanim ili uobičajenim) te o ocjenama podataka o lijekovima, uključujući i postupne ocjene. Uspostavljeni su ubrzani regulatorni postupci za podršku aktivnostima razvoja i ocjene lijekova. Ove procedure dostupne su za nove lijekove i cjepiva namijenjene prevenciji ili liječenju bolesti COVID-19, kao i one koji su već odobreni za druge indikacije.

[Objavljeni dokument](#) pruža pregled EMA-inih ubrzanih postupaka ocjenjivanja te sadrži regulatorne smjernice namijenjene proizvođačima lijekova, čime se nadopunjuju druge ranije objavljene [smjernice za proizvođače lijekova protiv bolesti COVID-19](#).

EMA-ina ubrzani postupci ocjenjivanja vezani uz bolest COVID-19 prikazani su u narednim poglavljima:

1. Ubrzano pružanje znanstvenog savjeta
2. Ubrzano donošenje mišljenja o planu pedijatrijskog ispitivanja i ubrzana provjera prikladnosti ispitivanja
3. Postupna ocjena dokumentacije o lijeku
4. Davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet
5. Odobrenje nove indikacije za poznatu djelatnu tvar i proširenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet
6. Program milosrdnog davanja lijeka
7. Ostala razmatranja i okolnosti

1. Ubrzano pružanje znanstvenog savjeta

Omogućeno je ubrzano pružanje znanstvenog savjeta kao podrška planiranju generiranja podataka za lijekove i cjepiva protiv bolesti COVID-19. To je *ad hoc* postupak prema općenitim principima regularnog pružanja znanstvenog savjeta, ali s prilagodbama koje ubrzavaju postupak. Savjet će biti usvojen od strane CHMP-a, no u proces će također biti uključena i posebna radna skupina EMA-e za COVID-19 (COVID-ETF).

Uz zadržavanje svih standarda kod davanja ocjene, stupanj hitnosti pružanja znanstvenog savjeta ovisit će o broju i složenosti zahtjeva te o dostupnosti resursa tijekom pandemije bolesti COVID-19. Postupak ubrzanog pružanja znanstvenog savjeta neće biti primjenjiv na sve zahtjeve vezane uz javnozdravstvene prijetnje u nastajanju te će se i dalje koristiti uobičajeni postupci pružanja znanstvenog savjeta.

Ključni dijelovi ubrzanog pružanja znanstvenog savjeta navedeni su u nastavku:

- Nema unaprijed zadanih rokova za dostavljanje dokumentacije koju podnositelj zahtjeva planira predati uz određeni regulatorni zahtjev.
- Postoji određena fleksibilnost prema vrsti i opsegu dostavljene dokumentacije, koja ovisi o pojedinostima svakog zahtjeva.
- Znanstveni savjet pruža se bez naknade, sukladno [odluci izvršnog direktora EMA-e \(EMA/134143/2020\)](#).
- Rok za pružanje znanstvenog savjeta skraćen je na 20 dana, u usporedbi s uobičajenim rokom od 40, odnosno 70 dana. Smanjenje roka postignuto je ubrzanjem ključnih koraka u postupku (validacija, odobravanje izvješća o ocjeni, recenzija, usvajanje). Rokovi se mogu dodatno skratiti, ovisno o pojedinostima samog zahtjeva.

Postupak ubrzanog pružanja znanstvenog savjeta odnosi se na ista pitanja i područja kao i uobičajeni postupak. Prilikom ovog postupka ne provodi se ocjena dokumentacije koju podnositelj zahtjeva planira u budućnosti predati uz određeni regulatorni zahtjev. Postupak je usmjeren na planiranje prikupljanja podataka i razvoj strategije podnositelja zahtjeva. Europska regulatorna mreža za lijekove nastoji dodatno ubrzati razvoj lijekova pružanjem brzih mjerodavnih povratnih informacija. Znanstvena pouzdanost savjeta i dalje je osigurana sudjelovanjem SAWP-a i CHMP-a, uz dodatnu ekspertizu kroz COVID-ETF. Konačni savjet usvaja se od strane CHMP-a.

