

Argument för och emot villkorat godkännande av nya läkemedel baserat på surrogatmått i vetenskapliga publikationer 2014-2024 - en kvalitativ analys samt statistik från Europeiska läkemedelsverket (EMA)

Arguments for and against conditional marketing
authorisation and accelerated approval of new drugs based
on surrogate end-points in the scientific literature
2014-2024 – a qualitative study and statistics from the
European Medical Agency (EMA)

■ Rolf Ahlzén¹, Lars Breimer¹, Sofia Karlsson², Louise Olsson¹

¹Camtö, ²Läkemedelscentrum Region Örebro län

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska Biblioteket, Örebro universitet

Selektion, granskning, sammanställning av argument: Rolf Ahlzén MD, PhD, Lars Breimer, MD, PhD.

Statistikkapitel: Sofia Karlsson, MD, Louise Olsson, MD, PhD.

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

We thank Master Student in Statistics at Örebro university Isabel Nogueira who helped with the statistical analyses of EMA data as part of her internship at Camtö in Q1, 2025.

Intern granskning:

Dorothea Lagrange, MD

Extern granskning:

Björn Ericsson, specialist i allmänmedicin och ordförande läkemedelskommittén i Gävleborg.

Externa granskare och författare av faktarutan bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Det slutgiltiga innehållet och utformningen av rapporten ansvarar dock enbart Camtö för. Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

För vidare kontakt och frågor: camto@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto> HTA-enheten Camtö Universitetssjukhuset Örebro 701 85

Örebro Mailadress: camto@regionorebrolan.se



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2025-09-24

Förkortningar

AA Accelerated approval, villkorat godkännande av läkemedel i USA (FDA)

CMA Conditional marketing authorization (EMA)

EFPIA European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EMA European Medicines Agency, Europeiska läkemedelsverket

FDA Food and Drug Administration, läkemedelsverket i USA

IIS Investigator Initiated Studies

Innehåll

Abstract.....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Medicinsk faktaruta - villkorat godkännande av läkemedel inom EU.....	7
Bakgrund.....	8
Metod	9
Resultat	10
Diskussion	14
Statistik från Europeiska läkemedelsverket om villkorat godkännande	16
Referenser	18
Bilagor	21

Abstract

Since 1992 for the FDA and 2006 for the EMA, certain drugs have received so-called conditional approval. These drugs are mainly used in oncology, but drugs for rare neurological diseases and infections are also included. The drugs are expected to be promising therapies for conditions with no well-established treatments available, and approval is granted based on surrogate endpoints rather than clinically important outcomes. Given that accelerated approval (AA) for FDA, and conditional marketing authorisation (CMA) for EMA represent exceptions to the standard rigorous regulatory framework, we aimed to identify the most common arguments, both in favour and against these pathways, as presented in the scientific literature.

MEDLINE, Embase, Web of Science, and Scopus were searched in March 2024 for relevant publications from 2014 onwards. Out of 146 records, 41 publications were included.

A desire to provide patients with serious diseases access to promising new therapies as quickly as possible has been identified as a primary argument in favor of accelerated approval. The main counterargument is that conditional approvals permit drugs with uncertain benefits to enter the market, posing risks of adverse effects, potential waste of resources, and difficulties in withdrawing such drugs if necessary. Several articles highlight the insufficient correlation between surrogate endpoints and clinically relevant outcomes, which could ultimately undermine trust in the drug approval system.

Populärvetenskaplig sammanfattning

För att ett läkemedel ska godkännas för försäljning genomgår det en prövningsperiod där effekten utvärderas. Sedan 1992 i USA (FDA) och 2006 i EU (EMA) har vissa läkemedel kunnat få ett villkorat godkännande, i väntan på det definitiva resultatet av prövningen. Det handlar främst om läkemedel mot cancer, ovanliga neurologiska sjukdomar och infektioner. För att få ett villkorat godkännande ska läkemedlet vara lovande och att det saknas en väl etablerad behandling för sjukdomen ifråga. Godkännande kan baseras på enbart laboratoriedata, så kallade surrogatmått som antas spegla viktiga kliniska utfallsmått. Det skiljer sig från de krav som ställs vid sedvanligt godkännande av läkemedel då företaget måste visa data på att överlevnaden blir bättre med läkemedlet.

Vi har sökt i databaser efter artiklar om villkorat godkännande under perioden 2014 – 2024. Relevanta studier har valts ut och argument för och emot den här typen av godkännanden av läkemedel har identifierats.

Det dominerande argumentet för villkorade godkännanden är en önskan att snabbt ge svårt sjuka tillgång till behandling. Argumenten emot handlar om att läkemedel med osäker effekt får försälas, risk för allvarliga biverkningar om läkemedel inte är tillräckligt väl undersökta, slöseri med samhällets resurser och svårigheter att återkalla godkännande av läkemedel som patienter vant sig vid, om det skulle visa sig nödvändigt. I flera artiklar uttrycks oro för att surrogatmått (godkännande på laboratoriedata) inte säkert överensstämmer med behandlingseffekter som är av betydelse för patienter. På sikt riskerar det att undergräva tilliten till systemen för godkännande av läkemedel.

Medicinsk faktaruta - villkorat godkännande av läkemedel inom EU

Sofia Karlsson, ST-läkare farmakologi, Läkemedelscentrum, Örebro

Det finns idag olika vägar fram till ett godkännande av ett nytt läkemedel beroende på om läkemedelsföretaget söker marknadsföringstillstånd (godkännande) i hela EU eller i enskilda medlemsländer. Det är dock samma gemensamma europeiska lagar som reglerar på vilka grunder ett godkännande om försäljning kan ges.

Tvärtemot vad många föreställer sig behöver ett nytt läkemedel principiellt inte vara bättre än tidigare godkända alternativ för att få tillstånd att marknadsföras. Företaget behöver dock i den sammanlagda bedömningen visa att nyttan (effekt) överväger riskerna (biverkningar). Grundprincipen i godkännandeprocessen är att effekt av läkemedel ska visas i väl utförda kontrollerade studier med utfallsmått som visar på verklig patientnytta, t ex överlevnad vid cancerläkemedel. Ekvivalensstudier får användas men de behöver av statistiska skäl vara avsevärt större än studier som ska visa superioritet.

Sedan 2006 finns inom EU möjlighet att få ett villkorat godkännande för läkemedel som behandlar ett allvarligt sjukdomstillstånd utan tillfredsställande behandlingsalternativ ("unmet medical need"). Vid ett villkorat godkännande har effekten endast visats i surrogatmarkörer som man antar korrelerar med de verkligt relevanta utfallen. Ett exempel är att cancerläkemedel kan få villkorat godkännande om de visats medföra minskad tumörstorlek eller förlängd tid till sjukdomsprogress. Studierna får vara och är vanligtvis enarmade dvs det krävs ingen jämförande kontrollgrupp. Läkemedlet kan då få ett så kallat "conditional marketing authorisation" (CMA). Villkoret för godkännande bygger på att företaget genomför studier för att på sikt bekräfta verklig patientnytta.

Ett villkorat marknadsföringstillstånd inom EU omprövas årligen. Det omvandlas till ett fullgott tillstånd när man anser att kriterierna för detta har uppnåtts. Så länge arbetet med de bekräftande studierna fortlöper brukar det villkorade godkännandet kvarstå. Det finns exempel på läkemedel på marknaden som godkändes villkorat redan 2014 och där godkännandet fortfarande inte har omvandlats till fullgott godkännande.

Fördelen med detta villkorade förfarande är att patienter potentiellt kan få tillgång till effektiva läkemedel flera år tidigare än om ett sedvanligt tillvägagångssätt skulle användas. Den mest uppenbara nackdelen är att patienter i värsta fall behandlas med verkningslösa preparat i årtal till stora kostnader för samhället och med risk för biverkningar som bara skulle tolereras om effekten var den förväntade.

Bakgrund

Läkemedel genomgår en rigorös prövning innan de godkänns för marknadsföring. Grundprincipen i den etablerade godkännandeprocessen är att läkemedlens effekt ska visas i studier med utfallsmått som påvisar verklig patientnytta, exempelvis längre överlevnad för cancerläkemedel. För lovande läkemedel där det finns starkt behövande patientgrupper kan denna utdragna process te sig orimligt lång.

År 1992 inrättades i USA ett snabbspår för lovande läkemedel för svårt sjuka individer. Bakgrunden var politiska påtryckningar under HIV-epidemin och förhoppningar knutna till de nya bromsmediciner som började tas fram. Patientgrupper var mycket aktiva i denna process.

FDA:s snabbspår kom att utvidgas 1996 och efter hand benämnas accelerated approval (AA), och är nu ett av flera sätt på vilka läkemedel kan bli godkända på ett mindre omfattande underlag än vad som tidigare var fallet. AA omfattar cancerläkemedel, vilket är den största gruppen, medel mot infektioner samt vissa neurologiska läkemedel.

Sedan 2006 finns det även inom EU möjlighet att få ett villkorat godkännande för läkemedel som behandlar ett allvarligt sjukdomstillstånd utan tillfredsställande behandlingsalternativ ("unmet medical need"). EMA (European Medicines Agency) har emellertid varit mer restriktiva med dessa godkännande än FDA.

Vid ett villkorat godkännande har effekten av läkemedlet endast visats med hjälp av surrogatmarkörer, vilka antas korrelera med de verkligt patientrelevanta utfallen. Till exempel kan ett cancerläkemedel godkännas villkorat om det visat på minskad tumörstorlek eller förlängd tid till sjukdomsprogress, även om det inte finns data som visar att det förlänger överlevnaden. Ett sådant läkemedlet kan dock beviljas ett CMA (conditional marketing authorization).

Villkoret för godkännande, både för CMA från EMA och AA från FDA, bygger på att företaget genomför ytterligare studier för att på sikt bekräfta att läkemedlet innebär verklig patientnytta. Ett villkorat marknadsföringstillstånd inom EU omprövas årligen och omvandlas till ett fullgott tillstånd när man anser att kriterierna för detta uppnåtts. Så länge arbetet med de bekräftande studierna pågår brukar det villkorade godkännandet kvarstå. Det finns exempel på läkemedel som fick villkorat godkännande redan 2014 men där detta fortfarande inte har omvandlats till ett fullständigt godkännande. I tillägg har både EMA och FDA ytterligare vägar, utöver AA och CMA, för ett påskyndat godkännande av läkemedel.

Denna rapport fokuserar på villkorat godkännande av läkemedel dvs att berörda myndigheter accepterar brist på data i gengäld mot att företag bedriver nödvändiga studier. Syftet är att ge en översikt över utvecklingen och omfattningen av villkorat godkännande av läkemedel genom att fokusera på de argument som använts för att försvara eller för att kritisera företeelsen.

Metod

Frågeställning

Vilka argument har använts i den vetenskapliga litteraturen för, respektive emot ett villkorat godkännande av läkemedel?

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2024-03-04 i Medline, Embase, Web of Science och Scopus från 2014 och framåt. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Inklusionskriterier

Alla typer av publikationer om villkorat godkännande av läkemedel. Endast publikationer på engelska.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare (RA, LB) oberoende av varandra och i två steg. Med relevans avses i hur hög grad artikeln fokuserar på rapportens frågeställning och fördjupar förståelsen. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning och inklusionskriterier. Eventuella oenigheter löstes i konsensus. Selektionsprocessen med slutgiltigt inkluderat antal studier redovisas i ett PRISMA-diagram.

Bedömning av risk för bias

De publikationer som inkluderats har inte granskats för risk för bias.

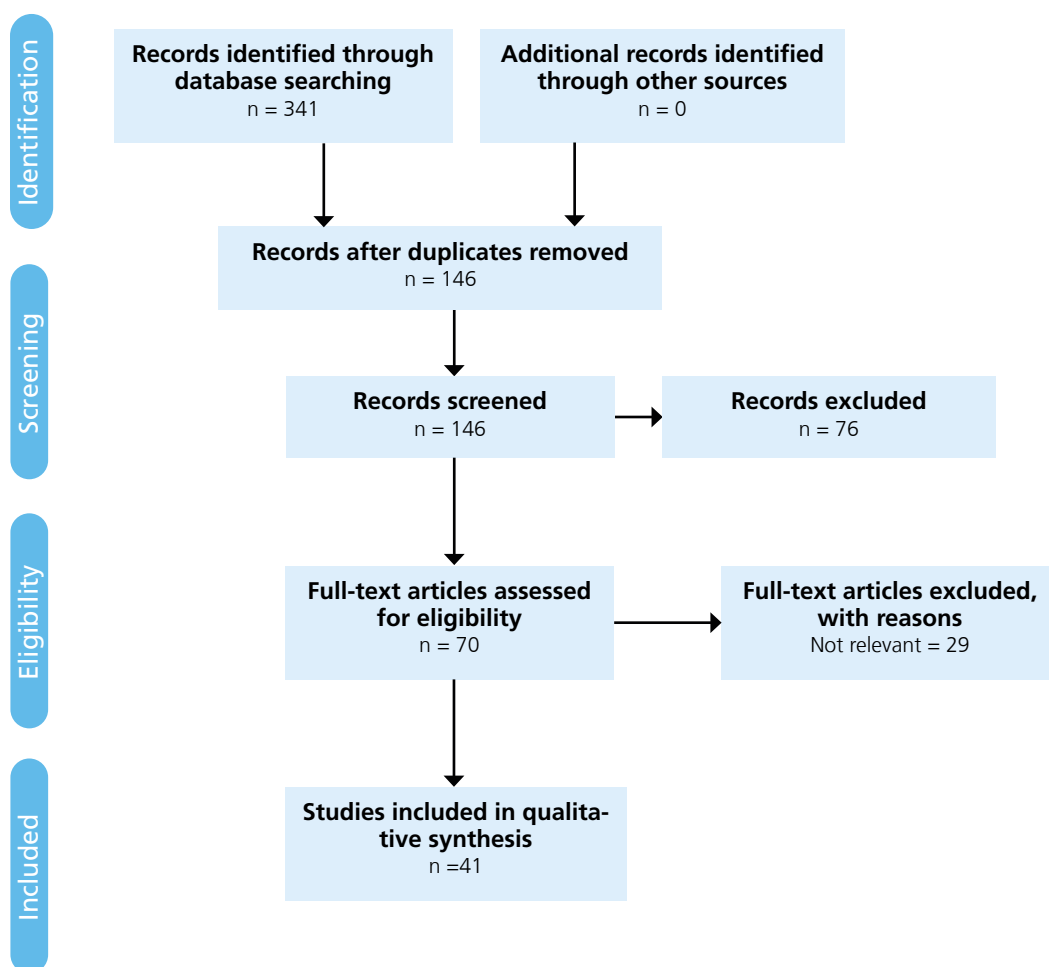
Analys

Kvalitativ analys har tillämpats i form av argumentationsanalys. De vanligast förekommande argumenten för och emot snabbspåren har identifierats och analyserats.

Resultat

Litteratursökningen gav 146 unika träffar varav 70 valdes ut och lästes i fulltext (Figure 1). På denna nivå exkluderades 29 publikationer (Bilaga 2) och 41 publikationer inkluderades [1-41].

I de inkluderade publikationerna identifierades argument för och emot villkorat godkännande av läkemedel. Argumenten redovisas var för sig nedan.



