

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency



Den europeiske forordningen 1901/2006 Legemidler til barn

Kurs - Legemidler til barn
Voss nov 2009

Siri Wang
Dr Scient Cand Pharm, Seniorrådgiver SLV



'Unlicensed drug use'

- Bruk av produkter som ikke er godkjent i Norge
 - Uregistrerte produkter importert fra andre land
Eks. Versed (midazolam) mikstur, Zantac (ranitidin) mikstur, Baby Aspirin (ASA) oppl tabl
 - Sentralisert nasjonal produksjon *Eks. Morfin inj 1 mg/ml, 0,2 mg/ml*
 - Produksjon ved lokale sykehusapotek
Eks. Fenobarbital mikstur, Topimax (topiramid) kapsler

'Off label' bruk

- Bruk av preparat godkjent i Norge, men utenfor godkjent bruksområde
 - I aldersgruppe der preparatet ikke er godkjent
Eks. Kredex / Karvedilol til nyfødte og små barn
 - Ved sykdom der bruk ikke er godkjent
Eks. Viagra / Sildenafil til barn med PAH
 - I doser som ikke er godkjent / andre doser enn anbefalt
 - På måter som ikke er godkjent
Eks. Midazolam inj som nasal premedikasjon, knuste tabl

Bruk av legemidler til barn er kjennetegnet ved

- Færre godkjente legemidler, uegnede legemiddelformer & styrker
- Manglende dokumentasjon på effekt, sikkerhet, dose
- Manglende egnet informasjon

Hvorfor kan vi ikke bare 'tilpasse' kunnskapen til barn??

Barn er ikke små voksne

- Barns kropp er håndterer legemidler annerledes enn voksne
 - Umodne organer
 - Annerledes kroppssammensetning
- Sykdommer kan være spesifikke for barn
- Barn trenger måter å få legemidler på som er tilpasset deres alder
- Bivirkninger kan være annerledes enn hos voksne

• Samme krav til dokumentasjon og kvalitet hos barn som hos voksne

Den europeiske forordningen 1901/2006 - Legemidler til barn

Intensjon:

- Bedre barns helse
 - Mer forskning på medisiner til barn, av høy kvalitet og etisk standard
 - Økt tilgang på godkjente medisiner til barn
 - Økt informasjon om medisiner til barn
- Oppnå dette
 - Uten unødvendige studier i barn
 - Uten å forsinke godkjenningen for voksne

Paediatric Investigation Plan (PIP)

- Strategi for utvikling av Im i barnepopulasjonen
 - Sykdom, aldersgrupper, eksisterende data i/relevant for barn
 - Formulering
 - Pre-klinikk (PD, PK, tox)
 - Klinikk (PD, PK, efficacy, safety)
- Beskrivelse av planlagte studier
- Tidsplan

Bindende plan, må godkjennes

- **Data i henhold til godkjent PIP må framlegges ved søknad om markedsføringstillatelse**

Den europeiske forordningen 1901/2006 PIP

Belønning:

- 6 mnd forlengelse av patentbeskyttelse dersom planen etterleves
 - – uansett om man får markedsføringstillatelse for barn eller ikke –

NB

- Data som framkommer som resultat av studiene skal inn i **preparatomtalen SPC**

Fritak

- Fritak fra å produsere informasjon kan innvilges, dersom
 - Ineffektiv el utrygt å bruke i hele/deler av barnepopulasjonen
 - Sykdommen produktet er tenkt brukt ved, finnes **bare i voksne**
 - Produktet (eller nye data) ikke representerer en 'significant benefit'
- Sykdoms-relatert / produkt-relatert
- **Eks på spesifikke sykdommer der fritak gis automatisk:**
 - Spesifikke krefttyper, Alzheimer, Parkinson, Postmenopausale tilstander... (*List of waivers*)

Paediatric Regulation Obligations and Rewards

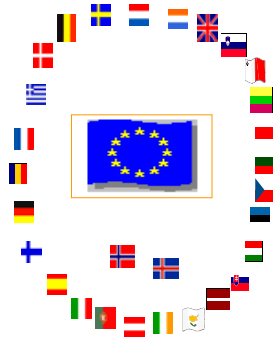
	Obligation	Incentive*	Comments
New Medicine	PIP or Waiver	6 months extension of patent (SPC)	• Necessary for validation of MAA
Approved and On Patent Medicines	PIP or Waiver	6 months extension of patent (SPC)	• When new indication, new route, new formulation • Necessary for validation of Var./Line extension
Orphan Medicines	PIP or Waiver	2 years of market exclusivity	In addition to 10 years for any orphan drug
Off patent Medicines	Voluntary PIP	10 years of data protection	•DG Research funds •Paediatric Use MA (PUMA)

*once, if COMPLIANCE with PIP + Product Information (+ auth in all MS)