Proizvođači lijekova koji planiraju zatražiti ubrzani znanstveni savjet trebaju se javiti EMA-i putem e-mail adrese 2019-ncov@ema.europa.eu kako bi se ocijenila prikladnost i stupanj završenosti planiranog zahtjeva. Nakon odobrenja zahtjeva dodijelit će se EMA-in voditelj projekta, dok se zahtjev treba poslati na uobičajen način kod postupka traženja znanstvenog savjeta ([Upute za podnošenje zahtjeva za davanje znanstvenog savjeta](#) i [EMA-ine smjernice za davanje znanstvenog savjeta](#)). Dodatne upute i podrška bit će dostupni kroz EMA-in Ured za znanstveni savjet. Ako preliminarna dokumentacija nije prikladna za postupak ubrzanog pružanja znanstvenog savjeta, EMA i COVID-ETF pružit će smjernice za ranu fazu razvoja lijeka.

2. Ubrzano donošenje mišljenja o planu pedijatrijskih ispitivanja i ubrzana provjera prikladnosti ispitivanja

Uzimajući u obzir mjerodavnu regulativu, ubrzanim postupcima ocjenjivat će se zahtjevi za mišljenje o planu pedijatrijskog ispitivanja te zahtjevi za odgodu ili odustajanje od ispitivanja lijekova i cjepiva protiv bolesti COVID-19. Također će se ubrzano provjeravati prikladnost ispitivanja. Temeljem uobičajene procedure, primjenjivat će se ubrzani i fleksibilni pristup prema potrebama svakog pojedinačnog slučaja, pritom osiguravajući znanstvenu utemeljenost ishoda.

Povjerenstvo za pedijatriju (*Paediatric Committee*, PDCO) odgovorno je za znanstvenu ocjenu navedenih zahtjeva, dok COVID-ETF pruža znanstveno utemeljene podatke. Zaprimitim zahtjevima za lijekove i cjepiva protiv bolesti COVID-19 dodijelit će se prioritet kod ubrzanih postupaka s obzirom

na fazu u razvoju (npr. početak kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji) ili skoro podnošenje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet.

Ključni dijelovi ubrzanog donošenja mišljenja o planu pedijatrijskog ispitivanja i provjere prikladnosti ispitivanja navedeni su u nastavku:

- Nema unaprijed zadanih rokova za dostavljanje dokumentacije koju podnositelj zahtjeva planira predati uz određeni regulatorni zahtjev.
- Podnositelj zahtjeva može priložiti ciljanu znanstvenu dokumentaciju koju treba raspraviti na razini slučaja.
- Rok za ocjenu plana pedijatrijskog ispitivanja (uključujući odgodu ili odustajanje) će biti smanjen na minimalno 20 dana, u usporedbi s uobičajenim rokom od 120 dana za aktivno ocjenjivanje. Smanjenje roka postignuto je ubrzanjem ključnih koraka u postupku (validacija, priprema mišljenja o predloženom planu ispitivanja, recenzija, rasprava na povjerenstvu, usvajanje). Konačni rokovi ovise o složenosti plana pedijatrijskog ispitivanja, kao i o pripremljenosti podnositelja zahtjeva na pružanje odgovora tijekom evaluacije. Po usvajanju mišljenja PDCO-a, EMA-ina odluka bit će usvojena unutar dva dana u odnosu na uobičajenih 10 dana.
- Zbog globalne perspektive razvoja pedijatrijskih lijekova, predviđeno je da se tijekom evaluacije raspravi o planu ispitivanja s drugim međunarodnim regulatornim tijelima. Pozivaju se podnositelji zahtjeva da istovremeno pristupe i drugim regulatornim agencijama kako bi olakšali razmjenu podataka.
- Rokovi za provjeru prikladnosti ispitivanja prije podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet bit će definirani ovisno o hitnosti i mogu se skratiti na četiri dana ako je potrebno. Međutim, u slučaju neprikladnosti naručitelja ispitivanja, rokovi mogu biti produženi. Podnositeljima zahtjeva preporuča se pravovremena priprema.