Figur 1 Study flow chart

Argument till stöd för villkorat godkännande av läkemedel

- Snabbare tillgång till läkemedel för svårt sjuka patienter
- Möjlighet till ökad vinst för läkemedelsbolagen som därmed får bättre råd att utveckla nya produkter

Den utdragna processen för sedvanligt godkännande av läkemedel kan innebära att patientgrupper med allvarliga sjukdomar tvingas vänta länge på en behandling som möjligen skulle kunnat lindra, eller i vissa fall bota, deras sjukdom. Eftersom "accelerated approval" kom att gälla läkemedel för mycket svåra, ofta dödliga sjukdomar, är det inte svårt att förstå otåligheten, gränsande till desperation, hos de som var nära berörda. Om de nya läkemedlen utmålades som mycket lovande, vilket rimligen ofta var fallet, tedde sig fördröjningen outhärdlig. Kritik mot myndigheterna kom både från patientorganisationer och företag, men även från engagerade läkare som önskade bättre behandlingsmöjligheter. Tillsammans bildade dessa tunga påtryckningsgrupper [4].

Det är just ordet *möjligen* som komplicerar bilden. Argumentets giltighet vilar på antagandet att läkemedlet verkligen har avsedd effekt, sam att det inte har oacceptabla biverkningar. Men rimlig kunskap om dessa två villkor, effekt och biverkningar, kräver just de utdragna studier som man vill komma ifrån.

En central del i motiveringen för de nya möjligheterna till snabbare godkännande är att läkemedelsstudier drar ut på tiden och att det finns en möjlighet att predicera effekt baserat på surrogatmått, utan att vänta på kliniska utfall. Utvecklingen av AA/CMA sedan dess har dock visat att skattning av effekt med surrogatmått inte blir lika pålitlig som med etablerade kliniska utfallsmått.

Det finns ytterligare ett argument för AA/CMA. De tillverkande företagen får snabbare inkomster vilket teoretiskt skulle kunna gynna utveckling av nya läkemedel. Vidare kan firmorna snabbare påbörja Investigator Initiated Studies, IIS, för att utforska om preparatet kan användas vid andra tillstånd, då dessa kräver att preparatet är godkänt för någon indikation. Sådana möjligheter skulle kunna ge ökade incitament till industrin att satsa stora pengar i projekt där framgången är osäker. Prissättningen på nya läkemedel sedan AA/CMA börjat tillämpas ger dock inte stöd för uppfattningen att den nya processen med villkorat godkännande haft en avkylande effekt på prisutvecklingen.

Införandet av villkorat godkännande har baserats på antaganden vars riktighet i princip är möjlig att empiriskt bedöma efter en viss tid (som exempelvis att surrogatmått i vissa fall med rimlig säkerhet kan predicera kliniskt relevant utfall). En stor del av de inkluderade artiklarna utgörs av sådana försök att utvärdera utfallet efter 20 - 30 år. Det är uppenbart att den etiska värderingen av AA/CMA i hög grad vilar på denna bedömning kring överensstämmelse mellan surrogat- och kliniskt relevanta utfallsmått.

Argument emot villkorligt godkännande (CMA/AA)

- Svaga grunder för godkännande
- Utdraget förlopp med stor osäkerhet
- Svårare med rekrytering till studier

Urvalet av artiklarna innehåller kritik mot FDA:s och EMA:s villkorade godkännanden på ett flertal punkter och det framstår som att kritiken har ökat de senaste åren.

I en korrespondens till Lancet anklagas FDA för att vara ”protracted and exceedingly rare” med tillbakadragande av godkännandet när de bekräftande studierna uteblir [22]. De påpekar att ändringar i lagstiftningen 2022 ger FDA kraftigt utökade möjligheter att ställa krav på läkemedelsbolagen vid AA.

Bloem et al [5] har undersökt de 30 cancerläkemedel som EMA godkände utifrån regler om CMA under perioden 2006 – 2020. De fann att andelen läkemedel där ett vetenskapligt råd konsulterades minskade med 55 % under denna period och konstaterade att den framtida processen för godkännande av läkemedel därmed måste följas noga.

Ballreich et al [3] påminner om att för 13% av de läkemedel som godkänns för användning genom AA saknas särskild information till förskrivaren om att de har ett villkorligt godkännande baserat på surrogatmått, trots att detta är ett krav från FDA:s sida. Motsvarande data för EMA saknas.

”Icke-validerade” surrogatmått (se även diskussionsdelen) för villkorat godkännande av EMA är, påstår Schuster Bruce et al, 2019 [38], ”in extensive use”. De menar att icke-validerade surrogatmått ställer extra höga krav på ”post-authorisation measures” för att bekräfta läkemedlets effektivitet och verkningsgrad. Det innebär att läkemedelsföretagen måste utföra de studier som uppställts som villkor för godkännandet samt att de regulatoriska verken måste se till att detta efterlevs.

I en artikel om EMA:s godkännanden 2006-2015 konstaterar Banzi et al [4] att ”.... any regulatory framework that allows the applicant to complete the evidence package after the marketing authorization can only work if the additional evidence is going to be generated reliably and in a reasonable time”. Författarna bestrider att så är fallet. CMA gör läkemedel tillgängliga för behandling under långa perioder vars effekter och risker är ofullständigt klarlagda, hävdar de.

Fördröjning av ”post-authorisation studies”, alltså studier för att komplettera evidens för att nå slutligt godkännande, diskuteras livligt. Hoekman et al (2016) [20] fann att inom EMA uppfyllde endast 50 % av de 21 villkorat godkända läkemedlen krav på ytterligare evidens inom given tidsram. Författarna hävdar också att det saknas insyn i hur de krav som ställs för villkorat godkännande uppfylls.

Innebörden i formuleringen ”serious diseases” och ”unmet medical needs” diskuteras av Liberti et al [28]. Vad som är en allvarlig sjukdom är givetvis en bedömningsfråga, och att ett behov ännu inte kunnat mötas kan innebära allt från att all läkemedelsbaserad terapi saknas, till att den terapi som finns inte

fungerar så bra som man skulle önska sig. Denna vaghet i formuleringarna kan vara svår att undvika, men kan möjligen vara en av orsakerna till att antalet läkemedel som godkänns via AA/CMA har ökat.

Diskussion

Som bakgrund till införandet av nya möjligheter för godkännande av läkemedel anges ofta det tryck som stora patientgrupper och även läkare utövade kring 1990 för att få bromsmediciner mot HIV tillgängliga för de många smittade. Godkännandet av bromsmedicinerna visade sig senare vara framgångsrikt, såtillvida att medicinerna faktiskt hade god effekt. Detta kan ha bidragit till att stärka kraven på snabbare vägar för godkännande av nya läkemedel.

I diskussionen kring snabbspår för nya läkemedel används ofta begreppet ”surrogatmått”, och inte sällan ”icke-validerade surrogatmått”. Surrogatmått antas, med olika grad av sannolikhet, korrelera med kliniskt relevanta mått. Validerade surrogatutfallsmått är mätbara markörer som har visat sig förutsäga en klinisk fördel på ett tillförlitligt sätt. Dessa kan användas i läkemedelsutveckling för att påskynda godkännandeprocessen och omfattar t ex HbA1c vid diabetes, LDL-kolesterol vid hjärt-kärlsjukdom och blodtryck vid risk för stroke och hjärtinfarkt.

EMA publicerar inte någon heltäckande, definitiv lista över validerade surrogat-endpoints, till skillnad från FDA [42]. EMA tillhandahåller dock vägledning och bedömningar om användningen av surrogatutfallsmått vid läkemedelsutveckling, inklusive de som har godkänts för marknadsföringstillstånd. Dessa bedömningar förekommer ofta i vetenskapliga rådgivningsdokument, kvalifikationsutlåtanden och andra publikationer relaterade till specifika läkemedelsutvecklingsprogram.

Det är därför svårt att klargöra exakt vad begreppet validering innebär i detta sammanhang. Det förefaller innebära att man finner det sannolikt att surrogatmålet predicerar ett kliniskt viktigt utfall och att det kan finnas olika nivåer av validering i denna mening, dvs olika ”bra” surrogatmått. I de selekterade artiklarna har vi inte funnit någon diskussion om detta. På andra håll pågår dock en debatt om värdet av olika surrogatmått, särskilt för cancerläkemedel.

Kritiska synpunkter är vanligt förekommande i det urval av artiklar som denna rapport baseras på. Intrycket är att kritiken växt över tid. Flera författare åberopar explicit etiska principer och resonemang i sin analys av villkorade godkännanden av läkemedel. Den ståndpunkt som ofta framförs är att även om det finns en möjlighet att patientgrupper kan gynnas av att nya, bättre läkemedel snabbare kommer i bruk, kan detta inte motivera de risker som kan finnas och den potentiellt skadliga inverkan av ett godkännande på begränsat underlag kan ha på en rättvis prioritering av läkemedel. Sjukvården behöver också stödja EMA vid ett eventuellt beslut att dra tillbaka ett godkännande på grund av att kompletterande studier inte har genomförts.

Samtidigt har prissättningen på nya preparat ifrågasatts, men det bör betonas att prissättning inte ingår i FDA/EMA:s uppdrag. Redan för drygt tio år sen kom dock tung kritik från branschanalytiker och forskare om att prissättningen var orimlig. Starka intressen är inblandade, både från professioner, industri och patientorganisationer. I sista hand bör givetvis AA och CMA värderas mot bakgrund av de grundläggande etiska principer på vilka all medicinsk verksamhet vilar, och som finns kodifierade i lagar, riktlinjer och etiska koder. Sandman och Liliemark (2017) understryker detta. Det finns en stark efter-

frågan från patienter på snabba godkännanden och som ovan beskrivits gynnar sådana även företagen som tillverkar läkemedlen: "Even if understandable, going from evidence based medicine to hope-based medicine risks having a definitive ethical cost, at some point not balanced by potential ethical gains." Att använda läkemedel med svag evidens medför inte bara ökad risk för biverkningar utan också att andra patienter trängs undan från behandlingar som skulle förbättra deras situation. Detta är ett prioriteringsetiskt argument som i vårt material ses förvånansvärt sällan.

Andra författare försöker finna kriterier som skulle lotsa de villkorade godkännandena förbi de etiska blindskären. Andreoletti och Blasimme (2023) föreslår sex kriterier för att de villkorade godkännandena ska möta den "etiska måttstocken" [2]. Bland dessa finns transparens och opartiskhet. De föreslår konkreta åtgärder för att ta steg i denna riktning, såsom en synlig deklaration att ett läkemedel är under villkorat godkännande. För att främja opartiskhet bör kraven på ledamöter i "advisory committees" ytterligare skärpas så att risken för jäv minimeras. Ytterligare rekommenderas strängare reglering av vilka surrogatmått som accepteras. Författarna ansåg för övrigt också att det borde bli hårdare villkor för reguljärt godkännande.

År 2022 gavs FDA legala verktyg att skärpa kontrollen vid villkorade godkännanden. FDA kan nu kräva att bekräftande studier initieras innan AA ges, och att företagen två gånger årligen rapporterar hur studierna går. Men, hävdar Hwang et al (2022) [22], FDA borde kräva en årlig översikt av balansen risk/benefit för AA, vilket EMA gör. De rekommenderar också skärpta krav på studiepopulationen i "post-approval studies".

Ännu längre går Diu [16] som utöver förslag liknande de som beskrivits ovan analyserar möjligheten att, som en sista åtgärd om inte andra vägar varit framgångsrika, öppna för att "concerned scientists" kan ifrågasätta de villkorade godkännandena i domstol, men detta går emot principen att det är FDA och EMA som fattar beslut och har ansvaret. Stephanie Diu är jurist och hon reagerade när aducanumab (första läkemedel baserat på antikroppar mot Alzheimer) godkändes av FDA. Hennes tes är att sedan AA infördes för att få fram behandlingar mot HIV/AIDS har det varit en gradvis erosion och urholkning av nivån på vetenskaplig grund för acceptabel balans mellan risk och nytta, och att aducanumab var ett bottenapp i detta avseende. Aducanumab godkändes inte av EMA och har dragits tillbaka av företaget i USA.

Det finns även andra risker med godkännande innan verklig patientnytta kunnat påvisas: exempelvis kan det vara problematiskt att rekrytera studiepatienter till den bekräftande studien, där patienten faktiskt riskerar att randomiseras bort från ett villkorat godkänt läkemedel. Vi ska ha i åtanke att villkorade godkännanden ges just vid allvarliga sjukdomstillstånd utan tillfredställande behandlingsalternativ. Vad är incitamentet för patienten med detta allvarliga sjukdomstillstånd att ingå i en studie när preparatet redan finns på marknaden?

Statistik från Europeiska läkemedelsverket om villkorat godkännande

Uppgifter om läkemedel som fått villkorat godkännande vid Europeiska läkemedelsmyndighetens inhämtades från [EMA:s hemsida](#) och kontrollerades manuellt mot [EU-kommissionens register för läkemedel](#). Totalt identifierades 95 läkemedel vilka följdes fram till reguljärt godkännande, till återkallelse eller censorerades 14 januari 2025 (Se bilaga 3).

Under 2006 – 2015 fick 26 läkemedel ett villkorat godkännande och under 2016 - 2024 fick 69 läkemedel villkorat godkännande, dvs en ökning med 165 % under den senare perioden. Indikationerna var cancer i 46 (48 %) fall, infektioner 15 (16 %) (inklusive 7 för covid-19), haematologi 12 (13 %), and “diverse” i 22 (23 %) fall (t ex neurologi, vacciner).

Sammanlagt omvandlades det villkorade godkännandet till ett reguljärt godkännande för 48 (51 %) läkemedel och 9 (9 %) läkemedel fick sitt villkorade godkännande tillbakadraget. Totalt fattades således ett definitivt beslut för 57/95 (60%) läkemedel och i 38 (40 %) fall censorerades de (dvs räknades med fram till 14 januari 2025).

Av de 57 läkemedel som fått ett definitivt beslut hade 19 (33 %) fått ett beslut inom två år (730 dagar) och 42 (74 %) läkemedel hade fått ett slutgiltigt beslut inom fem år (1825 dagar). För 15/57 (26 %) läkemedel tog det mer än fem år innan ett beslut var fattat.

För samtliga 95 läkemedel hade ett definitivt beslut fattats för 19 (20%) inom två år (730 dagar) och för 42 (44%) inom fem år (1825 dagar). För 15 (16 %) läkemedel tog det längre än fem år att få ett slutgiltigt beslut (Figure 1).

Mediantid till ett slutgiltigt beslut var 1 006 (range 305-3 937; IQR 700-1 474) dagar för cancerläkemedel, 674 (range 392-3 914; IQR 638-1 142) dagar för läkemedel mot infektioner, 1 078 (range 145-3 499; IQR 606-2 019) dagar för läkemedel inom hematologi samt 1 596 (range 117-3 820; IQR 504-2 454) dagar för gruppen med diverse läkemedel (log rank $X^2=7,7$; $p=0,052$) (Figure 1).

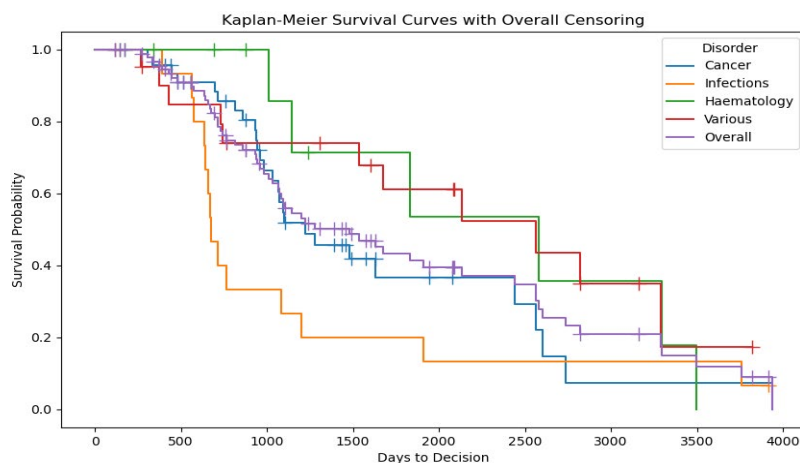


Figure 1 Kaplan-Meier curves for drugs granted CMA (n=95) showing days until a final decision (n=57) or censored (n=38), overall (in purple), and per type of drug.

Mediantid fram till konvertering till ett reguljärt godkännande för 48 läkemedel var 1 013 (range 305-3 937; IQR 672-1 966) dagar och till återkallelse 1 030 (range 265-2 818; IQR 982-1 147) dagar för 9 läkemedel. 38 läkemedel väntade kvarvarande på beslut i januari 2025 efter median 916 (range 117-3 914, IQR 480-1 596) dagar.

Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i tid fram till ett definitivt beslut mellan de två perioderna 2007-2015 (n=26) *vs* 2016-2024 (n=69) (log rank 1,5; p=0,2) (Figure 2).

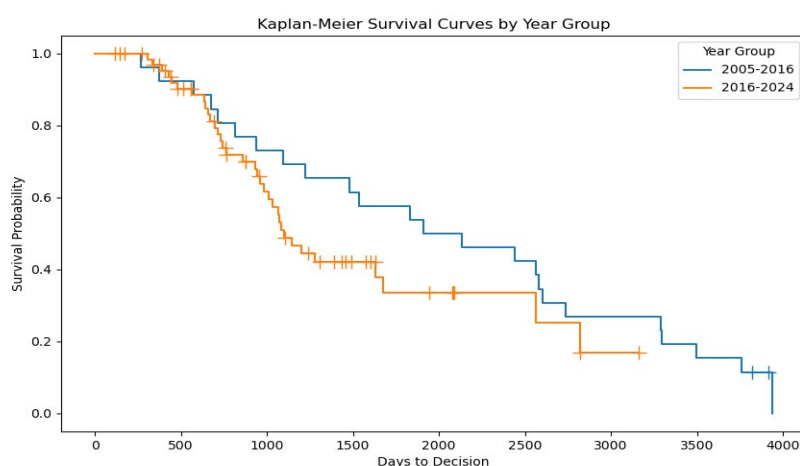


Figure 2 Kaplan-Meier curves for drugs granted CMA by EMA (n=95) per time period 2005-2015 (n=26) and 2016-2024 (n=69).

Sammanfattningsvis, även om de flesta läkemedel med villkorat godkännande till sist omvandlas till ett reguljärt godkännande, ter sig tidsförloppet för patienter, förskrivande läkare och betalande part mycket utdraget. För de läkemedel där man fattat ett definitivt beslut (reguljärt godkännande eller återkallelse av det villkorade godkännandet) tog det mer än fem år för var fjärde läkemedel.

Sammanfattande diskussion

Vi har funnit att systemet med villkorliga godkännanden av läkemedel på många håll ifrågasätts. Vi har också kunnat notera en skärpning av attityden framför allt från FDA:s sida. Vi kan konstatera att trycket är starkt för godkännande av nya, lovande preparat. Det är inte nu, som för 30 – 40 år sedan, enbart enstaka lovande läkemedel som knackar på för godkännande, utan ett större antal med uppbackning av alltmer välorganiserade patientorganisationer och läkemedelsbolag.

Det är av yttersta vikt för tilltron till sjukvården att systemen för godkännande av läkemedel är tillförlitliga och väl beprövade. Mot bakgrund av detta måste de olika vägar på vilka läkemedel kan godkännas fortlöpande granskas. Det är därför viktigt att kunskap om hur godkännandeprocessen av läkemedel går till är väl spridd.

Referenser

1. FDA Aims to Broaden Access to New Therapies. *Cancer discovery* 2023; 13: OF3. doi:<https://10.1158/2159-8290.CD-NB2023-0058>
2. Andreoletti M, Blasimme A. Accelerated drug approval: Meeting the ethical yardstick. *Bioethics* 2023; 37: 647-55. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/bioe.13191>
3. Ballreich J, Socal M, Bennett CL, Xuan A, Trujillo A, Anderson G. Accelerated approval drug labels often lack information for clinical decision-making. *Pharmacotherapy* 2023; 43: 300-4. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/phar.2789>
4. Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *European journal of internal medicine* 2015; 26: 572-84. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.008>
5. Bloem LT, Schelhaas J, Lopez-Anglada L, Herberts C, van Hennik PB, Tenhunen O. European Conditional Marketing Authorization in a Rapidly Evolving Treatment Landscape: A Comprehensive Study of Anticancer Medicinal Products in 2006-2020. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2023; 114: 148-60. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/cpt.2906>
6. Braillon A, Lexchin J. Innovation and off-label use, the French case and more. *BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY* 2019; 85: 2446-7. doi:<https://doi:10.1111/bcp.13993>
7. Breckenridge A, Liberti L. Accelerated approval of medicines: fit for purpose? *Nature reviews Drug discovery* 2018; 17: 379-80. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.245>
8. Bruce CS, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P. The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018. *PLOS MEDICINE* 2019; 16. doi:<https://10.1371/journal.pmed.1002873>
9. Chary KV, Pandian K. Accelerated approval of drugs: ethics versus efficacy. *Indian journal of medical ethics* 2017; 2: 244-7. doi:<https://dx.doi.org/10.20529/IJME.2017.062>
10. Cipriani A, Ioannidis JPA, Rothwell PM, Glasziou P, Li TJ, Hernandez AF, et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *LANCET* 2020; 395: 998-1010. doi:[https://10.1016/S0140-6736\(19\)33177-0](https://10.1016/S0140-6736(19)33177-0)
11. Coerver K, Yu MM, D'Abreu A, Wasserman M, Nair KV. Practical Considerations in the Administration of Aducanumab for the Neurologist. *Neurology Clinical practice* 2022; 12: 169-75. doi:<https://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001144>
12. Cox EM, Edmund AV, Kratz E, Lockwood SH, Shankar A. Regulatory Affairs 101: Introduction to Expedited Regulatory Pathways. *CTS-CLINICAL AND TRANSLATIONAL SCIENCE* 2020; 13: 451-61. doi:<https://10.1111/cts.12745>
13. Cramer A, Sorup FKH, Christensen HR, Petersen TS, Karstoft K. Withdrawn accelerated approvals for cancer indications in the USA: what is the marketing authorisation status in the EU? *The Lancet Oncology* 2023; 24: e385-e94. doi:[https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00357-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00357-1)
14. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020; 323: 164-76. doi:<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.20288>
15. Dhruva SS, Darrow JJ, Kesselheim AS, Redberg RF. Strategies to Manage Drugs and Devices Approved Based on Limited Evidence: Results of a Modified Delphi Panel. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*

