



Hvorfor har vi de legemidlene vi har?

Karen Marie Ulshagen, Seksjon for legemiddelovervåking

Markedsmodellen



Når markedet ikke virker

Udekktet behov

Antibacterial resistance

Pandemic influenza

Ischemic heart disease

Diabetes

Cancer

Acute stroke

HIV/AIDS

Tuberculosis

Depression

••••

Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update

Warren Kaplan, Veronika J. Wirtz,
Aukje Mantel-Teeuwisse, Pieter Stolk,
Béatrice Duthey, Richard Laing

9 July 2013



Universiteit Utrecht



WHO Collaborating Centre for
Pharmaceutical Policy and Regulation



WHO Collaborating Center
in Pharmaceutical Policy



World Health
Organization

Inventory of therapeutic needs

Needs for paediatric medicines

 Email  Print  Help  Share

The European Medicines Agency is developing an inventory of the needs for paediatric medicines, to help companies identify opportunities for business development.

In addition to its benefits for industry, the inventory aims to enable:

- ▶ the Paediatric Committee (PDCO) to judge the need for medicines and studies when assessing draft [paediatric investigation plans](#), waivers and deferrals;
- ▶ healthcare professionals and patients to have an information source available to support their decisions as to which medicines to choose.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1

Inventory of paediatric therapeutic needs - Endocrinology

Product	Needs
Insulines	
Inhaled human insulin	Data on PK, PD, efficacy and safety in children and adolescents < 18 years. Data on long-term safety.
Oral antidiabetics	
Acarbose	Data on PK, PD, efficacy and safety in children >7 years in diabetes type I and other potential indications (dumping syndrome and postprandial hypoglycemia, Impaired Glucose Tolerance). Data on PK, PD, efficacy and safety in children <2 years in dumping syndrome.
Repaglinide	Data on PK, PD, safety and efficacy for all age groups above 2 years of age.
Desmopressin	New strengths for oral use in neonates and children.

Marked

- Forventning om framtidig inntjening
 - Tilstrekkelig antall pasienter
 - Betalingsvillighet (privat/offentlig)
 - Kronisk vs. akutt behandling
 - Skape/utvide markeder
- Faktisk bruk mens legemiddelet er på markedet



Kunnskap

- Tradisjonell

- Acetylsalicylsyre: uttrekk fra myrt beskrevet i Ebers papyrus

- Vitenskap – finner en løsning, leter etter behov

- Grunnforskning gir funn som viser seg å gi løsninger: penicillin

- Innovasjon – har et behov, finner en løsning

- Strukturbasert legemiddeldesign: nevraminidasehemmerne
 - Nye formuleringer, nye grupper (barn)



Teknologi

- Framstilling av legemidler
 - Rekombinant DNA teknikk – humant insulin
- Formulering av legemidler
 - Spesielle barneformuleringer
 - Smak, modifisert frisetting fra mindre enheter
 - Nanoteknologi kan
 - Øke løselighet «Drugability»
 - Redusere toksisitet
 - Påvirke biodistribusjon



