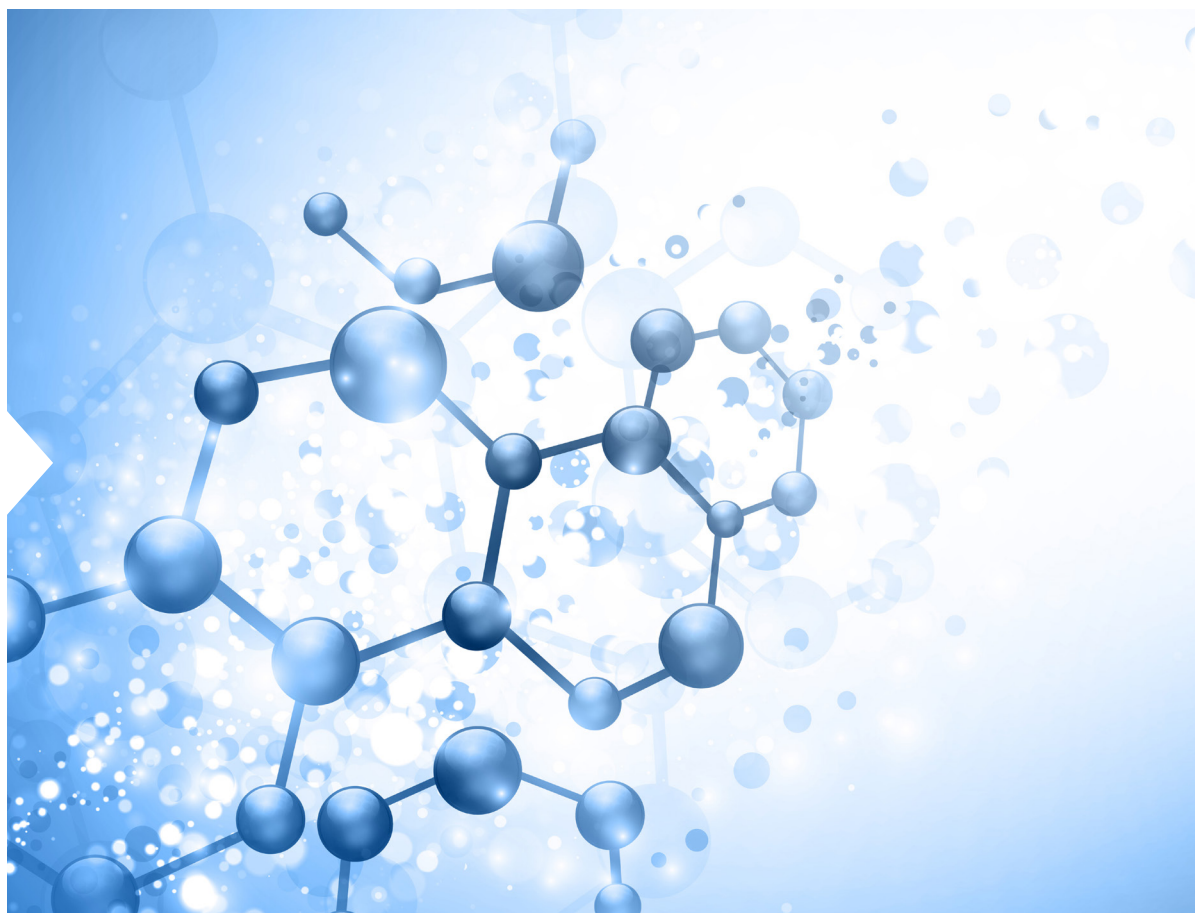




EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Van laboratorium naar patiënt: de weg van een door EMA beoordeeld geneesmiddel

An agency of the European Union



Van laboratorium naar patiënt:

de weg van een door EMA beoordeeld geneesmiddel



Deze brochure heeft betrekking op geneesmiddelen voor menselijk gebruik waarvoor door het EMA een vergunning is verleend via de gecentraliseerde procedure van de EU. De brochure heeft geen betrekking op geneesmiddelen die via nationale procedures (de [gedecentraliseerde procedure](#) noch de procedure van wederzijdse erkenning) zijn toegelaten door nationale regelgevende instanties inzake geneesmiddelen in de EU-lidstaten.

01

Onderzoek & ontwikkeling

Wie doet het eerste onderzoek naar geneesmiddelen?

Elk jaar worden door farmaceutische en biotechnologiebedrijven, alsmede door artsen en academici, tienduizenden stoffen onderzocht met het oog op hun potentieel voor de behandeling van ziekten. Slechts een klein aantal hiervan zal ooit veelbelovend genoeg zijn om bij patiënten te worden getest en slechts een fractie daarvan zal ooit resultaten opleveren die goed genoeg zijn om de markt te bereiken.

Het eerste onderzoek naar geneesmiddelen gebeurt meestal door farmaceutische en biotechnologiebedrijven – sommige grote bedrijven ontwikkelen veel verschillende, terwijl kleine bedrijven soms onderzoek doen naar slechts één of twee geneesmiddelen.



Wist u dat?

Ontwikkelaars van innovatieve behandelingen kunnen de wetenschappelijke, wettelijke en regelgevingsaspecten van hun geneesmiddel in een vroeg stadium van de ontwikkeling met de [Taskforce Innovatie \(ITF\)](#) van het EMA bespreken.

In [2018](#) waren 9 van de 22 van dergelijke aanvragen voor vroegtijdige bespreking afkomstig van universitaire of academische groepen.

Artsen en academici verrichten ook onderzoek en doen soms gezamenlijk onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen of nieuwe toepassingen van oude geneesmiddelen.

Deze onderzoekers, hetzij in publieke instellingen, hetzij in particuliere bedrijven, onderzoeken jaarlijks een groot aantal stoffen op hun potentieel als geneesmiddel. Slechts een klein deel van de onderzochte stoffen zal echter ooit veelbelovend genoeg zijn om in aanmerking te komen voor verdere ontwikkeling.

Hoe worden potentiële nieuwe geneesmiddelen getest?

Potentiële nieuwe geneesmiddelen worden eerst getest in het laboratorium en vervolgens bij vrijwilligers, in onderzoeken die worden aangeduid als [klinische studies](#). Deze tests kunnen inzicht verschaffen in de werking van de geneesmiddelen en helpen bij de beoordeling van de voordelen en bijwerkingen ervan.

Ontwikkelaars van geneesmiddelen die in de EU klinische studies willen uitvoeren, moeten aanvragen indienen bij de nationale bevoegde instanties van de landen waar zij de studies willen uitvoeren.

Het EMA speelt geen rol bij de goedkeuring van klinische studies in de EU; dat is de verantwoordelijkheid van de nationale bevoegde instanties.

Het EMA speelt echter, in samenwerking met de EU-lidstaten, een sleutelrol bij het toezien op de naleving van de EU- en internationale normen door ontwikkelaars van geneesmiddelen. Ongeacht of ze deze studies binnen of buiten de EU uitvoeren, moeten ontwikkelaars die onderzoek uitvoeren ter onderbouwing van een vergunningsaanvraag voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in de EU, zich aan strikte regels houden. Deze regels, aangeduid als [GCP](#) (Good Clinical Practice), zijn van toepassing op de wijze waarop zij het onderzoek opzetten, hun resultaten registreren en deze resultaten rapporteren. De regels zijn opgesteld om te waarborgen dat de onderzoeken wetenschappelijk verantwoord zijn en op ethisch verantwoorde wijze worden uitgevoerd.

de EU-wetgeving in maatregelen om bedrijven aan te moedigen [geneesmiddelen voor zeldzame ziekten](#) te ontwikkelen. Er kunnen bijvoorbeeld kortingen worden verleend op fees wanneer wetenschappelijk advies wordt ingewonnen bij het EMA.

De EU-wetgeving voorziet ook in een stelsel van verplichtingen, beloningen en stimulansen om fabrikanten aan te moedigen voor het doen van onderzoek naar, en het ontwikkelen van [geneesmiddelen voor kinderen](#).

Kan het EMA invloed uitoefenen op de keuze van de geneesmiddelen die ontwikkeld zouden moeten worden?

Het EMA kan bedrijven niet verplichten onderzoek te doen naar bepaalde geneesmiddelen voor een bepaalde aandoening. Het vestigt echter wel de aandacht op gebieden waar behoefte bestaat aan nieuwe geneesmiddelen om geïnteresseerde partijen aan te zetten tot onderzoek.

Het EMA kan geen geneesmiddelen sponsoren of onderzoek naar een specifiek geneesmiddel financieren, en kan bedrijven er niet toe dwingen om bepaalde geneesmiddelen of behandelingen voor een bepaalde aandoening te onderzoeken. Aangezien het EMA een regelgevende instantie inzake geneesmiddelen is, moet het neutraal zijn en mag het geen financieel of ander belang hebben in de ontwikkeling van een geneesmiddel.

Het EMA kan echter wel de aandacht vestigen op gebieden waar behoefte bestaat aan nieuwe geneesmiddelen – bijvoorbeeld nieuwe antibiotica – om geïnteresseerde partijen aan te zetten tot onderzoek, en doet dit dan ook. Daarnaast voorziet

02

SUPPORT

Wetenschappelijk advies

GUIDANCE

HELP

ADVICE

Wat is wetenschappelijk advies?