- 2022; 111: 1307-14. doi:<https://10.1002/cpt.2583>
16. Diu S. SLOWING DOWN ACCELERATED APPROVAL: EXAMINING THE ROLE OF INDUSTRY INFLUENCE, PATIENT ADVOCACY ORGANIZATIONS, AND POLITICAL PRESSURE ON FDA DRUG APPROVAL. FORDHAM LAW REVIEW 2022; 90: 2303-45. doi:<https://ir.lawnet.fordham.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=5932&context=flr>
 17. Fleck LM. Alzheimer's and Aducanumab: Unjust Profits and False Hopes. The Hastings Center report 2021; 51: 9-11. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/hast.1264>
 18. Gould AL, Campbell RK, Loewy JW, Beckman RA, Dey J, Schiel A, et al. A framework for assessing the impact of accelerated approval. PloS one 2022; 17: e0265712. doi:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0265712>
 19. Grossmann N, Robausch M, Rosian K, Wild C, Simon J. Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2019; 110: 1-7. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.026>
 20. Hoekman J, Klammer TT, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, De Bruin ML. Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU. British journal of clinical pharmacology 2016; 82: 213-26. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/bcp.12940>
 21. Hug K. How proven is a 'proven intervention'? Ethics of placebo controls in light of conditional approval programs. Regenerative medicine 2023; 18: 561-72. doi:<https://dx.doi.org/10.2217/rme-2022-0021>
 22. Hwang TJ, Trinh QD, Tibau A, Vokinger KN. Reforms to accelerated approval of new medicines: long overdue. The Lancet 2022; 400: 357-8. doi:[https://10.1016/S0140-6736\(22\)01276-4](https://10.1016/S0140-6736(22)01276-4)
 23. Kaltenboeck A, Mehlman A, Pearson SD. Potential policy reforms to strengthen the accelerated approval pathway. Journal of Comparative Effectiveness Research 2021; 10: 1177-86. doi:<https://10.2217/cer-2021-0184>
 24. Kesselheim AS, Darrow JJ, Kullendorff M, Brown BL, Mitra-Majumdar M, Lee CC, et al. An Overview Of Vaccine Development, Approval, And Regulation, With Implications For COVID-19. Health affairs (Project Hope) 2021; 40: 25-32. doi:<https://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2020.01620>
 25. Largent EA, Peterson A, Karlawish J, Lynch HF. Aspiring to Reasonableness in Accelerated Approval: Anticipating and Avoiding the Next Aducanumab. Drugs & aging 2022; 39: 389-400. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s40266-022-00949-8>
 26. Law MR. The characteristics and fulfillment of conditional prescription drug approvals in Canada. Health Policy 2014; 116: 154-61. doi:<https://10.1016/j.healthpol.2014.03.003>
 27. Lee T-L, Lysaght T. Conditional Approvals for Autologous Stem Cell-Based Interventions: Conflicting norms and institutional legitimacy. Perspectives in biology and medicine 2018; 61: 59-75. doi:<https://dx.doi.org/10.1353/pbm.2018.0027>
 28. Liberti L, Bujar M, Breckenridge A, Hoekman J, McAuslane N, Stolk P, et al. FDA facilitated regulatory pathways: Visualizing their characteristics, development, and authorization timelines. Frontiers in Pharmacology 2017; 8. doi:<https://10.3389/fphar.2017.00161>
 29. Lipska I, Hoekman J, McAuslane N, Leufkens HGM, Hovels AM. Does conditional approval for new oncology drugs in Europe lead to differences in health technology assessment decisions? Clinical pharmacology and therapeutics 2015; 98: 489-91. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/cpt.198>

30. Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, Crisafulli S, Cutroneo PM, Fantini MP, et al. COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety. *Drug safety* 2021; 44: 1247-69. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s40264-021-01131-6>
31. Manellari S, Musazzi UM, Rocco P, Minghetti P. Marketing authorisations for unmet medical needs: A critical appraisal of regulatory pathways in the European Union. *International journal of pharmaceutics* 2023; 642: 123193. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123193>
32. Martinalbo J, Bowen D, Camarero J, Chapelin M, Demolis P, Foggi P, et al. Early market access of cancer drugs in the EU. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27: 96-105. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv506>
33. Michaeli DT, Mills M, Michaeli T, Miracolo A, Kanavos P. Initial and supplementary indication approval of new targeted cancer drugs by the FDA, EMA, Health Canada, and TGA. *Investigational New Drugs* 2022; 40: 798-809. doi:<https://10.1007/s10637-022-01227-5>
34. Norton ME. Confirmatory Trial for Drug to Prevent Preterm Birth Finds No Benefit, So Why Is it Still Prescribed? *OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY* 2020; 75: 523-5. doi:<https://10.1001/jama.2020.1486>
35. Pace J, Kerridge I, Pearson S, Lipworth W. Physicians' attitudes towards accelerated access to medicines. *Health economics, policy, and law* 2021; 16: 154-69. doi:<https://dx.doi.org/10.1017/S1744133119000288>
36. Pignatti F, Pean E. Regulatory and Evidence Requirements and the Changing Landscape in Regulation for Marketing Authorisation. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer* 2019; 213: 169-87. doi:https://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-01207-6_11
37. Ross Daval CJ, Sarpatwari A, Kesselheim AS. Unwanted Advice? Frequency, Characteristics, And Outcomes Of Negative Advisory Committee Votes For FDA-Approved Drugs. *Health Affairs* 2022; 41: 713-21. doi:<https://10.1377/hlthaff.2021.01927>
38. Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P. The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018. *PLoS medicine* 2019; 16: e1002873. doi:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002873>
39. Sweet KL, Cortes JE, Apperley JF, Mann M, Mauro MJ, Oehler VG, et al. Project Confirm: Accelerated Drug Approvals for Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2023; 29: 2179-83. doi:<https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2628>
40. Verweij J, Hendriks HR, Zwierzina H. Innovation in oncology clinical trial design. *Cancer treatment reviews* 2019; 74: 15-20. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.001>
41. Woolacott N, Corbett M, Jones-Diette J, Hodgson R. Methodological challenges for the evaluation of clinical effectiveness in the context of accelerated regulatory approval: an overview. *Journal of clinical epidemiology* 2017; 90: 108-18. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.07.002>
42. Food and Drug Administration. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure 2024 [updated December 17, 2024; cited 2025 Aug, 13]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.

Bilaga 1 Sökmallar

Medline 240304

Searches		Results
1	((accelerat* or conditional) adj2 approv*).ab,kf,ti.	1590
2	Drug Approval/ or Investigational New Drug Application/	17276
3	(accelerated or conditional or "fast track").ab,kf,ti.	223254
4	2 and 3	702
5	1 or 4	1800
6	((risk* adj4 benefit*) or ethic* or "difficult act of balance" or "weighing the burden").ab,kf,ti.	239323
7	5 and 6	111
8	limit 7 to (english language and yr="2014 -Current")	89

Embase 240304

Searches		Results
1	((accelerated OR conditional) NEAR/2 approval):ti,ab,kw	2,277
2	'drug approval'/exp	51,390
3	'accelerated':ti,ab,kw OR 'conditional':ti,ab,kw OR 'fast track':ti,ab,kw	287,436
4	#2 AND #3	1,338
5	#1 OR #4	2,898
6	((risk* NEAR/4 benefit*):ti,ab,kw) OR ethic*:ti,ab,kw OR 'difficult act of balance':ti,ab,kw OR 'weighing the burden':ti,ab,kw	349,903
7	#5 AND #6	173
8	#5 AND #6 AND [english]/lim AND [2014-2024]/py	137
9	#8 NOT 'conference abstract'/it	92

Web of Science 240304

Searches		Results
1	TS=("fast track" and "drug approv*")	34
2	TS=((accelerated NEAR/1 approv*) or (conditional* NEAR/1 approv*))	1,699
3	#1 or #2	1,713
4	TS=(ethic* or (risk* NEAR/4 benefit*) or "difficult act of balance" or "weighing the burden")	367,453
5	#3 and #4	102
6	#3 AND #4 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 (Publication Years) and English (Languages)	82

Scopus 240304

Searches		Results
1	(TITLE-ABS-KEY ("fast track") AND TITLE-ABS-KEY ("drug approval"))	201
2	(TITLE-ABS-KEY ("accelerated approv*" OR "conditional* approv*" OR "accelerated drug approv*" OR "conditional* drug approv*")	1,801
3	1 OR 2	2,031
4	TITLE-ABS-KEY (ethic* OR "risk* benefit*" OR ethic* OR "difficult act of balance" OR "weighing the burden")	639,072
4	3 AND 4	116
5	PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "english")	78

Bilaga 2 Exkluderade publikationer (n=29)