Kompetente aktører

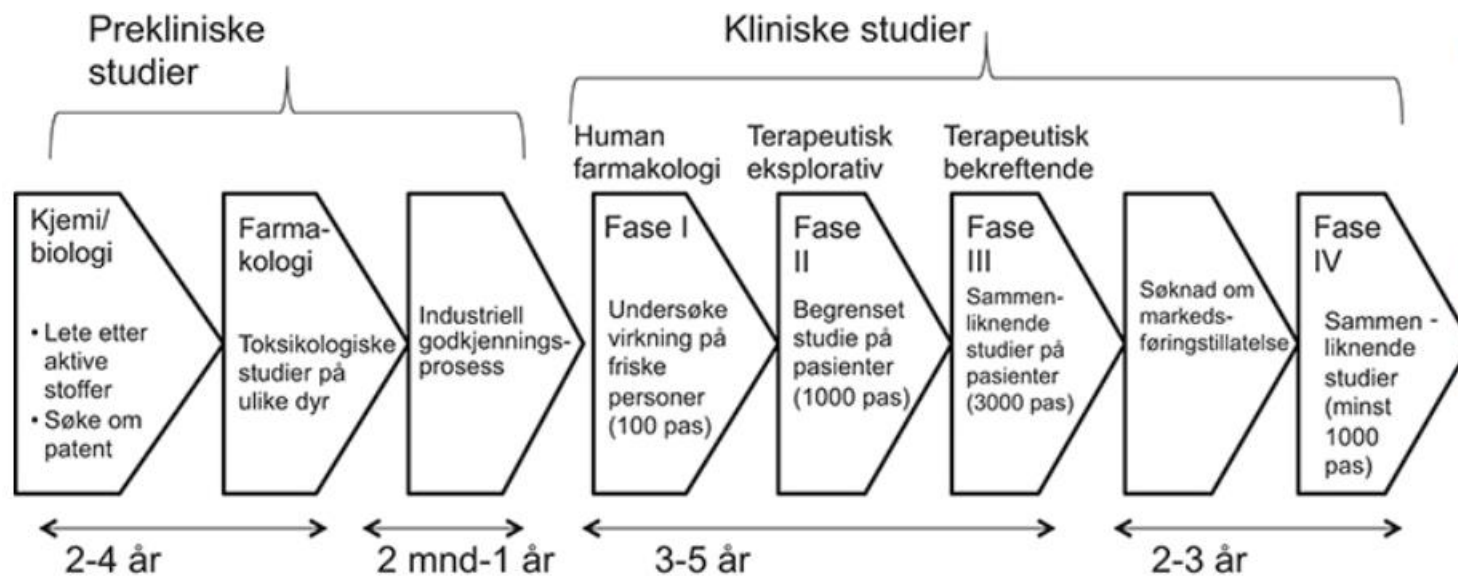
- Legemiddelindustri
- Andre?
 - Oppstartfirmaer
 - Konsortier mellom akademiske miljøer og små firmaer om studier og nisjeprodukter/indikasjoner



Finansiering

- Offentlig
 - Forskningsfinansiering
 - Søkorn
- Børsen
- Etablert industri – inntekter fra salg av legemidler som er på markedet

Utviklingsprogram



Godkjenning av kompetent myndighet

- Gjelder opprinnelig søknad om markedsføringstillatelse og alle endringer/tillegg (indikasjon, dose, alder)
- Faglig utredning i nettverk: kvalitet, sikkerhet, effekt
- Beslutning bygges på dokumentasjon av forholdet mellom nytte og risiko
- Markedsføringstillatelse utstedes med preparatomtale, pakningsvedlegg og pakning
- Preparatomtalen er grunnlaget for lovlig markedsføring
- At et bruksområde eller en brukergruppe ikke er omtalt kan bety:
 - Dokumentasjon er ikke innsendt, nytte/risiko er ikke vurdert
 - Dokumentasjon er innsendt, vurdert og avslått. Nytte overstiger ikke risiko