Važno je da naručitelj ispitivanja bude pripremljen te da je predloženi plan ispitivanja potpun i završen kako bi bilo moguće ubrzanje navedenih postupaka. S obzirom na trenutačnu situaciju, preporuča se podnositeljima zahtjeva da na vrijeme uzmu u obzir zahtjeve za razvoj pedijatrijskih lijekova i cjepiva te da kontaktiraju EMA-u znatno prije podnošenja zahtjeva kako bi na vrijeme spriječili moguće odgode. Potiče se svaka interakcija prije podnošenja zahtjeva. Zahtjevi se trebaju podnositi sukladno uobičajenim procedurama (vidjeti tekst pod [ovom poveznicom](#)), osim ako je drugačije navedeno u ovim uputama (primjerice u pogledu rokova). Dodatne upute i podrška bit će pruženi putem EMA-inog ureda za pedijatrijske lijekove.

3. Postupna ocjena dokumentacije o lijeku

Postupna ocjena dokumentacije o lijeku je *ad hoc* postupak koji se primjenjuje u kontekstu izvanredne javnozdravstvene situacije, koja omogućava EMA-i kontinuiranu procjenu podataka čim postanu dostupni za lijekove čiji su preliminarni rezultati ispitivanja ukazali na pozitivne učinke, a prije podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet (ili za odobrenje nove indikacije u slučaju već ranije odobrenog lijeka). Pomoću ove procedure može se ubrzati donošenje konačne ocjene dokumentacije priložene zahtjevu za davanje odobrenja za stavljanje u promet, pritom osiguravajući pouzdane znanstvene podatke. Postupne ocjene dokumentacije o lijeku provode se u sklopu [EMA - inog plana za zdravstvene prijetnje u nastajanju](#), a za početak ove procedure potrebna je suglasnost EMA-ine posebne radne skupine za COVID-19. Kao i za druge procedure, postupnu ocjenu provode timovi izvjestitelja i suizvjestitelja, a usvaja CHMP.

Ključni dijelovi postupne ocjene dokumentacije o lijeku navedeni su u nastavku:

- Zahtjev za postupnu ocjenu dokumentacije o lijeku dostavlja se u **eCTD formatu** s prijavitnicom, pregledom Modula 2 i odgovorima na cjelokupni popis pitanja postavljenih nakon prethodnog ciklusa postupne ocjene.
- Može se provesti nekoliko ciklusa postupne ocjene dokumentacije o lijeku. Svaki ciklus uobičajeno može trajati oko dva tjedna, ovisno o količini dokumentacije koja se ocjenjuje. Odgovori na pitanja iz prethodnog ciklusa prilažu se uz zahtjev za novi ciklus postupne ocjene dokumentacije o lijeku.

Po završetku svih ciklusa postupne ocjene dokumentacije o lijeku, nakon što CHMP zaključi da su podaci potpuni i dostatni za predaju zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, od potencijalnog nositelja odobrenja se očekuje predaja zahtjeva. Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili za odobrenje nove indikacije u slučaju već odobrenog lijeka će nakon validacije biti obrađeni u kraćem roku (vidjeti poglavlja 4. i 5.). Trajanje postupka ovisi o obujmu dokumentacije koja još nije ocijenjena ni u jednom ciklusu postupne ocjene.

Proizvođači lijekova koji planiraju predati zahtjev za postupnom ocjenom dokumentacije o lijeku trebaju se javiti EMA-i putem e-mail adrese 2019-ncov@ema.europa.eu, kako bi se ocijenila prikladnost i stupanj završenosti planiranog zahtjeva za postupnu ocjenu dokumentacije¹. Po odobrenju zahtjeva² dodijelit će se EMA-in voditelj projekta, koji će pružati stručne savjete i podršku tijekom postupka.

4. Davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova i cjepiva namijenjenih za prevenciju i liječenje bolesti COVID-19 također će se provoditi ubrzanim postupcima. Podnositeljima zahtjeva se savjetuje da kontaktiraju EMA-u putem e-mail adrese 2019-ncov@ema.europa.eu još na početku razvoja lijeka, kako bi na vrijeme raspravili znanstvene i regulatorne aspekte planiranog podnošenja zahtjeva.