2023	1	Bishnoi M, Sonker A. Emergency use authorization of medicines: History and ethical dilemma. <i>Perspectives in clinical research</i> 2023; 14: 49-55.
	2	Bloem LT, Schelhaas J, Lopez-Anglada L, Herberts C, van Hennik PB, Tenhunen O. European Conditional Marketing Authorization in a Rapidly Evolving Treatment Landscape: A Comprehensive Study of Anticancer Medicinal Products in 2006-2020. <i>Clinical pharmacology and therapeutics</i> 2023; 114: 148-60.
	3	Hotaki LT, Shrestha A, Bennett MP, Valdes IL, Lee SH, Wang Y, et al. Comparative Expedited Regulatory Programs of U.S Food & Drug Administration and Project Orbis Partners. <i>Therapeutic innovation & regulatory science</i> 2023; 57: 875-85.
	4	McPhail M, Zhang H, Bhimani Z, Bubela T. Lessons from Canada's notice of compliance with conditions policy for the life-cycle regulation of drugs. <i>JOURNAL OF LAW AND THE BIOSCIENCES</i> 2023; 10.
	5	Neumann PJ, Crummer E, Chambers JD, Tunis SR. Improving Food and Drug Administration Centers for Medicare and Medicaid Services Coordination for Drugs Granted Accelerated Approval. <i>The Milbank quarterly</i> 2023; 101: 1047-75.
	6	Xie J, Li J, Liu Y, Wang H, Wang Y, Yang Y, et al. Comparison of Novel oncology drugs that received dual approval from the US accelerated approval and EU conditional marketing authorisation pathways, 2006-2021: a cross-sectional study. <i>BMJ open</i> 2023; 13: e069132.
2021	7	Iasonos A, O'Quigley J. Randomised Phase 1 clinical trials in oncology. <i>British journal of cancer</i> 2021; 125: 920-6.
	8	Li J, Wang H, Hua Y, Liu Y, Chen Y, Jiang R, et al. Progress and Challenges of the New Conditional Approval Process in China: A Pooled Analysis From 2018 to 2021. <i>Clinical therapeutics</i> 2023; 45: 1111-8.
	9	Ravinetto R. Problematic Covid-19 vaccine trials in times of vaccine nationalism. <i>Indian Journal of Medical Ethics</i> 2021; 6: 92-5.
2020	10	Arora S, Balasubramaniam S, Zhang W, Zhang L, Sridhara R, Spillman D, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> 2020; 26: 5062-7.
	11	Darrow JJ, Beall RF. Commentary: Expedited Regulatory Review of Low-Value Drugs. <i>Health-care policy = Politiques de sante</i> 2020; 15: 35-40. doi:
	12	Kim J, Nair A, Keegan P, Beaver JA, Kluetz PG, Pazdur R, et al. Evaluation of Serious Postmarket Safety Signals Within 2 Years of FDA Approval for New Cancer Drugs. <i>The oncologist</i> 2020; 25: 348-54.
	13	Salcher-Konrad M, Naci H, Davis C. Approval of Cancer Drugs With Uncertain Therapeutic Value: A Comparison of Regulatory Decisions in Europe and the United States. <i>The Milbank quarterly</i> 2020; 98: 1219-56.
2019	14	Van Norman GA. "Warp Speed" Operations in the COVID-19 Pandemic: Moving Too Quickly? <i>JACC Basic to translational science</i> 2020; 5: 730-4.
	15	Bloem LT, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, De Bruin ML, Klungel OH, Hoekman J. Post-authorization Changes to Specific Obligations of Conditionally Authorized Medicines in the European Union: A Retrospective Cohort Study. <i>Clinical pharmacology and therapeutics</i> 2019; 105: 426-35.
	16	Vekemans J, Crofts J, Baker CJ, Goldblatt D, Heath PT, Madhi SA, et al. The role of immune correlates of protection on the pathway to licensure, policy decision and use of group B Streptococcus vaccines for maternal immunization: considerations from World Health Organization consultations. <i>Vaccine</i> 2019; 37: 3190-8.

2018	17	Hyogo A, Kaneko M, Narukawa M. Factors That Influence FDA Decisions for Postmarketing Requirements and Commitments During Review of Oncology Products. <i>Journal of oncology practice</i> 2018; 14: e34-e41.
2017	18	Alirol E, Kuesel AC, Guraiib MM, de la Fuente-Nunez V, Saxena A, Gomes MF. Ethics review of studies during public health emergencies - the experience of the WHO ethics review committee during the Ebola virus disease epidemic. <i>BMC medical ethics</i> 2017; 18: 43. doi: https://dx.doi.org/10.1186/s12910-017-0201-1
2016	19	Bouvy JC, Huinink L, De Bruin ML. Benefit-risk reassessment of medicines: a retrospective analysis of all safety-related referral procedures in Europe during 2001-2012. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> 2016; 25: 1004-14.
	20	Novotny L, Al-Tannak NF, Hunakova L. Protein synthesis inhibitors of natural origin for CML therapy: semisynthetic homoharringtonine (Omacetaxine mepesuccinate). <i>Neoplasma</i> 2016; 63: 495-503.
	21	Preziosi P. Faster drug approval: challenges for safety. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> 2016; 15: 1205-18.
	22	Raju GK, Gurumurthi K, Domike R. Benefit-Risk Analysis for Decision-Making: An Approach. <i>Clinical pharmacology and therapeutics</i> 2016; 100: 654-71.
2015	23	Hoekman J, Boon WPC, Bouvy JC, Ebberts HC, De Jong JP, De Bruin ML. Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 2015; 98: 534-41.
	24	Leyens L, Richer E, Melien O, Ballensiefen W, Brand A. Available tools to facilitate early patient access to medicines in the EU and the USA: Analysis of conditional approvals and the implications for personalized medicine. <i>Public Health Genomics</i> 2015; 18: 249-59.
	25	Pignatti F, Jonsson B, Blumenthal G, Justice R. Assessment of benefits and risks in development of targeted therapies for cancer--The view of regulatory authorities. <i>Molecular oncology</i> 2015; 9: 1034-41.
	26	Sipp D. Conditional approval: Japan lowers the bar for regenerative medicine products. <i>Cell stem cell</i> 2015; 16: 353-6.
2014	27	Alvandi F, Kwitkowski VE, Ko C-W, Rothmann MD, Ricci S, Saber H, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: omacetaxine mepesuccinate as treatment for chronic myeloid leukemia. <i>The oncologist</i> 2014; 19: 94-9.
	28	Harachand S. India will fast-track clinical trial approvals. <i>Contract Pharma</i> 2014. doi: https://www.contractpharma.com/india-will-fast-track-clinical-trial-approvals/
	29	Schlander M, Garattini S, Holm S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. <i>Journal of comparative effectiveness research</i> 2014; 3: 399-422.

Bilaga 3 Läkemedel som fått villkorat godkännande av Europeiska läkemedelsverket från 2007 till januari 2025