Når markedet ikke virker

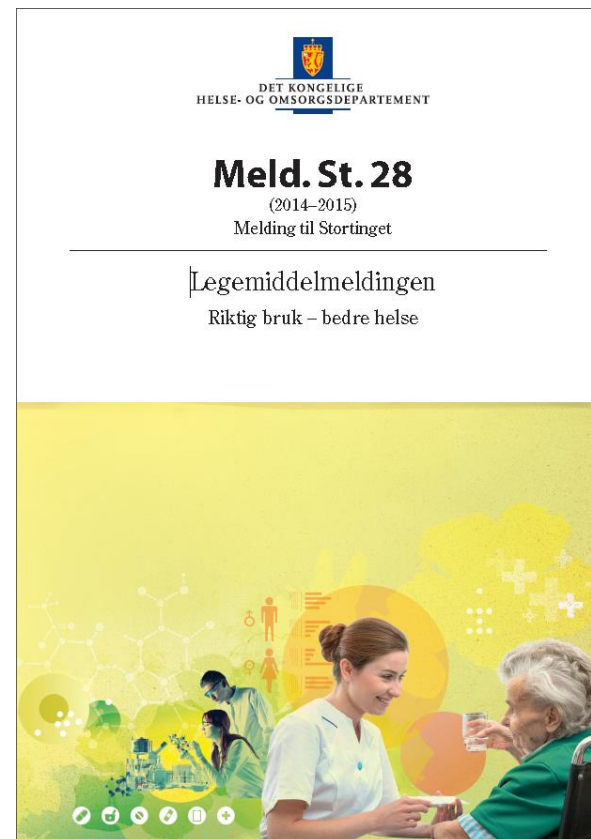
Vil vurdere fond for legemiddelutvikling



Per Arne Olsen i midten. Unni Hjelmaas til venstre, Bent Høie til høyre.

Storingsrepresentant Per Arne Olsen (Frp) foreslår økonomisk støtte til legemiddelprodusenter, eksempelvis et fond for utprøving av legemidler.

Dagens medisin, 24.10.2012



Del VI: Forskning og innovasjon

Hvilke muligheter har vi på kort sikt?

- Bruk av legemiddel utenfor godkjent bruksområde
 - Off label
- Bruk av legemiddel som ikke har MT i Norge
 - Godkjenningsfritak
- Søke om unntak fra krav om MT
- «Apotekframstilling»
 - SPAS
 - Sykehusapotek etc.
- Gjøre kliniske studier (prosjekter)

Incentiver

- Forordning om legemidler til barn
- Forordning om legemidler mot sjeldne sykdommer «orphan drugs»

31.1.2006 **EU** Official Journal of the European Union L 37/1
(Act whose publication is obligatory)

REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC, Directive 2001/84/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (here with REA references)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 31 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission,

Having regard to the Opinion of the European Economic and Social Committee (7),

Having consulted the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the procedure referred to in Article 311 of the Treaty (8),

Whereas

(1) Before a medicinal product for human use is placed on the market in one or more Member States, it generally has to have undergone extensive studies, including pre-clinical tests and clinical trials, to ensure that it is safe, of high quality and effective for use in the target population.

(2) Such studies may not have been undertaken for use in the paediatric population and many of the medicinal products currently used to treat the paediatric population have not been studied or authorised for such use. Market forces alone have proven insufficient to stimulate adequate research into and the development and authorisation of medicinal products for the paediatric population.

(3) Problems resulting from the absence of suitably adapted medicinal products for the paediatric population include inadequate dosage information which leads to increased risks of adverse reactions including death, ineffective treatment through under-dosage, non-availability to the paediatric population of therapeutic advances, suitable formulations and routes of administration, suitable material or official formulations, as well as use of medicinal products which may be of poor quality.

(4) While taking into account the fact that the regulation of medicinal products must be fundamentally aimed at safeguarding public health, this aim must be achieved by means that do not impede the free movement of medicinal products within the Community. The differences between the national legislations, regulatory and administrative provisions on medicinal products tend to affect the operation of the internal market. Any action to promote the development and authorisation of medicinal products for paediatric use is therefore justified with a view to promoting or eliminating these obstacles. Article 31 of the Treaty is therefore the proper legal basis for the establishment of a system of both obligations and awards and incentives has proved necessary to achieve these objectives. The precise nature of these obligations and awards and incentives should take account of the status of the particular medicinal product concerned. This Regulation should apply to all the medicinal products required for paediatric use and therefore its scope should cover products under development and yet to be authorised, authorised products covered by intellectual property rights and authorised products no longer covered by intellectual property rights.