Voordat een geneesmiddel wordt toegelaten, moeten de ontwikkelaars van geneesmiddelen aantonen dat het middel werkzaam, veilig en van goede kwaliteit is.

Tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel kan een ontwikkelaar het EMA verzoeken om begeleiding en ondersteuning bij het kiezen van de beste methode en onderzoeksopzet om robuuste informatie over de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel te genereren. Dit wordt wetenschappelijk advies genoemd.

Wanneer de ontwikkelaar vervolgens een handelsvergunning aanvraagt, dient hij alle over het geneesmiddel gegenereerde gegevens in bij het EMA. Het Agentschap beoordeelt deze informatie en bepaalt of het geneesmiddel al dan niet veilig is en of patiënten er baat bij hebben.

Wetenschappelijk advies:

- ▶ is geen voorafgaande beoordeling van de voordelen en risico's van een geneesmiddel;
- ▶ is geen garantie dat een geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen krijgt.

Waarom verstrekt het EMA wetenschappelijk advies?

Het EMA verstrekt wetenschappelijk advies ter ondersteuning van de tijdige en robuuste ontwikkeling van werkzame en veilige geneesmiddelen, van hoge kwaliteit, ten behoeve van patiënten.

Het EMA verstrekt wetenschappelijk advies omdat:

- ▶ Beter opgezette onderzoeken waarschijnlijk meer robuuste en volledige gegevens genereren waarmee kan worden aangetoond of een geneesmiddel al dan niet werkt en veilig is. Hoe sneller kan worden aangetoond dat een nieuw geneesmiddel werkt en veilig is, des te sneller kan het aan patiënten ter beschikking worden gesteld;



Wist u dat?

Volgens een analyse uit 2015 werden [twee op de drie ontwikkelingsprogramma's](#) die werden ingediend voor wetenschappelijk advies, niet geschikt geacht voor een toekomstige beoordeling van de baten en risico's van het geneesmiddel. Naar aanleiding van het wetenschappelijk advies werd 63% van deze studies aangepast middels een betere methode om de werkzaamheid van het geneesmiddel te beoordelen, of door een geschikter geneesmiddel te gebruiken als vergelijking.

- ▶ Het verstrekken van advies betekent dat patiënten niet verstoken blijven van werkzame geneesmiddelen als gevolg van slecht opgezette proeven die niet konden aantonen dat het geneesmiddel werkt en veilig is;
- ▶ Door een betere onderzoeksopzet wordt vermeden dat patiënten deelnemen aan onderzoeken die geen bruikbaar bewijs opleveren;
- ▶ Effectievere ontwikkeling betekent dat de beperkte beschikbare wetenschappelijke middelen optimaal worden ingezet ten behoeve van patiënten.

Wetenschappelijk advies is met name nuttig voor ontwikkelaars van geneesmiddelen die mogelijk slechts beperkte kennis hebben van de regelgeving inzake geneesmiddelen, zoals sommige academische groepen of micro-, midden en kleinbedrijf (mkb). Wetenschappelijk advies is ook relevant voor innovatieve therapieën waarvoor nog geen of weinig wetenschappelijke richtlijnen zijn ontwikkeld.



Wist u dat?

Voor geneesmiddelen gericht op aandoeningen waarvoor geen toereikende behandeling voorhanden is en waarvan de eerste resultaten veelbelovend zijn, biedt het EMA extra regulatoire ondersteuning, o.a. wetenschappelijk advies bij belangrijke mijlpalen in de ontwikkeling, via het initiatief [PRIME](#) (Priority Medicines).

Waarom zijn het de toezichthoudende instanties inzake geneesmiddelen die wetenschappelijk advies geven?

Dankzij het beoordelen van geneesmiddelen door de jaren heen, beschikken regelgevers over unieke kennis en ervaring op het gebied van de ontwikkeling van geneesmiddelen. Het is hun plicht deze kennis te delen en, ten bate van patiënten, een effectievere geneesmiddelenontwikkeling te bevorderen.

Adviseert het EMA ook op andere manieren?

Ja. Het EMA ontwikkelt wetenschappelijke richtlijnen om de ontwikkelaars van geneesmiddelen te adviseren over de beste manier om hun geneesmiddelen te onderzoeken; deze moeten echter uiteraard betrekking hebben op algemene situaties en zullen niet de lading dekken van de nieuwste ontwikkelingen en innovatieve benaderingen. Het wetenschappelijk advies vormt derhalve een aanvulling en bouwt voort op bestaande richtlijnen, maar is afgestemd op het specifieke geval en kan uiteindelijk worden gebruikt om richtlijnen bij te werken of te ontwikkelen.

Richtlijnen voorzien in algemeen advies over de beste methoden en onderzoeksopzetten voor de ontwikkeling van bepaalde soorten geneesmiddelen, zoals vaccins, antibiotica of geneesmiddelen voor bepaalde ziekten zoals kanker. Richtlijnen hebben echter alleen betrekking op algemene situaties; ze kunnen niet gaan over de meest recente ontwikkelingen en innovatieve benaderingen. Bovendien kost het tijd om richtlijnen te ontwikkelen.

Ter aanvulling op de richtlijnen wordt daarom op verzoek specifiek wetenschappelijk advies verstrekt voor de ontwikkeling van individuele geneesmiddelen. Het advies bouwt voort op bestaande wetenschappelijke richtlijnen, maar is afgestemd op het specifieke geneesmiddel en de groep patiënten voor wie de behandeling bedoeld is.

Bij het ontwikkelen en bijwerken van richtlijnen wordt gebruik gemaakt van de kennis en ervaring die is opgedaan via wetenschappelijk advies en de beoordeling van geneesmiddelen, met name innovatieve geneesmiddelen. Wanneer in een aantal recente verzoeken om wetenschappelijk advies bijvoorbeeld een nieuw eindpunt wordt aanbevolen, worden de desbetreffende richtlijnen herzien door opname van een verwijzing naar het nieuwe eindpunt. Op deze manier wordt de kennis die tijdens het wetenschappelijk advies is opgedaan, gedeeld met de bredere wetenschappelijke gemeenschap.

Hoe wordt wetenschappelijk advies betaald?

Aanvragers betalen een administratieve vergoeding voor wetenschappelijk advies. De verstrekking van wetenschappelijk advies door het EMA is vereist op grond van de EU-wetgeving, waarin ook de aan de aanvrager in rekening te brengen administratieve vergoedingen zijn vastgelegd.

Voor bepaalde soorten geneesmiddelen en aanvragers gelden kortingen: voor geneesmiddelen voor zeldzame ziekten, de zogenaamde weesgeneesmiddelen, geldt een korting van 75% op de vergoeding; micro-, midden en kleinbedrijf (mkb) krijgt een korting van 90%.



Wist u dat?

In 2018 werd ongeveer een derde van de 634 afgeronde wetenschappelijke adviezen verstrekt aan het mkb en een kwart had betrekking op weesgeneesmiddelen. Dankzij kortingen op de vergoeding heeft het mkb, initiatiefnemer voor de ontwikkeling van een groot aantal innovatieve geneesmiddelen, toegang tot wetenschappelijk advies bij de ontwikkeling van hun geneesmiddelen.

Wat gebeurt er tijdens het wetenschappelijk advies?

Deskundigen reageren op specifieke wetenschappelijke vragen in verband met de ontwikkeling van een bepaald geneesmiddel.

De ontwikkelaar van een geneesmiddel geeft aan op welke wijze hij zijn geneesmiddel wil ontwikkelen en formuleert vragen en mogelijke oplossingen. Vervolgens geeft het EMA advies over de voorstellen van de ontwikkelaar. In dit stadium beoordeelt het EMA niet de resultaten van de onderzoeken en het concludeert nog op geen enkele wijze of de baten van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's.

De vragen kunnen betrekking hebben op:

- ▶ kwaliteitsaspecten (fabricage, chemische, farmaceutische en biologische tests van het geneesmiddel);
- ▶ niet-klinische aspecten (toxicologische en farmacologische proeven om in het laboratorium de werkzaamheid van het geneesmiddel aan te tonen);
- ▶ klinische aspecten (geschiktheid van onderzoeken bij patiënten of gezonde vrijwilligers, selectie van eindpunten, d.w.z. hoe in een onderzoek de effecten het best kunnen worden gemeten, activiteiten na toelating op de markt, waaronder risico management plannen);

Voorbeelden van vragen die tijdens wetenschappelijk advies aan de orde komen:

- ▶ Zijn de patiënten die in een onderzoek worden opgenomen voldoende representatief voor de populatie waarvoor het geneesmiddel bedoeld is?
- ▶ Zijn de geplande maatregelen om de baten van een geneesmiddel te beoordelen valide en relevant?
- ▶ Is het voorgestelde plan om de resultaten te analyseren geschikt?
- ▶ Duurt het onderzoek lang genoeg en zijn in het onderzoek voldoende patiënten opgenomen om de vereiste gegevens voor de baten- risicobeoordeling te verkrijgen?
- ▶ Wordt het geneesmiddel vergeleken met een passend alternatief?
- ▶ Zijn de plannen om de veiligheid van het product op lange termijn te volgen, op passende wijze opgezet?

- ▶ methodologische kwesties (te hanteren statistische tests, gegevensanalyse, modellering en simulatie).

Wie zijn er betrokken bij wetenschappelijk advies?

Bij de beantwoording van de gestelde vragen zijn tientallen deskundigen uit diverse disciplines betrokken.

Bij het EMA is het Comité voor geneesmiddelen voor gebruik door mensen (CHMP) verantwoordelijk voor de beoordeling van vergunningaanvragen. Een van zijn taken is het ondersteunen van onderzoek en ontwikkeling door middel van wetenschappelijk advies. Het CHMP wijst deze taak toe aan de werkgroep Wetenschappelijk Advies (SAWP) van het EMA. De SAWP werkt antwoorden op de door de ontwikkelaar gestelde vragen uit en het CHMP stelt vervolgens het definitieve advies vast.

De SAWP heeft maximaal 36 leden: deskundigen afkomstig van de toezichhoudende instanties inzake geneesmiddelen in de EU, uit de academische wereld en uit de comités voor weesgeneesmiddelen, geavanceerde therapieën, geneesmiddelen voor kinderen en geneesmiddelenbewaking en risicobeoordeling van het EMA. Ongeveer een vijfde van de leden van de SAWP is ook lid van het CHMP. Deze overlapping stelt het CHMP in staat tijdens de latere beoordeling van de vergunningaanvraag gebruik te maken van de tijdens het wetenschappelijk advies vergaarde kennis en deskundigheid met betrekking tot een geneesmiddel.

De expertisegebieden van de SAWP-leden omvatten niet-klinische veiligheid, farmacokinetiek, methodologie en statistiek, gen- en celtherapie, alsook therapeutische gebieden waar vaak om wetenschappelijk advies wordt gevraagd, zoals cardiologie, oncologie, diabetes, neurodegeneratieve aandoeningen en infectieziekten.

Zijn er patiënten betrokken bij wetenschappelijk advies?

Er zijn vaak patiënten betrokken bij wetenschappelijk advies. Zij worden verzocht hun kijk op en ervaring met een bepaald geneesmiddel voor hun aandoening te delen. Dit kan ontwikkelaars en regelgevende instanties helpen beter te begrijpen wat voor die patiëntengroep werkt en wat zij belangrijk vinden.

Ook kunnen externe deskundigen worden geraadpleegd, hetgeen zorgt voor verdere uitbreiding van de pool van expertise waar de SAWP een beroep op kan doen.



Wist u dat?

In 2018 waren bij één op de vijf wetenschappelijke adviesprocedures patiënten betrokken en de SAWP-leden vonden in bijna alle (ongeveer 90%) gevallen dat deze patiënten toegevoegde waarde opleverden voor het advies. In ongeveer één op de vier gevallen was het wetenschappelijk advies om, naar aanleiding van de inbreng van patiënten, het ontwikkelingsplan aan te passen.

Beïnvloedt het wetenschappelijk advies de beoordeling van het geneesmiddel door het EMA?

Wetenschappelijk advies en de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel zijn verschillend van aard: bij wetenschappelijk advies wordt gekeken hoe een geneesmiddel moet worden onderzocht om robuust bewijs te genereren terwijl bij de beoordeling in het kader van de vergunningsverlening wordt gekeken naar het feitelijke bewijs uit de onderzoeken om te bepalen of de baten van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's ervan, ongeacht eventueel eerder verstrekt advies.

De vragen die tijdens wetenschappelijk advies worden gesteld verschillen fundamenteel van de vragen tijdens de beoordeling van een geneesmiddel: wetenschappelijk advies betreft de meest geschikte manier om een geneesmiddel te testen en te onderzoeken; tijdens de beoordeling van een geneesmiddel bekijkt het CHMP de onderzoeksresultaten en bepaalt het op basis daarvan of de baten van het geneesmiddel groter zijn dan de risico's en dus of het geneesmiddel kan worden toegelaten voor gebruik bij patiënten.

Op basis van wetenschappelijk advies zou de beoordeling van een geneesmiddel eenvoudiger en sneller moeten verlopen, omdat het te genereren bewijs waarschijnlijk robuuster, passender en vollediger is. Het advies is echter niet van invloed op de strenge beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid door de regelgevende instantie en het zorgt er ook niet voor dat het geneesmiddel automatisch gunstig zal worden beoordeeld. Beter bewijs betekent dat het eenvoudiger is om conclusies te trekken over de baten-risicoverhouding, maar betekent niet per sé dat het geneesmiddel wordt toegelaten – het zou ook duidelijker kunnen aantonen dat een geneesmiddel schadelijk of niet werkzaam is. Het is dus mogelijk dat ontwikkelaars van geneesmiddelen die wetenschappelijk advies hebben gekregen en hebben opgevolgd, toch geen toestemming krijgen voor het in de handel brengen. En omgekeerd kunnen ontwikkelaars van geneesmiddelen die het advies niet hebben opgevolgd, toch toestemming krijgen om het middel in de handel te brengen.

Hoewel het doel van deze processen verschilt, helpen de tijdens het wetenschappelijk advies vergaarde kennis en deskundigheid om meer inzicht te verkrijgen in het geneesmiddel, hetgeen tijdens de beoordeling van de vergunningaanvraag van pas zal komen.

In beide processen worden alle besluiten collegiaal genomen en gebaseerd op uitgebreide discussie en raadplegingen. Geen enkel SAWP- of CHMP-lid kan een bepaald besluit afdwingen – het moet door de meerderheid worden overeengekomen.



Wist u dat?

Het naleven van wetenschappelijk advies vergroot de kansen op het verkrijgen van een handelsvergunning, maar het is geen garantie. Uit een analyse in 2015 bleek dat [15% van de bedrijven](#) die het door het EMA verstrekte wetenschappelijke advies opvolgden, bij het aanvragen van een handelsvergunning een negatief advies ontving. Voor alle bedrijven samen was dit 25%.

Wat publiceert het EMA over de resultaten van wetenschappelijk advies?

Tijdens de ontwikkelings- en beoordelingsfase wordt het uitgebreide advies aan een bedrijf niet openbaar gemaakt. De reden hiervoor is dat openbaarmaking van informatie in dit stadium de inspanningen op het gebied van onderzoek en ontwikkeling zou kunnen ondermijnen en zo onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen zou ontmoedigen.

Zodra voor een geneesmiddel een handelsvergunning is verkregen, wordt echter wel informatie beschikbaar gesteld.

In juni 2018 is het EMA begonnen met de publicatie, in het beoordelingsrapport van geneesmiddelen die van EMA PRIME-ondersteuning hebben gekregen (d.w.z. geneesmiddelen bedoeld voor aandoeningen waarvoor geen toereikende behandeling voorhanden is en waarvan de eerste resultaten veelbelovend zijn), van meer gedetailleerde informatie over het wetenschappelijk advies dat werd verstrekt tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel. Dit initiatief is vervolgens verder toegepast voor alle geneesmiddelen met een beoordelingsrapport dat na 1 januari 2019 is afgerond.

Aan het begin van het beoordelingsrapport wordt een samenvatting van de vragen van de ontwikkelaar opgenomen en de belangrijkste elementen van het verstrekte advies zijn te vinden in de desbetreffende onderdelen van het rapport. Daarnaast wordt informatie opgenomen over de naleving van dit advies door het bedrijf.

De beoordelingsrapporten voor de geneesmiddelen worden gepubliceerd op de website van het EMA zodra de Europese Commissie een definitief besluit over de handelsvergunning heeft genomen.

Bovendien kan het volledige advies op verzoek beschikbaar worden gesteld.

Wetenschappelijk advies is een van de belangrijkste bronnen op basis waarvan de wetenschappelijke richtlijnen van het EMA inzake de ontwikkeling van geneesmiddelen worden aangepast. Ziektespecifieke richtlijnen worden regelmatig bijgewerkt op basis van de kennis en ervaring die zijn opgedaan via wetenschappelijk advies en de beoordeling van geneesmiddelen. Op die manier komen de uitkomsten van wetenschappelijk advies beschikbaar voor iedereen.

Het Agentschap kent aan elke belangenverklaring een risiconiveau toe op basis van de vraag of de deskundige directe of indirecte (financiële of andere) belangen heeft die zijn of haar onpartijdigheid kunnen aantasten. Voorafgaand aan een nieuwe wetenschappelijke adviesprocedure controleert het EMA de belangenverklaringen van elk lid of deskundige en in het geval van een concurrerend belang worden aan het lid of de deskundige beperkte rechten opgelegd.

Zij mogen bijvoorbeeld niet aan de discussie over een bepaald onderwerp deelnemen of worden uitgesloten van stemming over het onderwerp.

Welke maatregelen worden er genomen om de onafhankelijkheid van deskundigen tijdens wetenschappelijk advies te waarborgen?

Het EMA controleert de belangenverklaringen van alle deskundigen voordat zij bij de procedure betrokken worden en wanneer er sprake is van belangen die van invloed kunnen zijn op de onpartijdigheid, worden er beperkingen toegepast.

[Het EMA-beleid inzake het omgaan met tegenstrijdige belangen](#) is opgezet om de betrokkenheid van leden, deskundigen en personeel met belangen die mogelijk strijdig zijn met het werk van het Agentschap te beperken en tegelijkertijd de toegang van het EMA tot de beste beschikbare deskundigheid te behouden.