Nakon ili tijekom potvrde prikladnosti centraliziranog postupka davanja odobrenja, podnositelji zahtjeva mogu također zatražiti dodjeljivanje izvjestitelja za potencijalnu postupnu ocjenu dokumentacije o lijeku. Takvi zahtjevi također trebaju biti poslani na e-mail adresu 2019-ncov@ema.europa.eu te će biti ocijenjeni od strane COVID-ETF-a. Istovremeno će biti dodijeljen EMA-in voditelj projekta. Nakon dodjeljivanja izvjestitelja i EMA-inog voditelja projekta, podnositelj zahtjeva može zatražiti sastanak prije samog podnošenja zahtjeva kako bi prikazao planove razvoja i podnošenja zahtjeva te raspravio moguće pokretanje postupne ocjene dokumentacije o lijeku (kako je ranije opisano). Postupna ocjena dokumentacije o lijeku može ubrzati postupak davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u odnosu na druge vrste ocjene dokumentacije.

U slučajevima da podnositelj zahtjeva ne želi primijeniti postupnu ocjenu dokumentacije o lijeku ili da zahtjev za postupnom ocjenom nije prihvaćen, podnositelj zahtjeva i dalje može podnijeti zahtjev za [postupkom ubrzane ocjene](#). U ovom slučaju, ocjena zahtjeva može početi tek nakon validacije

¹ Ako se pojave novi podaci o lijeku ili cjepivu protiv bolesti COVID-19 nakon dodjeljivanja izvjestitelja, ali prije odobravanja zahtjeva za postupnu ocjenu dokumentacije o lijeku, moguće je navedene podatke neformalno dostaviti EMA-i i izvjestiteljima kako bi se olakšalo pregled podataka i priprema za buduće ocjenjivanje.

² Prikladnost centraliziranog postupka davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet također se treba potvrditi, međutim može se provesti neovisno, prije dodjele izvjestitelja.

potpunog zahtjeva, no krajnji rok za aktivnu ocjenu smanjen je s 210 na 150 dana, a u praksi može biti još i kraći.

Ako podnositelji zahtjeva smatraju da skraćivanje rokova postupaka može imati povoljan javnozdravstveni učinak na pandemiju bolesti COVID-19 (npr. utvrđena je potreba prilikom zaustavljanja procedure u tijeku), potiču se na kontaktiranje EMA-inog voditelja projekta. Također trebaju dostaviti opis očekivanog utjecaja na javno zdravlje te pojašnjenje kako ubrzanje ocjene može pomoći kod pandemije bolesti COVID-19, kako bi se dogovorilo skraćivanje roka za ocjenu *ad hoc* (vidjeti 5. poglavlje).

EMA će ubrzati i jezičnu ocjenu lijekova i cjepiva namijenjenih za prevenciju ili liječenje bolesti COVID-19 te će obavijestiti Europsku komisiju o navedenim zahtjevima, s ciljem ubrzanja postupka donošenja odluke.

5. Proširenje indikacije za poznatu djelatnu tvar i proširenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Prethodno navedeni regulatorni postupci također su dostupni za lijekove i cjepiva s važećim odobrenjem za stavljanje u promet koji se istražuju i za liječenje ili prevenciju bolesti COVID-19. Nositelji odobrenja se potiču na rano informiranje EMA-e (putem dodijeljenih voditelja projekata) i izvijestitelja o planiranom razvoju lijekova i cjepiva protiv bolesti COVID-19. Pritom mogu koristiti ubrzano pružanje znanstvenog savjeta (vidjeti 1. poglavlje) te ubrzano davanje mišljenja o planu pedijatrijskog ispitivanja (vidjeti 2. poglavlje). Ako novi podaci tijekom razvoja postupno postaju dostupni (umjesto nakon završetka jednog glavnog istraživanja), nositelji odobrenja mogu razmotriti podnošenje zahtjeva za postupnom ocjenom dokumentacije o lijeku (vidjeti 3. poglavlje). Alternativno se preporuča nositeljima odobrenja da kontaktiraju EMA-inog voditelja projekta i dostave obrazloženje o pozitivnom utjecaju skraćivanja roka određenog postupka na javno zdravlje tijekom pandemije bolesti COVID-19. Potencijalno skraćivanje roka određenih postupaka razmotrit će ovisno o nadležnosti EMA ili COVID-ETF.