(5) The establishment of a system of both obligations and awards and incentives has proved necessary to achieve these objectives. The precise nature of these obligations and awards and incentives should take account of the status of the particular medicinal product concerned. This Regulation should apply to all the medicinal products required for paediatric use and therefore its scope should cover products under development and yet to be authorised, authorised products covered by intellectual property rights and authorised products no longer covered by intellectual property rights.

(6) The establishment of a system of both obligations and awards and incentives has proved necessary to achieve these objectives. The precise nature of these obligations and awards and incentives should take account of the status of the particular medicinal product concerned. This Regulation should apply to all the medicinal products required for paediatric use and therefore its scope should cover products under development and yet to be authorised, authorised products covered by intellectual property rights and authorised products no longer covered by intellectual property rights.

(7) Opinion of the European Parliament of 2 September 2005 (OJ C 193 of 11.10.2005, p. 223).
(8) Opinion of the Council of Ministers of 10 March 2004 (L 89 of 2004) and its annex of the European Parliament of 1 June 2006 (not yet published in the Official Journal).
(9) Council Directive 2001/83/EC of 29 October 2001.

Incentiver i barneforordningen

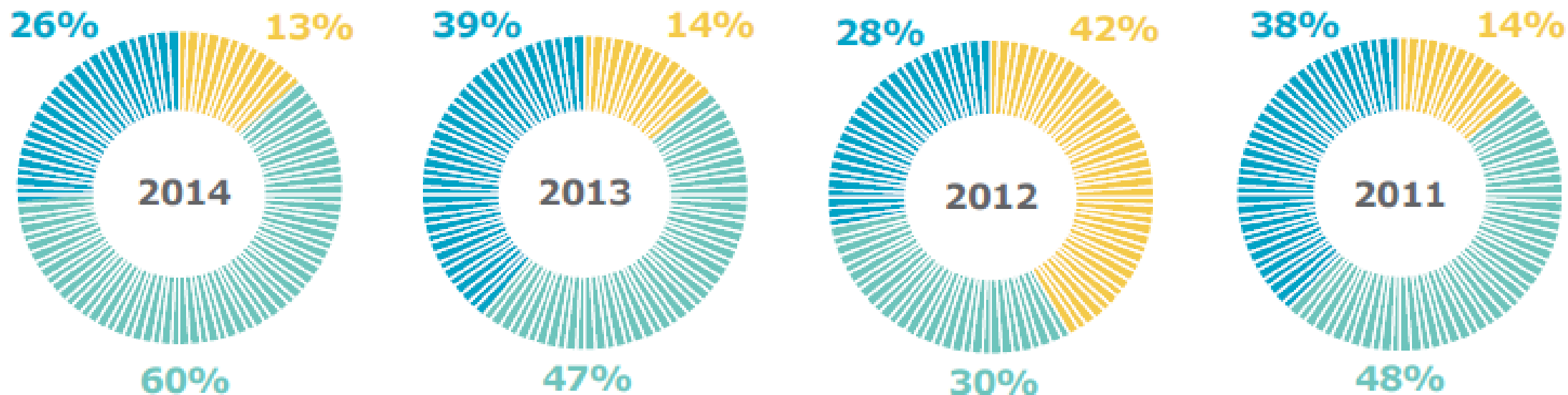
- Gjennomført PIP gir 6 måneders forlenget markedsbeskyttelse, selv om den ikke fører til godkjenning av en pediatrik indikasjon. Resultatene skal inn i preparatomtalen og pakningsvedlegg.
- Ved godkjenning av barneindikasjon gis ett års forlenget markedsbeskyttelse
- Produkter med «orphan»-status med gjennomført PIP får 12 års markedsbeskyttelse
- Bevilgninger gjennom EUs rammeprogram for forskning