Voordat zij bij activiteiten van het EMA betrokken worden, dienen leden van de SAWP en andere betrokken deskundigen een belangenverklaring in.

Wetenschappelijk advies – details van het proces

Twee deskundigen, ondersteund door onafhankelijke teams, voeren afzonderlijke beoordelingen uit; vaak worden daarnaast nog andere deskundigen en belanghebbenden geraadpleegd.



03

Evaluatie

Wat gaat er vooraf aan het beoordelen van een geneesmiddel?

Om onnodige vertragingen te voorkomen verstrekt het EMA enkele maanden vóór de beoordeling richtlijnen aan ontwikkelaars van geneesmiddelen om ervoor te zorgen dat hun aanvragen voor een handelsvergunning voldoen aan de wettelijke eisen en regelgeving.

Om een handelsvergunning te krijgen moeten ontwikkelaars van geneesmiddelen specifieke gegevens over hun geneesmiddel verstrekken. Het EMA voert een grondige beoordeling van deze gegevens uit om te beslissen of het geneesmiddel veilig, werkzaam en van goede kwaliteit is en dus geschikt voor gebruik bij patiënten.

Het EMA verstrekt bedrijven [richtlijnen](#) over het soort informatie dat in een vergunningaanvraag moet worden opgenomen.

Ongeveer zes tot zeven maanden voordat ze een aanvraag indienen, kunnen ontwikkelaars van geneesmiddelen met het EMA bijeenkomen om ervoor te zorgen dat hun aanvraag voldoet aan de wettelijke eisen. Dit houdt in dat de aanvraag alle verschillende aspecten omvat die op grond van de [EU-wetgeving](#) zijn voorgeschreven en die nodig zijn om aan te tonen dat een geneesmiddel de beoogde werkzaamheid heeft.

Bij deze bijeenkomsten zijn een aantal medewerkers van het EMA betrokken die verantwoordelijk zijn

voor onderwerpen zoals kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, risico management of pediatrische aspecten. Zij volgen de aanvraag gedurende de gehele beoordeling.

Het EMA moedigt ontwikkelaars aan tot bijeenkomsten ter voorbereiding van de indiening van aanvragen, aangezien deze tot doel hebben de kwaliteit van de aanvragen te verbeteren en onnodige vertragingen te voorkomen.

Wie draagt de kosten van de beoordeling van geneesmiddelen?

Op grond van de Europese wetgeving zijn farmaceutische bedrijven verplicht bij te dragen in de kosten voor de regulering van geneesmiddelen. Aangezien de bedrijven inkomsten zullen verwerven uit de verkoop van geneesmiddelen, is het billijk dat zij de financiële kosten voor de regulering grotendeels voor hun rekening nemen. Dit betekent dat belastingbetalers in de EU niet alle kosten voor het waarborgen van de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen hoeven te dragen.

Bedrijven betalen een administratieve vergoeding voorafgaand aan de beoordeling door het EMA. De geldende administratieve vergoeding voor iedere afzonderlijke procedure is vastgelegd in de EU-wetgeving.

Welke informatie moet in een aanvraag voor een handelsvergunning worden verstrekt?

De gegevens die ontwikkelaars van geneesmiddelen via hun vergunningaanvraag indienen, moeten in overeenstemming zijn met de EU-wetgeving. Er dient onder andere informatie te worden verstrekt over de manier waarop het geneesmiddel wordt geproduceerd, de effecten ervan in laboratoriumonderzoeken, de baten en bijwerkingen die bij patiënten worden waargenomen, de wijze waarop de risico's worden beheerd alsmede het voorstel voor informatie die aan patiënten en artsen zal worden verstrekt.

De gegevens in een vergunningaanvraag moeten informatie bevatten over:

- ▶ de voorgestelde groep patiënten die behandeld zal worden met het geneesmiddel en of er een onvervulde medische behoefte bestaat waarin het geneesmiddel voorziet;
 - ▶ de kwaliteit van het geneesmiddel, met inbegrip van de chemische en fysische eigenschappen van het middel, zoals de stabiliteit, de zuiverheid en de biologische activiteit ervan;
 - ▶ de naleving van de internationale voorschriften voor laboratoriumtests, de vervaardiging van geneesmiddelen en de uitvoering van klinische studies ("Good Laboratory Practice", "Good Clinical Practice" en "Good Manufacturing Practice");
 - ▶ het werkingsmechanisme van het geneesmiddel, zoals onderzocht in laboratoriumonderzoeken;
 - ▶ de wijze waarop het geneesmiddel in het lichaam wordt verspreid en door het lichaam wordt geëlimineerd;
 - ▶ de baten die worden waargenomen in de patiëntengroep voor wie het geneesmiddel bedoeld is;
- ▶ de bijwerkingen van het geneesmiddel bij patiënten, met inbegrip van bijzondere populaties zoals kinderen of ouderen;
 - ▶ de wijze waarop de risico's zullen worden beheerd en gecontroleerd zodra het geneesmiddel is toegelaten;
 - ▶ welke informatie moet worden verzameld op basis van vervolgonderzoeken na toelating.

Informatie over (bekende of potentiële) veiligheidsproblemen in verband met het geneesmiddel, de wijze waarop risico's zullen worden beheerd en gecontroleerd zodra het geneesmiddel is toegelaten en welke informatie moet worden verzameld op basis van vervolgonderzoeken na toelating, wordt uitvoerig beschreven in het zogenoemde 'risk management plan' (RMP). Het RMP wordt beoordeeld door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA, om de geschiktheid ervan te waarborgen.

De informatie voor patiënten en professionele zorgverleners (d.w.z. de samenvatting van de productkenmerken ofwel de SmPC, de etikettering en de bijsluiter) moet ook door de ontwikkelaar worden overgelegd en door het CHMP worden beoordeeld en goedgekeurd.

Waar komen de gegevens vandaan?

Het meeste bewijs dat tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt verzameld, is afkomstig uit onderzoek dat door de ontwikkelaar van het geneesmiddel wordt gefinancierd. Alle andere beschikbare gegevens over het geneesmiddel (bijvoorbeeld afkomstig uit bestaande onderzoeken in de medische literatuur) moeten ook door de aanvrager worden ingediend en zullen worden beoordeeld.

Onderzoeken die de aanvraag van een handelsvergunning voor een geneesmiddel ondersteunen, moeten voldoen aan strenge regels en worden in een gereguleerde setting uitgevoerd. Op de

onderzoeksoepzet, de registratie en de rapportage zijn internationale normen, aangeduid als 'Good Clinical Practice' van toepassing om te waarborgen dat de onderzoeken wetenschappelijk verantwoord zijn en op ethisch verantwoorde wijze worden uitgevoerd. Het soort bewijs dat noodzakelijk is om de baten en risico's van een geneesmiddel te bepalen, is in de EU-wetgeving vastgelegd en deze regels moeten door ontwikkelaars van geneesmiddelen worden nageleefd. Het EMA kan om inspecties verzoeken om de naleving van deze normen te controleren.

Het EMA ondersteunt de uitvoering van kwalitatief hoogwaardige onderzoeken door middel van initiatieven zoals [Enpr-EMA](#) en [ENCePP](#), waarin de expertise van onafhankelijke academische centra in heel Europa wordt samengebracht. Dankzij deze initiatieven kan het door ontwikkelaars van geneesmiddelen aangeleverde bewijs worden aangevuld, met name in het kader van de continue bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen na toelating.

Op welk grondbeginsel is de beoordeling van een geneesmiddel gestoeld?

Het belangrijkste uitgangspunt bij de beoordeling van een geneesmiddel is de baten-risicoverhouding van het middel. Een geneesmiddel kan alleen worden toegelaten als de voordelen ervan groter zijn dan de risico's.

Alle geneesmiddelen hebben zowel baten als risico's. Bij de beoordeling van het verzamelde bewijs voor een geneesmiddel bepaalt het EMA of de voordelen van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's ervan in de groep patiënten voor wie het geneesmiddel bedoeld is.

Aangezien op het moment van de oorspronkelijke toelating niet alles bekend is over de veiligheid van een geneesmiddel, is de manier waarop de [risico's worden beperkt](#), beheerd en gecontroleerd zodra het geneesmiddel op grotere schaal wordt gebruikt,



Wist u dat?

In sommige gevallen, bijvoorbeeld wanneer een geneesmiddel bedoeld is voor de behandeling van een [levensbedreigende ziekte](#) waarvoor geen toereikende behandeling voorhanden is of als de [ziekte waarop de behandeling gericht is, zeer zeldzaam is](#), kan het EMA aanbevelen een handelsvergunning te verlenen op basis van minder volledig of beperkt bewijs over het geneesmiddel, mits in een later stadium verdere gegevens worden verstrekt.

Zoals voor alle handelsvergunningen moet wel worden aangetoond dat de baten van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's.

ook een integraal onderdeel van de beoordeling, dat op het moment van de vergunningverlening wordt afgesproken.