	Substans	Läkemedel	Indikation	Marknadstillstånd
1	stiripentol	Diacomit	Generaliserade tonisk-kloniska anfall vid t ex Dravets syndrom	2007-01-04
2	darunavir	Prezista	HIV	2007-02-12
3	panitumumab	Vectibix	Kolorektalcancer	2007-12-03
4	raltegravir	Isentress	HIV	2007-12-20
5	lapatinib	Tyverb	Bröstcancer	2008-06-10
6	etravirin	Intelence	HIV	2008-08-28
7	aztreonam	Cayston	Kroniska luftvägsinfektioner orsakade av Ps. aeruginosa vid cystisk fibros	2009-09-21
8	influenzavirus	Arepanrix (SRD)	Avreg 2010-12-13 (influenzavaccin)	2010-03-23
9	ofatumumab	Arzerra (SRD)	Hematologi	2010-04-19
10	influenzavirus	Humenza (SRD)	Avreg 2011-06-14 (influenzavaccin)	2010-06-08
11	pazopanib	Votrient	Njurcellscancer	2010-06-14
12	fampridin	Fampyra	Multipel skleros	2011-07-20
13	everolimus	Votubia	Renalt angiomyolipom associerat med tuberöst skleroskomplex	2011-09-02
14	vandetanib	Caprelsa	Medullär tyreoidcancer	2012-02-17
15	pixantron	Pixuvri	Hematologi	2012-05-10
16	krizotinib	Xalkori	NSCLC, storcellslymfom, inflammatorisk myofibroblastisk tumör	2012-10-23
17	brentuximab	Adcetris	Hodgkins lymfom, systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom, kutant T-cellslymfom	2012-10-25
18	bosutinib	Bosulif	Kronisk myeloisk leukemi	2013-03-27
19	vismodegib	Erivedge	Basalcellscarcinom	2013-07-12
20	bedakilin	Sirturo	Tuberkulos	2014-03-05
21	kabozantinib	Cometriq	Medullär tyreoidcancer	2014-03-21
22	delamanid	Deltyba	Tuberkulos	2014-04-28
23	ataluren	Translarna	Duchennes muskeldystrofi	2014-07-31
24	korneala epitelceller	Holoclar	Brist på limbala stamceller	2015-02-17
25	ceritinib	Zykadia	NSCLC	2015-05-06
26	blinatumomab	Blinicyto	Akut lymfatisk leukemi	2015-11-23
27	osimertinib	Tagrisso	NSCLC	2016-02-02
28	daratumumab	Darzalex	Multipelt myelom	2016-05-01
29	adjupanrix	Influenza vaccine	Influenzavaccin (H5N1)	2016-05-20
30	T-celler	Zalmoxis	Avreg 2019-10-09 (hematologisk malignitet)	2016-08-18
31	ixazomib	Ninlaro	Multipelt myelom	2016-11-01
32	olaratumab	Lartruvo	Avreg 2019-07-19 (sarkom)	2016-11-09

33	venetoklax	Venclyxto	Kronisk lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi	2016-12-05
34	obeticholsyra	Ocaliva	Avreg 2024-08-30 (primär biliär kolangit)	2016-12-12
35	alektinib	Alecensa	NSCLC	2017-02-16
36	paratyroideahormon	Natpar	Dronisk hypoparatyreoidism	2017-04-24
37	avelumab	Bavencio	Merkelcellskarcinom, urotelial cancer, njurcellscancer	2017-09-18
38	burosumab	Crysvita	Hypofosfatemi	2018-02-19
39	rukaparib	Rubraca	Ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer	2018-05-24
40	andexanet alfa	Ondexxya	Covid-19 vaccin	2019-04-26
41	volanesorsen	Waylivra	Familjär kylomikronemi	2019-05-03
42	lorlatinib	Lorviqua	NSCLC	2019-05-06
43	hematopoetiska stamceller	Zynteglo	Avreg 2022-03-24 (thalassemi)	2019-05-29
44	cemiplimab	Libtayo	Kutan skivepitelcancer, basalcellscancer, NSCLC	2019-06-28
45	larotrektrinib	Vitrakvi	Solida tumörer med fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase-genen	2019-09-19
46	Vaccin mot ebola	Ervebo	Ebola-vaccin	2019-11-11
47	polatuzumab	Polivy	Diffust storcelligt B-cellslymfom	2020-01-16
48	onasemnogen-abe-parvovek	Zolgensma	Spinal muskelatrofi	2020-05-18
49	remdesivir	Veklury	Covid-19	2020-07-03
50	pretomanid	Dovprela	Tuberkulos	2020-07-31
51	bulevirtid	Hepcludex	Hepatit D	2020-07-31
52	entrectinib	Rozlytrek	Solida tumörer med NTRK-genfusion, ROS1-positiv, avancerad NSCLC	2020-07-31
53	belantamab mafo-dotin	Blenrep	Avreg 2024-02-23 (multipelt myelom)	2020-08-25
54	imlifidas	Idefirix	Desensitisering av högsensitiserade vuxna njurtransplantationspatienter	2020-08-25
55	avapritinib	Ayvakyt	Gastrointestinal stromal tumör (GIST), systemisk mastocytos	2020-09-24
56	krizanlizumab	Adakveo	Avreg 2023-08-03 (sickelcellssjukdom)	2020-10-28
57	brexukabtagen-auleucel	Tecartus	Mantelcellslymfom, Akut lymfatisk leukemi	2020-12-14
58	bretovameran	Comirnaty	Vaccin mot covid-19	2020-12-21
59	elasameran	Spikevax	Covid-19 vaccin	2021-01-06
60	trastuzumab deruxtekan	Enhertu	Bröstcancer, NSCLC, magsäckscancer	2021-01-18
61	SARS-CoV-2 virus	Vaxzevria	Covid-19	2021-01-29
62	selperkatinib	Retsevmo	RET-fusionspositiv avancerad NSCLC, solida tumörer, tyreoidacancer	2021-02-11
63	SARS-CoV-2 virus	Jcovden	Covid-19 vaccin	2021-03-11

64	selinexor	Nexpovio	Multipelt myelom	2021-03-26
65	pemigatinib	Pemazyre	Kolangiokarcinom	2021-03-26
66	dostarlimab	Jemperli	Endometrieccancer	2021-04-21
67	selumetinib	Koselugo	Neurofibromatos	2021-06-17
68	idekabtagen-vik-leucel	Abecma	Recidiverande/refraktärt multipelt myelom	2021-08-18
69	tafasitamab	Minjuvi	Diffust storcelligt B-cellslymfom	2021-08-26
70	pralsetinib	Gavreto	Avreg 2024-10-24 (NSCLC)	2021-11-18
71	amivantamab	Rybrevant	NSCLC	2021-12-09
72	SARS-CoV-2 virus	Nuvaxovid	Covid-19 vaccin	2021-12-20
73	sotorasib	Lumykras	NSCLC	2022-01-06
74	nirmatrelvir, ritonavir	Paxlovid	Covid-19	2022-01-28
75	ciltakabtagen-auto-leucel	Carvykti	Multipelt myelom	2022-05-25
76	mosunetuzumab	Lunsumio	Lymfom	2022-06-03
77	budesonid	Kinpeygo	IgA-nefropati	2022-07-15
78	teklistamab	Tecvayli	Multipelt myelom	2022-08-23
79	aloktokogen-roxaparovvek	Roctavian	Hemofili A	2022-08-24
80	spesolimab	Spevigo	Generaliserad pustulös psoriasis	2022-12-09
81	lonkastuximabtesirin	Zynlonta	B-cellslymfom	2022-12-20
82	etranakogen-dezaparovvek	Hemgenix	Hemofili B	2023-02-20
83	futibatinib	Lytgobi	Kolangiokarcinom	2023-07-04
84	glofitamab	Columvi	Diffust storcelligt B-cellslymfom	2023-07-07
85	talkvetamab	Talvey	Multipelt myelom	2023-08-21
86	epkoritamab	Tepkinly	Diffust storcelligt B-cellslymfom, follikulärt lymfom	2023-09-22
87	pirtobrutinib	Jaypirca	Mantelcellslymfom, kronisk lymfatisk leukemi	2023-10-30
88	elranatamab	Elrexfio	Multipelt myelom	2023-12-07
89	adagrasib	Krazati	NSCLC	2024-01-05
90	exagamglogen-autotemcel	Casgevy	Beta-thalassemi, sicklecellsjukdom	2024-02-09
91	sparsentan	Filspari	IgA-nefropati	2024-04-19
92	influensavirus	Incellipan	Influensavaccin	2024-04-19
93	fidanakogen-elaparovvek	Beqvez (Durveqtix)	Hematologi	2024-07-24
94	odronextamab	Ordspiono	Follikulärt lymfom	2024-08-22
95	elafibrano	Iqirvo	Primär biliär kolangit	2024-09-19



Region Uppsala



Region
Värmland



Region
Gävleborg



REGION
SÖRMLAND