Incentiver for orphan drugs

- 10 års markedseksklusivitet i forhold til lignende (similar) legemidler ved samme indikasjon.
- Gratis vitenskapelige råd (protocol assistance)
- Gratis inspeksjoner (pre-authorisation)
- Automatisk tilgang til sentral godkjenningsprosedyre
- Avgiftsreduksjon ved søknad om markedsføringstillatelse (50 % / 100 %)
- Prioritering ved EUs rammeprogram for forskning
- Nasjonale incentiver (listet på Kommisjonens nettside)

Designated orphan medicinal products for the treatment of children and adults

- Medical conditions affecting children only
- Medical conditions affecting both children and adults
- Medical conditions affecting adults only



Markedsføringstillatelse med betingelser

- «Approval under exceptional circumstances»
 - Ytterligere dokumentasjon kan ikke skaffes
 - sykdommen er sjelden eller det er umulig av andre vitenskapelige eller etiske grunner
- «Conditional marketing authorisation»
 - Krav om å skaffe mer data underveis
 - Alvorlige eller livstruende sykdommer
 - Fare for folkehelsen
 - Legemiddelet har status som «Orphan drug»

Begrenset kunnskap – særlig viktig med aktiv overvåking

- Nytt regelverk for overvåking fra 2012
- Et mer proaktivt legemiddelovervåkingssystem
- Risikohåndteringsplaner
- Særlig overvåking
- Signalhåndtering
- Korte frister for endringer og voldgiftsprosedyrer
- Kontinuerlig vurdering av nytte/risiko



Nasjonale tiltak for å imøtekomme kommersielle utfordringer

- Avstå fra registreringsavgift
- Fritak for kontrollavgift
- Nordiske pakninger

Avregistrerings-årsak

Etter produsentens ønske uten nærmere begrunnelse.



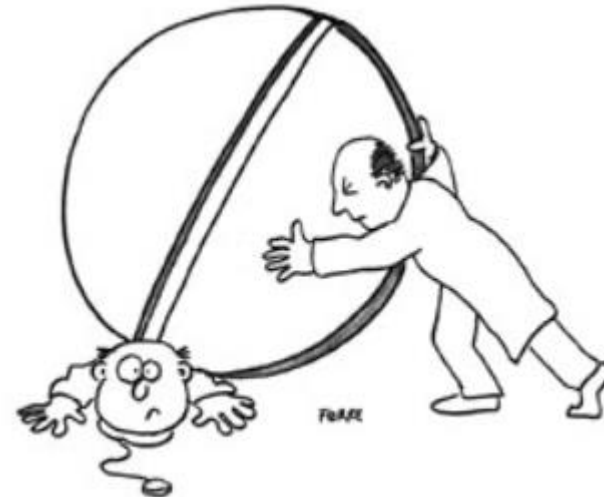
Patentbeskyttelse

- Gir mulighet til å tjene inn utviklingskostnader
- Begrenset patentbeskyttelse og generisk konkurranse
 - Opprettholde innovasjonstrykket hos originalprodusentene

Nr. 09 – 10. april 2000
Tidsskr Nor Lægeforen
2000; 120:1082–3

HOVEDREPORTASJE

Generisk substitusjon – bitter pille for legene



Eksempel: voldgiftsprosedyre - kodein til barn

Codeine-containing medicines

Summary

Key facts

All documents



Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation

The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) has endorsed by consensus a series of risk-minimisation measures to address safety concerns with codeine-containing medicines when used for the management of pain in children. Codeine is an opioid that is authorised as a painkiller in adults and children. The effect of codeine on pain is due to its conversion into morphine in the patient's body.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Press release

24/04/2015

Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold

The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)¹ has agreed by consensus new measures to minimise the risk of serious side effects, including breathing problems, with codeine-containing medicines when used for cough and cold in children. As a result of these new measures:

- ▶ Use of codeine for cough and cold is now contraindicated in children below 12 years. This means it must not be used in this patient group.
- ▶ Use of codeine for cough and cold is not recommended in children and adolescents between 12 and 18 years who have breathing problems.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002316.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