Hoewel de toelating van een geneesmiddel is gebaseerd op een over het geheel genomen positieve baten-risicoverhouding voor de populatie, is elke patiënt anders. Voordat een geneesmiddel wordt gebruikt, moeten artsen en hun patiënt daarom beoordelen of dit op basis van de beschikbare informatie over het geneesmiddel en de specifieke situatie van de patiënt de juiste behandelingsoptie is.

Wie is betrokken bij de beoordeling van vergunningaanvragen?

Een comité van deskundigen (het CHMP) beoordeelt de aanvragen. Elk van zijn leden wordt ondersteund door een team van beoordelaars.

[Het Comité voor geneesmiddelen voor gebruik door mensen](#) (CHMP) van het EMA beoordeelt de aanvragen van ontwikkelaars van geneesmiddelen en adviseert om al dan niet een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel te verlenen. Het comité bestaat uit een lid plus een

plaatsvervanger per EU-lidstaat, alsook uit IJsland en Noorwegen. Het beschikt ook over maximaal vijf EU-deskundigen op relevante gebieden, zoals statistiek en de kwaliteit van geneesmiddelen, die door de Europese Commissie worden voorgedragen.

Bij het uitvoeren van een beoordeling wordt elk van de leden van het CHMP ondersteund door een team van beoordelaars van de nationale bevoegde instanties, die beschikken over uiteenlopende expertise en kijken naar de verschillende aspecten van het geneesmiddel, zoals de veiligheid, kwaliteit en de manier waarop het werkt.

Het CHMP werkt tijdens de beoordeling ook samen met andere EMA-comités. Dit zijn onder andere: het [CAT](#), dat de beoordeling van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (gentherapie, weefseltechnologie en geneesmiddelen op basis van cellen) leidt; het [PRAC](#) voor aspecten die verband houden met de veiligheid en het risico management van het middel; het [PDCO](#) voor aspecten die verband houden met het gebruik van het geneesmiddel bij kinderen; en het [COMP](#) voor weesgeneesmiddelen.

Hoe werkt het CHMP?

Peer review en collegiale besluiten vormen de kern van de beoordelingen van het CHMP.

Voor elke aanvraag voor een nieuw geneesmiddel worden twee comitéleden – aangeduid als rapporteur en co-rapporteur – uit verschillende landen benoemd om leiding te geven aan de beoordeling (voor generieke geneesmiddelen wordt slechts één rapporteur benoemd). Zij worden aangewezen op basis van objectieve criteria om optimaal gebruik te kunnen maken van de beschikbare expertise in de EU.

De rapporteur en de co-rapporteur hebben tot taak de wetenschappelijke beoordeling van het geneesmiddel onafhankelijk van elkaar uit te voeren. Zij vormen ieder een beoordelingsteam met beoordelaars van hun nationale instantie en soms van andere nationale instanties.

In het beoordelingsrapport vat elk team de gegevens van de aanvraag samen, presenteert het zijn oordeel over de effecten van het geneesmiddel en zijn standpunten over eventuele onzekerheden en beperkingen van de gegevens. Ze stellen ook vragen op die door de aanvrager moeten worden beantwoord. Bij de twee afzonderlijke beoordelingen wordt rekening gehouden met wettelijke eisen, relevante wetenschappelijke richtlijnen en ervaring met de beoordeling van soortgelijke geneesmiddelen.

Naast de rapporteur en co-rapporteur benoemt het CHMP ook een of meer collegiale beoordelaars uit de leden van het CHMP. Hun rol is te kijken naar de manier waarop de twee beoordelingen worden uitgevoerd en erop toe te zien dat de wetenschappelijke argumentatie solide, duidelijk en robuust is.

In hun discussies met collega's en deskundigen van hun nationale bevoegde instanties dragen alle leden van het CHMP ook actief bij aan het beoordelingsproces. Zij evalueren de beoordelingen van de rapporteurs, dienen opmerkingen in en stellen vast welke aanvullende vragen door de aanvrager moeten worden beantwoord. De eerste beoordeling en de opmerkingen van collegiale beoordelaars en andere leden van het comité worden vervolgens besproken tijdens een plenaire bijeenkomst van het CHMP.

Naar aanleiding van de discussies en nieuwe informatie die tijdens de beoordeling beschikbaar komt, hetzij van aanvullende deskundigen, hetzij door toelichtingen van de aanvrager, worden de wetenschappelijke argumenten verfijnd en komt een definitieve aanbeveling tot stand waarin het comité zijn analyse en het oordeel over de gegevens verwoordt. Dit kan bijvoorbeeld betekenen dat het standpunt van het comité over de baten en risico's van het geneesmiddel tijdens de beoordeling kan veranderen en kan afwijken van de door de rapporteurs uitgevoerde oorspronkelijke beoordelingen.

Kan het CHMP bij de beoordeling meer informatie opvragen?

Tijdens de beoordeling stelt het CHMP vragen over het in de aanvraag verstrekte bewijs en verzoekt het de aanvrager met het oog op deze vragen toelichtingen of aanvullende analyses te verstrekken. De antwoorden moeten binnen een overeengekomen termijn worden verstrekt.

Het CHMP kan ten aanzien van elk aspect van het geneesmiddel bezwaren of knelpunten naar voren brengen. Als grote bezwaren niet worden opgelost, kan er geen handelsvergunning worden verleend.

Belangrijke bezwaren kunnen bijvoorbeeld betrekking hebben op de wijze waarop het geneesmiddel werd onderzocht of wordt geproduceerd of op de bij patiënten waargenomen effecten zoals de omvang van de voordelen of de ernst van de bijwerkingen.

Welke aanvullende expertise kan het CHMP inroepen?

Tijdens de beoordeling worden vaak deskundigen met gespecialiseerde wetenschappelijke kennis of klinische ervaring geraadpleegd ter verrijking van de wetenschappelijke discussie.

Op elk gewenst moment tijdens de beoordeling kan het CHMP aanvullende experts raadplegen over specifieke aspecten die tijdens de beoordeling aan de orde komen.



Wist u dat?

In ongeveer een kwart van de beoordelingen van nieuwe geneesmiddelen worden externe deskundigen geraadpleegd (generieke middelen uitgezonderd).



Wist u dat?

Het EMA wisselt regelmatig van gedachten met andere regelgevende instanties, zoals de Amerikaanse FDA, Health Canada en de Japanse regelgevende instanties, over lopende beoordelingen van geneesmiddelen. Deze [discussies](#) kunnen betrekking hebben op klinische en statistische kwesties, strategieën voor risico management en onderzoeken die na toelating moeten worden uitgevoerd.

Het CHMP kan de ondersteuning vragen van en specifieke vragen stellen aan zijn [werkgroepen](#) die deskundig zijn op een bepaald gebied, zoals biostatistiek of een therapeutisch gebied zoals kanker. De leden van de werkgroepen van het EMA hebben een grondige kennis van de meest recente wetenschappelijke ontwikkelingen op hun vakgebied.

Het comité kan ook een beroep doen op externe deskundigen via zijn [wetenschappelijke adviesgroepen](#) of ad-hocgroepen van deskundigen. Deze groepen, waaronder professionele zorgverleners en patiënten, wordt gevraagd te reageren op specifieke vragen over het potentiële gebruik en de waarde van het geneesmiddel in de klinische praktijk.

Hoe worden patiënten en professionele zorgverleners bij een en ander betrokken?

Patiënten en professionele zorgverleners begrijpen de onderwerpen “van binnenuit”. Zij worden daarom geraadpleegd als deskundigen en geven hun mening over de vraag of het geneesmiddel in hun behoeften kan voorzien.

Patiënten en professionele zorgverleners worden uitgenodigd om als deskundigen deel te nemen aan wetenschappelijke adviesgroepen of ad-hoc groepen van deskundigen. Patiënten leveren een bijdrage aan de discussies door bijvoorbeeld hun ervaringen met de ziekte, hun behoeften en de risico's die zij in het licht van de verwachte baten aanvaardbaar achten, te benadrukken. Professionele zorgverleners kunnen advies geven over groepen patiënten met onvervulde behoeften of de haalbaarheid van voorgestelde maatregelen om de risico's van een geneesmiddel in de klinische praktijk tot een minimum te beperken.

Bovendien kunnen individuele patiënten worden uitgenodigd om persoonlijk of via teleconferencing aanwezig te zijn bij plenaire bijeenkomsten van het CHMP of schriftelijk worden geraadpleegd (uitkomsten van een [proefproject](#) zijn te vinden op de website van het EMA).



Wist u dat?

De [belangenverklaringen](#) van alle deskundigen, waaronder patiënten en professionele zorgverleners die deelnemen aan activiteiten van het EMA, worden gepubliceerd op de website van het EMA. Het EMA publiceert ook [jaarverslagen](#) over zijn onafhankelijkheid, met feiten en cijfers over verklaarde belangen en de daaruit voortvloeiende restricties.

Voordat zij bij activiteiten van het EMA betrokken worden, dienen leden en deskundigen van comités, werkgroepen en wetenschappelijke adviesgroepen of ad-hoc groepen van deskundigen een belangenverklaring in.

Het Agentschap kent aan elke belangenverklaring een risiconiveau toe op basis van de vraag of de deskundige directe of indirecte (financiële of andere) belangen heeft die zijn onpartijdigheid kunnen aantasten. Voordat leden of deskundigen bij een specifieke activiteit van het EMA betrokken worden, controleert het EMA hun belangenverklaring. Indien een tegenstrijdig belang wordt vastgesteld, worden aan het lid of de deskundige beperkingen opgelegd.

Beperkingen zijn onder andere geen deelname aan de discussie over een bepaald onderwerp of uitsluiting van de stemming daarover. Het publiek kan de belangenverklaringen van de leden en deskundigen en de informatie over de tijdens de bijeenkomsten van het wetenschappelijk comité toegepaste beperkingen raadplegen in de [notulen](#).

Voor deskundigen die lid zijn van wetenschappelijke comités gelden strengere regels dan voor deskundigen die deelnemen aan adviesgroepen en ad-hocgroepen van deskundigen. Zo kan het EMA een beroep doen op de beste expertise in de context van adviesgroepen teneinde de meest relevante en volledige informatie te kunnen verzamelen en striktere regels te kunnen toepassen bij de besluitvorming.

Ook gelden voor voorzitters en vooraanstaande leden, zoals rapporteurs, strengere eisen dan voor andere comitéleden.



Wist u dat?

In 2018 waren patiënten en professionele zorgverleners betrokken bij de beoordeling van ongeveer één op de vier nieuwe geneesmiddelen (uitgezonderd generieke middelen).

Welke maatregelen worden er genomen om de onafhankelijkheid van deskundigen te waarborgen?

De onafhankelijkheid wordt gewaarborgd door een hoge mate van transparantie en de toepassing van restricties wanneer er sprake is van belangen die van invloed kunnen zijn op de onpartijdigheid.

[Het EMA-beleid inzake tegenstrijdige belangen](#) is opgezet om de betrokkenheid van leden, deskundigen en personeel met belangen die mogelijk strijdig zijn met het werk van het Agentschap, te beperken en tegelijkertijd de toegang van het EMA tot de best beschikbare deskundigheid te waarborgen.

Daarnaast moeten de leden van de comités, de werkgroepen, de wetenschappelijke adviesgroepen (en de deskundigen die deze bijeenkomsten bijwonen) en het personeel van het EMA zich houden aan de beginselen van de [gedragscode van het EMA](#).

Hoe doet het CHMP zijn definitieve aanbeveling?

De definitieve aanbeveling van het CHMP wordt bereikt door middel van een formele stemming. In het ideale geval zal het CHMP consensus bereiken en unaniem de goedkeuring of weigering van de handelsvergunning aanbevelen; deze consensus wordt in 90% van de gevallen bereikt. Wanneer een definitieve aanbeveling echter niet met consensus kan worden bereikt, zal de definitieve aanbeveling van het CHMP het meerderheidsstandpunt weergeven.

Welke informatie is toegankelijk voor het publiek tijdens de beoordeling van een nieuw geneesmiddel en nadat er een besluit is genomen?

Door middel van de publicatie van agenda's en notulen van bijeenkomsten, verslagen waarin wordt beschreven hoe het geneesmiddel werd beoordeeld en de resultaten van klinisch onderzoek die de ontwikkelaars van geneesmiddelen samen met hun aanvragen hebben ingediend, zorgt het EMA voor een hoge mate van transparantie over zijn beoordeling van geneesmiddelen.

De lijst van nieuwe geneesmiddelen die door het CHMP worden beoordeeld, is beschikbaar op de EMA-website en wordt elke maand [bijgewerkt](#).

Het EMA [publiceert](#) ook de agenda's en notulen van alle bijeenkomsten van zijn comités, die informatie bevatten over de fase waarin de beoordeling verkeert.



Wist u dat?

Sinds oktober 2018 heeft het EMA voor een 100-tal recent beoordeelde geneesmiddelen de resultaten gepubliceerd van klinisch onderzoek die ontwikkelaars van geneesmiddelen samen met hun aanvragen hebben ingediend. Deze resultaten zijn toegankelijk voor het publiek op de speciale [website](#) van het EMA over klinische gegevens.

Zodra een besluit is genomen over de verlening of weigering van een handelsvergunning, publiceert het EMA een uitgebreide serie documenten: het [Europees openbaar beoordelingsrapport](#) (EPAR). Dit omvat het beoordelingsrapport van het CHMP, waarin de beoordeelde gegevens uitgebreid worden beschreven en wordt uiteengezet waarom het CHMP heeft aanbevolen een handelsvergunning te verlenen of weigeren.

Voor aanvragen die na 1 januari 2015 zijn ontvangen, publiceert het EMA ook de resultaten van klinisch onderzoek die door ontwikkelaars van geneesmiddelen zijn ingediend ter ondersteuning van hun vergunningaanvragen. Voor oudere aanvragen kunnen de resultaten van klinisch onderzoek worden verkregen door middel van een [verzoek om toegang tot het document](#).

Gedetailleerde informatie over wat het EMA op welk moment publiceert over geneesmiddelen voor menselijk gebruik, vanaf de eerste fase van de ontwikkeling tot de eerste beoordeling en de wijzigingen na toelating, is te vinden in de [Guide to information on human medicines evaluated by EMA](#).

Kalender voor de beoordeling van een geneesmiddel

De beoordeling van een aanvraag voor een nieuw geneesmiddel duurt maximaal 210 "actieve" dagen. Deze actieve beoordelingstermijn is de tijd die deskundigen van het EMA besteden aan de beoordeling van het bewijs dat de aanvrager ter ondersteuning van een vergunningaanvraag heeft verstrekt. Deze termijn wordt een- of tweemaal onderbroken, namelijk wanneer de aanvrager de antwoorden op vragen van het CHMP opstelt. De maximale duur van een onderbreking (schorsingsperiode) is afhankelijk van de tijd die de aanvrager denkt nodig te hebben voor zijn reactie, maar deze moet wel worden goedgekeurd door het CHMP. De eerste schorsingsperiode duurt meestal drie tot zes maanden en de tweede één tot twee maanden. In totaal duurt de beoordeling van een nieuw geneesmiddel gewoonlijk ongeveer een jaar.



Wist u dat?

De beoordelingstermijn mag worden verkort van 210 dagen tot 150 dagen indien voor het geneesmiddel een [versnelde beoordeling](#) wordt toegestaan. Dit is mogelijk voor geneesmiddelen die van groot belang zijn voor de volksgezondheid, bv. wanneer een middel bedoeld is voor een aandoening waarvoor geen behandelingsoptie bestaat, en die het potentieel heeft om te voorzien in de onvervulde medische behoefte.

Eerste beoordeling en vragenlijst

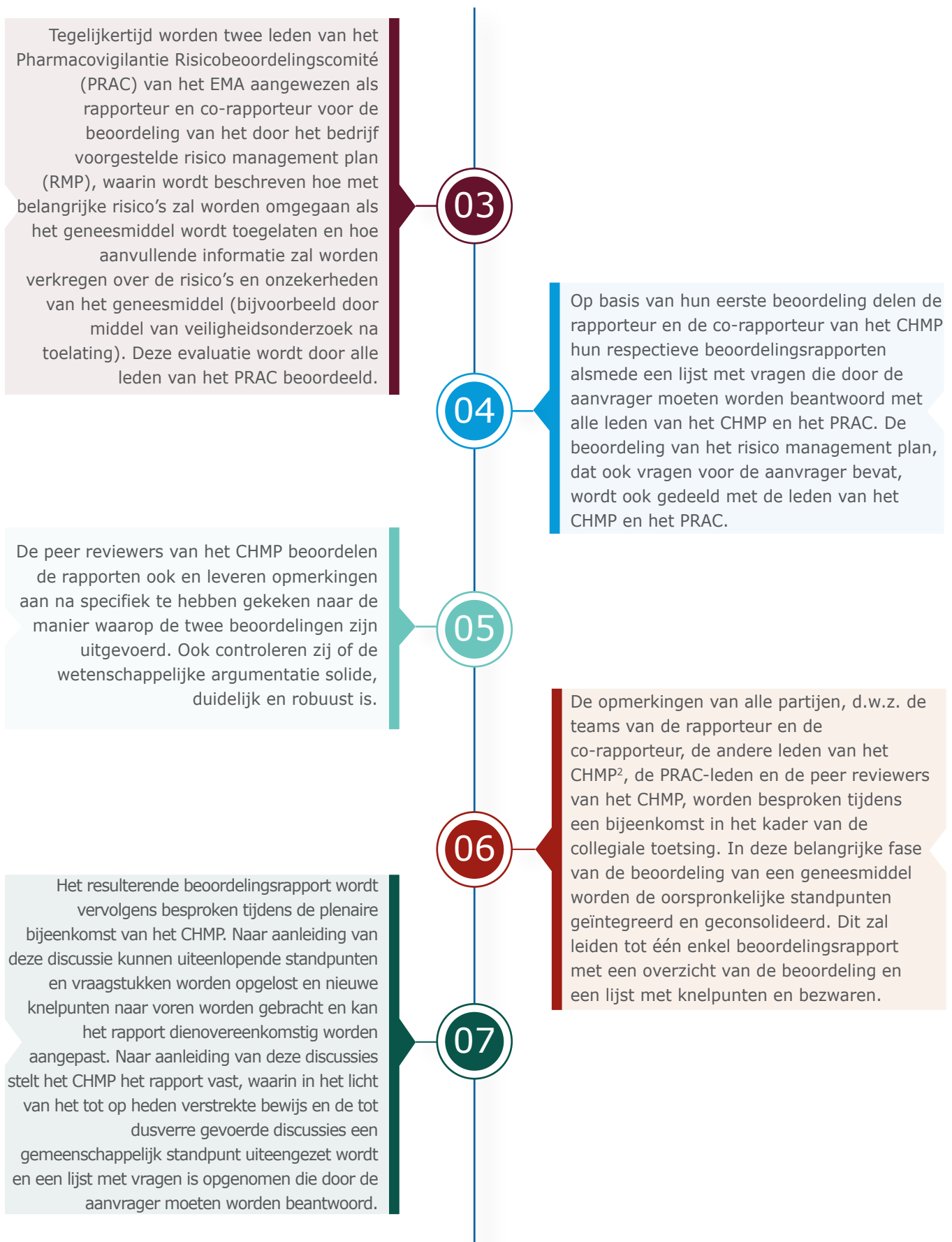
De teams van de rapporteur en de co-rapporteur van het CHMP¹ beoordelen het bewijs dat voor het geneesmiddel is verstrekt en stellen hun beoordelingsrapporten onafhankelijk van elkaar op. Ze wijzen hierbij op eventuele problemen of knelpunten waar de aanvrager aandacht aan dient te besteden.