EMA će ubrzati i proceduru jezične ocjene lijekova i cjepiva protiv bolesti COVID-19 te će obavijestiti Europsku komisiju o navedenim zahtjevima, s ciljem ubrzanja postupka donošenja odluke.

6. Program milosrdnog davanja lijeka

Milosrdno davanje lijeka je postupak kojim se omogućuje dostupnost lijeka koji nema odobrenje za stavljanje u promet bolesnicima koji boluju od kroničnih, ozbiljnih ili životno ugrožavajućih bolesti koje se ne mogu na odgovarajući način liječiti odobrenim lijekom i ne mogu sudjelovati u kliničkom ispitivanju.

Države članice Europske unije nadležne su za koordinaciju i implementaciju programa milosrdnog davanja lijeka. EMA putem CHMP-a može dati [preporuke za grupe bolesnika](#) koji primjenjuju lijek prikladan za davanje odobrenja za stavljanje u promet centraliziranim postupkom, s ciljem usklađivanja preporuka u zemljama članicama EU-a.

Zahtjev za mišljenje CHMP-a o milosrdnom davanju lijeka ne može se podnijeti direktno EMA-i, već je potrebno kontaktirati nadležne nacionalne agencije za lijekove u vezi prijedloga milosrdnog davanja lijeka.

Međutim, potiču se proizvođači lijekova i cjepiva protiv bolesti COVID-19 da kontaktiraju EMA-u putem e-mail adrese 2019-ncov@ema.europa.eu radi informacija o podnesenim zahtjevima za milosrdno davanje lijeka na nacionalnoj razini. Nacionalne agencije za lijekove mogu podnijeti zahtjev za mišljenje CHMP-a o milosrdnom davanju lijeka.

Nakon započinjanja navedenog postupka, podnositelji zahtjeva trebaju priložiti dostupne podatke. CHMP može ubrzati proceduru i izdati mišljenje u kraćem roku ovisno o hitnosti situacije i količini dostupnih podataka. Mišljenje CHMP-a o milosrdnom davanju lijeka redovno će se ažurirati, prema dinamici pristizanja podataka.

7. Ostala razmatranja i okolnosti

Proizvođači lijekova mogu primiti regulatornu podršku u razvoju lijekova i cjepiva protiv bolesti COVID-19 putem [PRIME](#) sheme (engl. *priority medicines*, prioritetni lijekovi) odobravanja lijekova. Ova dobrovoljna shema temelji se na poboljšanoj interakciji i ranom dijalogu između regulatornih tijela i proizvođača lijekova s potencijalno značajnim učinkom. Pomoću ovakve podrške razvoju lijeka moguća je optimizacija generiranja podataka, što može olakšati [postupak ubrzane ocjene](#) tijekom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Predmetna shema je prikladna za lijekove i cjepiva u ranijim fazama razvoja. Ostali opisani postupci, uključujući ubrzano pružanje znanstvenog savjeta i postupnu ocjenu dokumentacije o lijeku, glavni su mehanizmi za ubrzavanje regulatornih postupaka u kontekstu pandemije bolesti COVID-19.

Budući da velik broj pacijenata u Europskoj uniji i svijetu boluje od COVID-19, ne očekuje se podnošenje zahtjeva za *orphan* lijekove namijenjene liječenju rijetkih bolesti, stoga ovdje nisu navedene ubrzane regulatorne procedure namijenjene lijekovima za liječenje rijetkih i teških bolesti. U slučaju specifičnih prijedloga i pitanja, proizvođači lijekova mogu kontaktirati Ured za *orphan* lijekove (Orphan Medicines office).

Detaljan opis ubrzanih regulatornih postupaka nakon stavljanja lijeka u promet razmotrit će se nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet prvim lijekovima ili cjepivima protiv bolesti COVID-19.