Hva ble gjort for å skaffe alternativer

- Identifiserte aktuelt alternativ produkt/produsent
- Dialog med produsent, oppfordret dem til å søke barnedosering
- Viktig at økt fokus på legemiddelovervåking ikke gir et innskrenket tilbud av legemidler til barn

Etiske aspekter

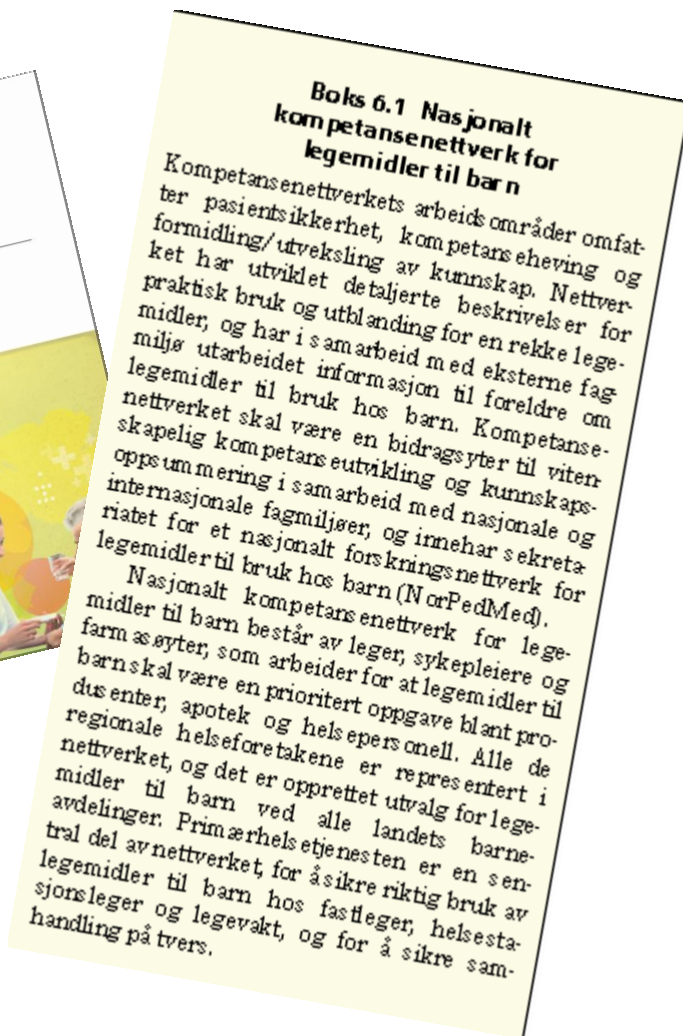
Medisinske fremskritt – også for barn

Barn har krav på samme forskningsbaserte behandling som voksne, og da må de inkluderes i legemiddelstudier. Det sier Ansgar Berg, seksjonsoverlege ved Barneklubben på Haukeland Universitetssykehus.

Uetisk ikke å forske?

Inntil for få år siden ble det sett på som «uetisk» å drive forskning på barn.
– Barn har vært satt i en særstilling når det gjelder krav til beskyttelse, som medførte sterke restriksjoner mot inklusjon av barn i legemiddelstudier, forteller Berg.

Viktig med gode faglige nettverk



European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)



The European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) is a network of research networks, investigators and centres with recognised expertise in

performing clinical studies in children.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a#Members of Enpr-EMA

Markedsmodellen



Når markedet ikke virker

Takk for oppmerksomheten!



Ekstra

Ny bivirkningsdefinisjon

- **Skadelige og utilsiktede** virkninger av legemidler
 - Ved godkjent bruksområde
 - Ved bruk utenfor godkjent bruksområde
 - Overdose
 - På godkjenningsfritak
 - Misbruk
 - Feilbruk
 - Medisineringsfeil
 - Ved yrkeseksponering