01

02

In dit stadium kunnen de rapporteurs een aanbeveling doen voor een inspectie van de productielocatie van het geneesmiddel, van de locatie van een niet-klinisch of klinisch onderzoek of van de farmacovigilantie processen die onderdeel vormen van de aanvraag. Als het comité deze aanbeveling goedkeurt, zal de inspectie worden uitgevoerd door inspecteurs van de nationale bevoegde instanties in de EU.

¹ In het geval van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie worden de rapporteurs benoemd uit de leden van het Comité voor geavanceerde therapieën (CAT) van het EMA; elk van hen zal samenwerken met een CHMP-coördinator.



² Wanneer het geavanceerde therapieën betreft, worden de leden van het CAT er ook bij betrokken.

Deze eerste beoordeling duurt maximaal 120 dagen. De beoordeling wordt vervolgens onderbroken (eerste 'klok stop'), terwijl de aanvrager de antwoorden op de vragen van het CHMP opstelt en het risico management plan voor het geneesmiddel bijwerkt.



08

De rapporteur en de co-rapporteur beoordelen de informatie die de aanvrager in antwoord op de door het CHMP aangevoerde kwesties heeft toegezonden en nemen hun analyse van de antwoorden op in een bijgewerkt beoordelingsrapport.

Net als in de beginfase beoordelen en becommentariëren de CHMP-leden het bijgewerkte beoordelingsrapport.

09

10

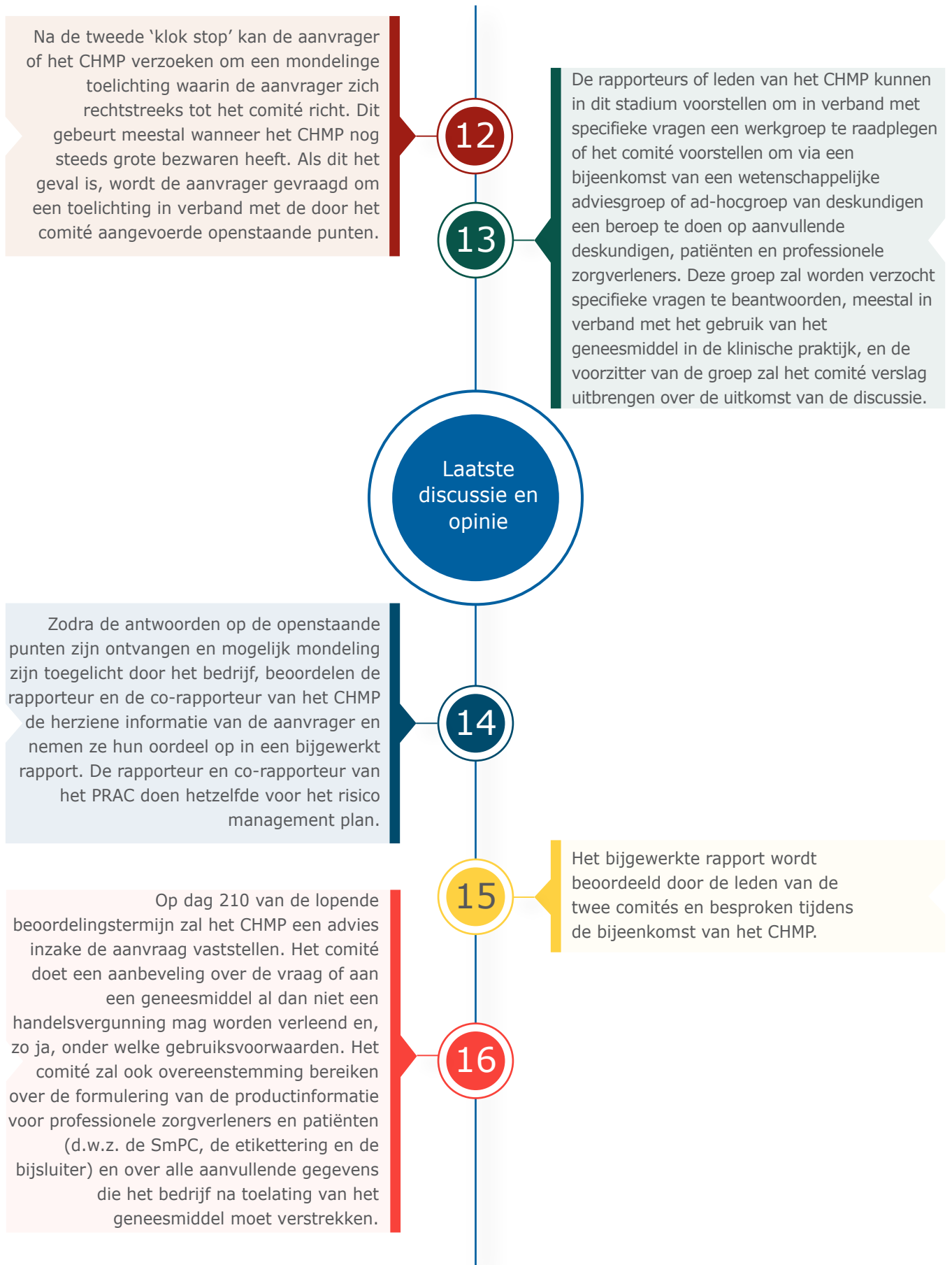
Het bijgewerkte beoordelingsrapport wordt ook door de leden van het PRAC geëvalueerd en van commentaar voorzien, en besproken tijdens een plenaire bijeenkomst van het PRAC. Het PRAC kan in dit stadium verzoeken dat het risico management plan studies naar bijwerkingen omvat, die na toelating moeten worden uitgevoerd.

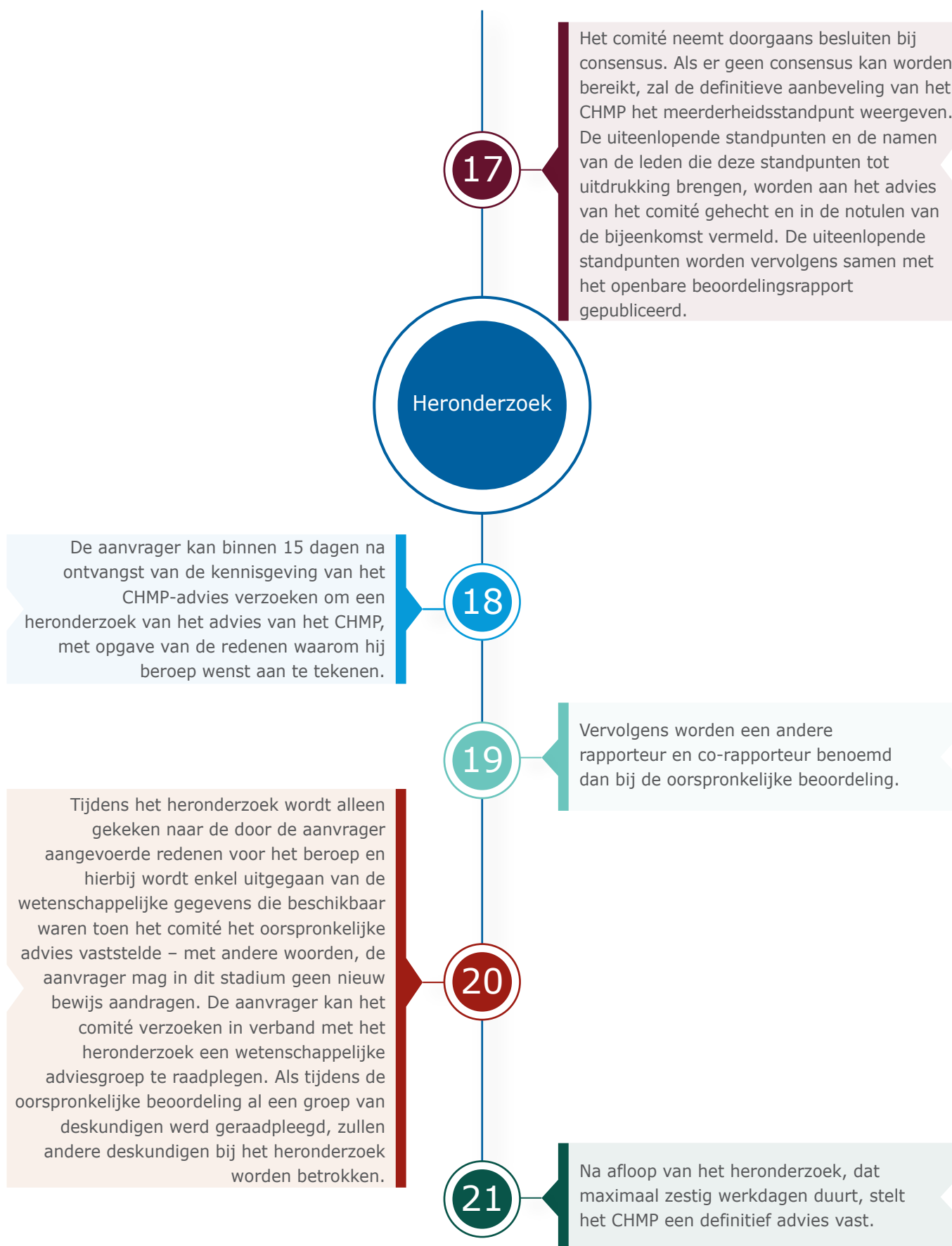
De opmerkingen van de leden van het CHMP en het PRAC worden geconsolideerd en opgenomen in een bijgewerkt beoordelingsrapport dat op dag 180 van de actieve beoordelingstermijn tijdens een plenaire bijeenkomst van het CHMP wordt besproken en vastgesteld. Dit rapport zal meestal een nieuwe lijst met vragen voor de aanvrager bevatten. Deze lijst wordt aangeduid als de lijst van openstaande kwesties.

11



Indien overeenstemming wordt bereikt over een lijst van openstaande kwesties, wordt de beoordeling opnieuw onderbroken (tweede 'klok stop'), terwijl de aanvrager zijn antwoorden opstelt.





04

Handelsvergunning



Wie verleent een handelsvergunning die in de hele EU geldig is?

Het EMA is een wetenschappelijk orgaan dat beschikt over de deskundigheid die nodig is om de voordelen en risico's van geneesmiddelen te beoordelen. Op grond van de EU-wetgeving is het EMA echter niet bevoegd om daadwerkelijk goedkeuring te verlenen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen in de verschillende EU-lidstaten. De rol van het EMA bestaat erin een aanbeveling te doen aan de Europese Commissie, die vervolgens een definitief juridisch bindend besluit neemt over de vraag of het geneesmiddel in de EU in de handel mag worden gebracht.

Dit besluit wordt binnen 67 dagen na ontvangst van de aanbeveling van het EMA gepubliceerd. De Commissie is dus de vergunningverlenende instantie voor alle centraal toegelaten producten.

De besluiten van de Commissie worden bekendgemaakt in het [communautair register](#) van geneesmiddelen voor gebruik door mensen.



Wist u dat?

Het EMA beoordeelt de meeste nieuwe, innoverende geneesmiddelen en deze worden door de Europese Commissie goedgekeurd om in de EU in de handel te worden gebracht, maar de meeste generieke middelen en geneesmiddelen die verkrijgbaar zijn zonder recept, worden in de EU op nationaal niveau beoordeeld en toegelaten. Daarnaast zijn veel oudere, nog verkrijgbare geneesmiddelen op nationaal niveau toegelaten omdat zij vóór de oprichting van het EMA in de handel werden gebracht. De meeste lidstaten hebben [registers van nationaal toegelaten geneesmiddelen](#).

05

Beschikbaarheid

Wie neemt besluiten over het beschikbaar zijn van geneesmiddelen voor patiënten?

Zodra een geneesmiddel een in de hele EU geldige handelsvergunning heeft gekregen, vinden op nationaal en regionaal niveau besluiten plaats over de prijsstelling en vergoeding. Aangezien deze keuzes moeten worden gemaakt in de context van het nationale gezondheidsstelsel van ieder land, speelt het EMA geen rol in de besluitvorming hierover. Het EMA werkt echter wel samen met nationale instanties, zoals gezondheidstechnologie instanties, om deze processen te vergemakkelijken.

Geneesmiddelen waarvoor de Europese Commissie een handelsvergunning heeft verleend, mogen in de hele EU in de handel worden gebracht. Het is echter aan het bedrijf dat vergunninghouder is om te beslissen in welke EU-landen het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

Voordat een geneesmiddel beschikbaar wordt gesteld voor patiënten in een bepaalde EU-lidstaat, worden in de context van het nationale gezondheidsstelsel van het land op nationaal en regionaal niveau besluiten genomen over prijsstelling en vergoeding.

Het EMA speelt geen rol in de besluitvorming inzake prijsstelling en vergoeding. Om deze processen te vergemakkelijken werkt het EMA echter wel samen met [instanties voor de evaluatie van gezondheidstechnologie \(EGT\)](#), die de relatieve werkzaamheid van het nieuwe geneesmiddel ten opzichte van bestaande geneesmiddelen beoordelen,

en met de betalers van de gezondheidszorg in de EU die kijken naar de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel, de gevolgen ervan voor de begrotingen voor gezondheidszorg en de ernst van de ziekte.

Het doel van deze samenwerking is voor ontwikkelaars manieren te vinden om tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel tegemoet te komen aan de gegevensbehoeften van de regelgevende instanties inzake geneesmiddelen en die van de EGT-instanties en de betalers van de gezondheidszorg in de EU, in plaats van na toelating nieuwe gegevens te moeten genereren. Als in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een geneesmiddel één reeks van gegevens kan worden gegenereerd om aan de behoeften van al deze groepen tegemoet te komen, zou dit besluiten over de prijsstelling en vergoeding op nationaal niveau sneller en eenvoudiger moeten maken. Om dit te bereiken bieden het EMA en het [Europees netwerk voor de evaluatie van gezondheidstechnologie \(EUnetHTA\)](#) ontwikkelaars van geneesmiddelen de mogelijkheid om [gelijktijdig en gecoördineerd advies](#) over hun ontwikkelingsplannen te ontvangen.

Patiëntenvertegenwoordigers worden stelselmatig bij dit overleg betrokken, zodat hun standpunten en ervaringen kunnen worden meegenomen in de besprekingen.



Wist u dat?

In 2018 werd bij de ontwikkeling van 27 geneesmiddelen op verzoek gelijktijdig advies door het EMA en de gezondheidstechnologie instanties verstrekt. Bij twee derde daarvan waren patiënten betrokken.



06

Bewaking van de veiligheid

Hoe wordt de veiligheid van een geneesmiddel gewaarborgd nadat het in de handel is gebracht?

Zodra een geneesmiddel is toegelaten voor gebruik in de EU, zien het EMA en de EU-lidstaten voortdurend toe op de veiligheid en nemen zij maatregelen als uit nieuwe informatie blijkt dat het geneesmiddel niet zo veilig en doeltreffend is als eerder werd gedacht.

De bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen omvat een aantal standaardhandelingen, variërend van beoordeling van de wijze waarop de risico's van een geneesmiddel worden beheerd en gecontroleerd zodra het is goedgekeurd; voortdurende bewaking van vermoedelijke bijwerkingen die door patiënten en professionele zorgverleners worden gemeld, in nieuwe klinische onderzoeken worden waargenomen of in wetenschappelijke publicaties worden gemeld; regelmatige beoordeling van door de vergunninghouder ingediende rapporten over de baten-risicoverhouding van een geneesmiddel in de praktijk; en beoordeling van de opzet en de resultaten van studies naar bijwerkingen na toelating die ten tijde van de goedkeuring vereist waren.

Ook kan het EMA op verzoek van een lidstaat of de Europese Commissie een onderzoek uitvoeren naar een geneesmiddel of een groep van geneesmiddelen. Men spreekt dan van EU-

verwijzingsprocedures; deze worden meestal in gang gezet naar aanleiding van bezorgdheid over de veiligheid van een geneesmiddel, de doeltreffendheid van risicobeperkende maatregelen of de baten-risicoverhouding van het middel.

Het EMA beschikt over een speciaal comité dat verantwoordelijk is voor de beoordeling van en het toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen, het Pharmacovigilantie Risicobeoordelingscomité (PRAC). Op deze manier kunnen het EMA en de EU-lidstaten zeer snel reageren wanneer er een probleem is vastgesteld en tijdig alle noodzakelijke maatregelen nemen om patiënten te beschermen, zoals het wijzigen van de informatie die beschikbaar is voor patiënten en professionele zorgverleners, beperking van het gebruik van een geneesmiddel of schorsing van de handelsvergunning voor een geneesmiddel.

Meer informatie over activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking is te vinden op de [website](#) van het EMA.

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

Van laboratorium naar patiënt: de weg van een door EMA beoordeeld geneesmiddel
EMA/103813/2018 Rev. 1

© European Medicines Agency, 2020.

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.