PDCO

- Hovedansvaret til 'the Paediatric Committee' (PDCO) er **å vurdere innholdet i 'paediatric investigation plans'** (PIPs) og fatte vedtak vedr disse. Dette inkluderer vurdering av søknader om helt el delvis fritak, og vurdering av søknader om utsettelse.
- **Guidelines, samarbeid m/ andre vitenskapelige komiteer, scientific advice, rådgiving for kommisjonen, rådgiving for nasjonale myndigheter ++**

Paediatric Committee



- Neonatology, paediatric cardiovascular diseases, immunology, transplantation, respiratory, ICU, vaccines, pharmacology, PK, haematology, oncology, endocrinology and diabetes, adolescent medicine, pharmacovigilance, anaesthesiology, infectious diseases, gastroenterology and nutrition, general paediatrics, ethics, methodology
- Formulations (plus group of experts)
- Adult internal medicine, non-clinical toxicology (plus group of experts)

© EMEA

Vurdering av Paediatric Investigation Plan

For hver PIP:

- Rapportør
- Peer reviewer (co-rapp)
- Koordinator (EMA)

- **Utredere SLV**
- **Eksterne eksperter**

**Diskusjon i PDCO x (2-) 4, evt. møte/TC m/industrien
Beslutning (opinion) om PIP offentlig**

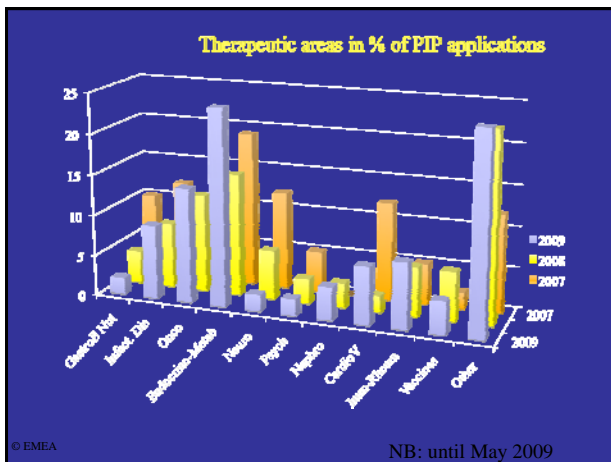
PDCO:
Søknader om PIP / fritak

	2007 (aug-des)	2008	2009 (mai)	Total
Indikasjoner	202	395	167	764
Søknader	85	271	117	473*

* Ca 20% søknader om fritak

PDCO:
Beslutninger (opinions) vedr PIP / fritak

	2007 (aug-des)	2008	2009 (mai)	Total
Opinions PIP	2	81	72	155
Opinions Fritak	10	48	35	93
Negative Opinions	0	4	8	12



Paediatric Regulation
Kartlegge informasjons-'gap'

- Kartlegge **udekkede behov** innenfor barnemedisin (**Art 42/43**)
 - 'Inventory of therapeutic needs' basert på kartlegging i hele EU/EØS
 - Ferdig jan 2010
- Kartlegging av '**all bruk av legemidler til barn**' i hele EU/EØS
 - 2007
 - Fokus innefor/utenfor godkjent indikasjon (off-label)
 - Norge: Reseptregisteret, Salgstall til sykehus/ relevante avdelinger

Paediatric Regulation
Skaffe tilveie eksisterende informasjon

- Samle og evaluere allerede **utførte** studier (**Art 45/46**)
 - Evt endringer i preparatomtale / SmPC
 - Europeisk 'dugnadsarbeid' - ~1000 substanser
- Gjøre tilgjengelig informasjon om **pågående** studier (**Art 41**)
 - EudraCT databasen: Protokoll **og** informasjon om resultater fra barnestudier åpent tilgjengelig.

Paediatric Regulation
Stimulere til forskning innen medisiner til barn

- EMEA **network of paediatric research networks**
 - Samarbeid, koordinering, kompetansebygging
 - Redskap for industrien for å kunne utføre CT
- **Forskningsmidler** via EUs rammeprogram
 - Off-patent medisiner
 - PDCO list of area and product priorities for paediatric development
 - Potential funding by European Commission / DG Research
- Gratis **Scientific Advice**

Utfordringer

- **Heterogeniteten** i barnepopulasjonen
 - 0-17 år dekkes av forordningen
- **Unngå unødvendige** studier vs **sikre tilstrekkelige** studier
- **Etiske** betraktninger
 - Minimere antall studier, minimere stress og ubehag
- **Methodology**
 - Non-invasive metoder, 'minimal sampling strategy'
 - Når ekstrapolere OK? Når modellering & simulering?
- Valg av **komparator** vs placebo kontrollerte studier
- **Formulering** skal være alderstilpasset

Nytt europeisk regelverk vedr Legemidler til barn

Utfordrende

- For barna?
- Foreldrene?
- Helsepersonell / legene?
- Legemiddelmyndighetene?
- For industrien?

Aktiv og konstruktiv dialog viktig
industri – myndigheter – pasientorg
– akademia – klinikk –



www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction