



Antibiotikaresistens - Er det regulatoriske på plass?

Farmasidagene 6. nov. 2015

Tove Lill Stendal

Statens legemiddelverk

Regulatorisk rammeverk



Hva er på plass?

Hva er utfordringene?





Litt om det regulatoriske feltet

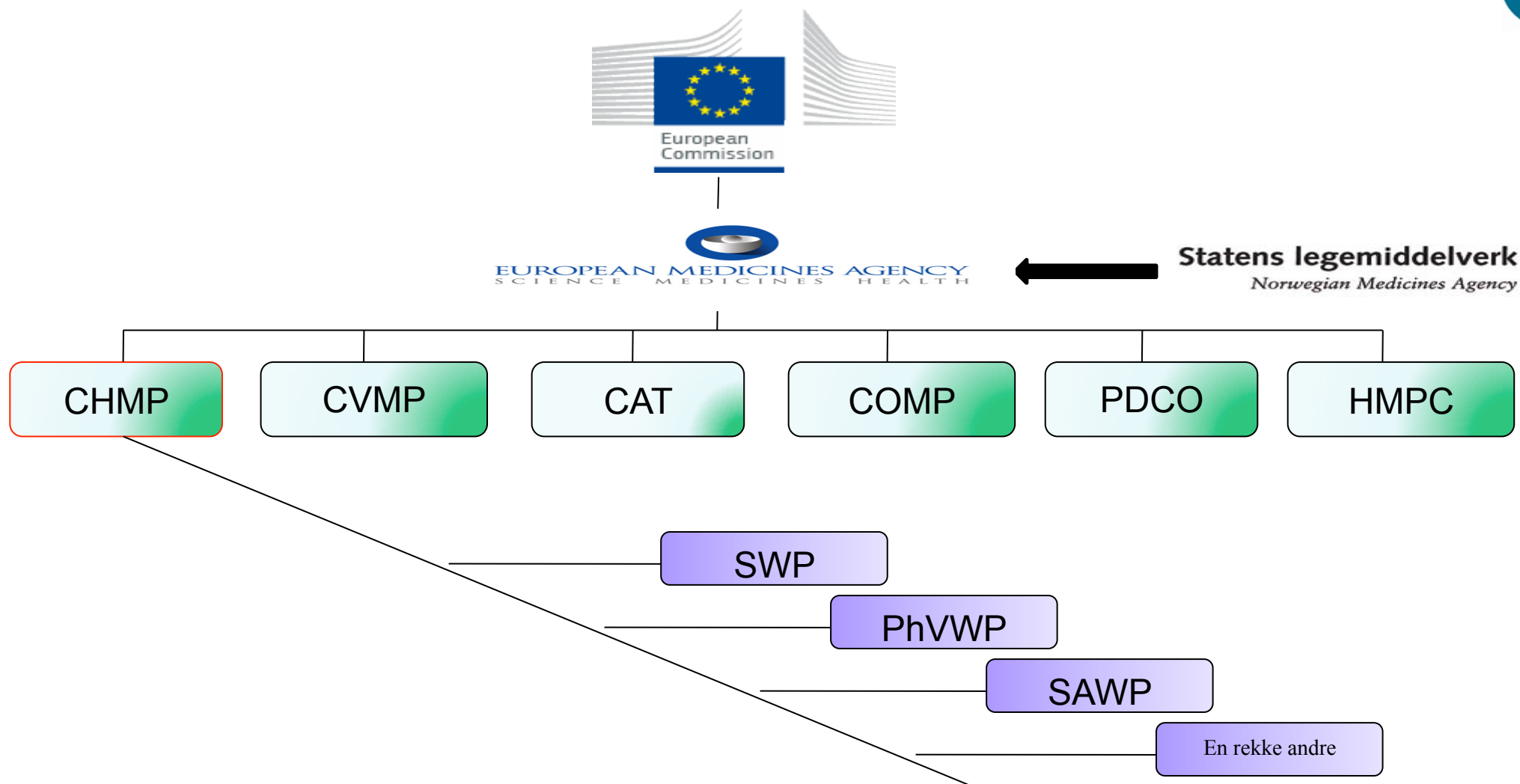
- Hvem er myndighetene
- Godkjenningsprosedyrer
- Veiledning hos myndighetene
- «Gamle» antibiotika



Resistente patogener

Hvordan nå pasient som har behov for antibiotika tidligst mulig med ny behandling ?

Europeisk samarbeid



Det regulatoriske feltet omfatter



- Vurdering av klinisk utprøving
- Godkjenning av legemidler, markedsføringstillatelse (MT)
- Vurdering av endringer
- Overvåking av legemidler i bruk
- Vurdering av MT i hele livssyklusen
- Laboratoriekontroll
- Tilsyn med hele forsyningskjeden
- Råd og veiledning
- Informasjon om riktig bruk
- *HTA, pris og refusjon*



Godkjenningsprosedyrer



- **Nasjonal prosedyre**
- **Gjensidig anerkjennelse (MRP - mutual recognition procedure)**
- **Desentralisert prosedyre (DCP)**
- **Sentral prosedyre (CP)**

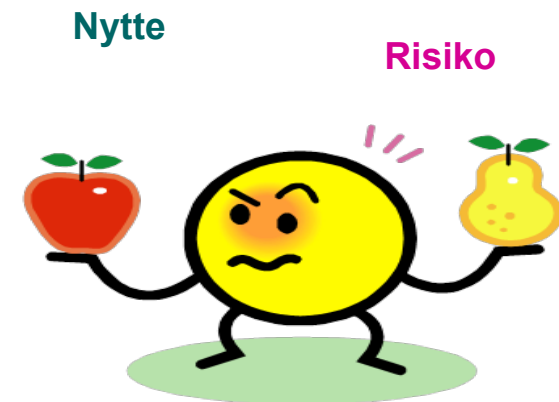
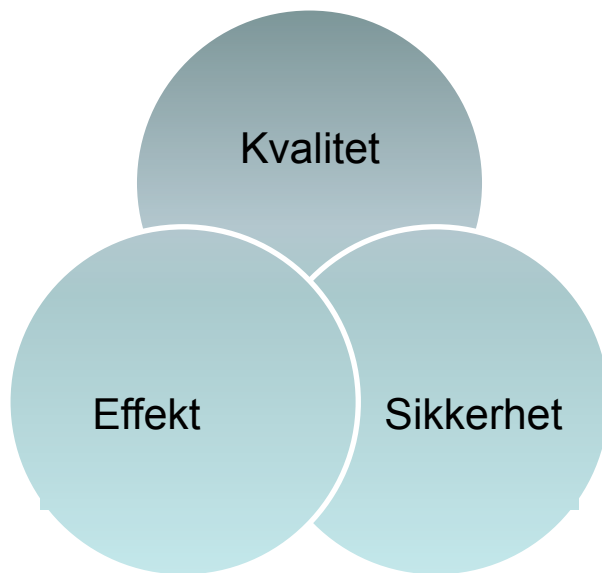


Alle innovative legemidler søkes godkjent
gjennom sentral prosedyre (CP)

Regulatoriske krav



- Legemidler må ha markedsføringstillatelse (MT) for å kunne markedsføres
- Regelverket stiller krav til dokumentert kvalitet, effekt og sikkerhet



Godkjenning av antibiotika



Regulatorisk retningslinje

EMA guidance *“Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections”* (07.11.2013)

“Draft guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products” (28.09.2015)



Patogen-fokusert utvikling-

Aksept for mindre kliniske data (ofte en klinisk pivotal studie som skal være nok til å godkjenne ulike indikasjoner (infeksjon i ulike organer) pga stort medisinsk behov.

Accelerated assessment procedure



	Accelerated assessment
Kriterier	• stor folkehelseinteresse • terapeutisk innovasjon • benefit/risk må være tilsynelatende positiv
Fordeler	• raskere vurdering av søknad om markedsføringstillatelse -> tidligere til pasient



Conditional marketing authorisation



	Conditional marketing authorisation
Kriterier	• udekket medisinsk behov • alvorlig ødeleggende eller livstruende sykdom, sjelden sykdom eller til bruk i nødssituasjoner som svar på en offentlig helsetrussel • nytte/risiko må være positiv • levere utfyllende data etter markedsføringstillatelse
Fordeler	Markedsføringstillatelse kan gis på grunnlag av mangelfull data - > tidligere til pasient



Eksempel: Godkjenning med betingelse



- Tuberkulose (MDR-TB)
- Sirturo (bedaquiline)

- Nytte/risiko = positiv (FDA/EMA)
- Conditional approval
- SPC 4.1 veldig begrenset
- Fase III studie fra 2013 til 2020



- En fase II studie - 79 (Sirturo) + 81 (placebo) pasienter (bakgrunnsregime: 5 legemiddler)
- 79% vs. 58% sputum konvertering ved uke 24
- 10 av 79 vs. 3 av 81 pasienter dør



Authorisation under exceptional circumstances



	Exceptional circumstances authorisation
Kriterier	• meget sjelden indikasjon • mangel på vitenskapelig kunnskap • uetisk å samle effekt og sikkerhets informasjon • Kan bli pålagt å gjennomføre et oppfølgingsprogram etter markedsføringstillatelse
Fordeler	Markedsføringstillatelse kan gis på grunnlag av at det er umulig å framlegge gode nok effekt og sikkerhets data - > tidligere til pasient



Compassionate use



	Compassionate use
Kriterier	- ingen markedsføringstillatelse - pasienten har ikke mulighet til å delta i kliniske studier - ikke mulig å forskrive legemiddelet med godkjenningsfritak - gi tilgang på legemiddel under utvikling
Fordeler	Mulig å bruke et legemiddel uten markedsføringstillatelse-tidligere til pasient



Adaptive pathways



Hva

PILOT prosjekt
Tidlig åpen dialog, veiledning og diskusjon

Hvem

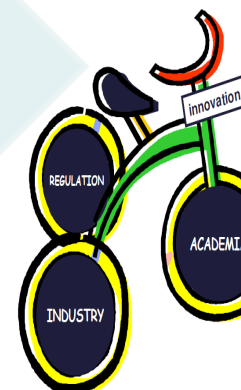
Alle relevante aktører innen legemiddelutvikling inkl HTA

Formål

Optimalisere bruk av
regulatoriske
prosedyrer

Gjøre alt
riktig første
gang

Nye
legemidler
tidligere til
pasient



Regulatorisk veiledning- europeisk- nasjonalt



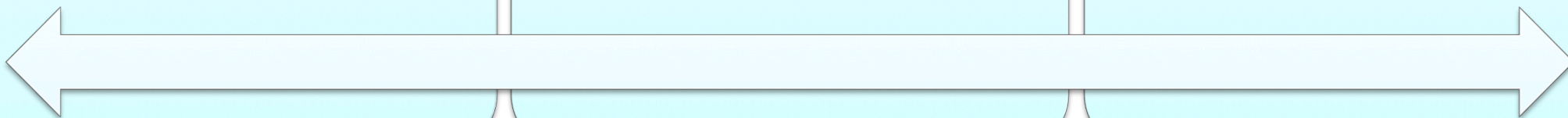
European Medicine Agency
Scientific Advice



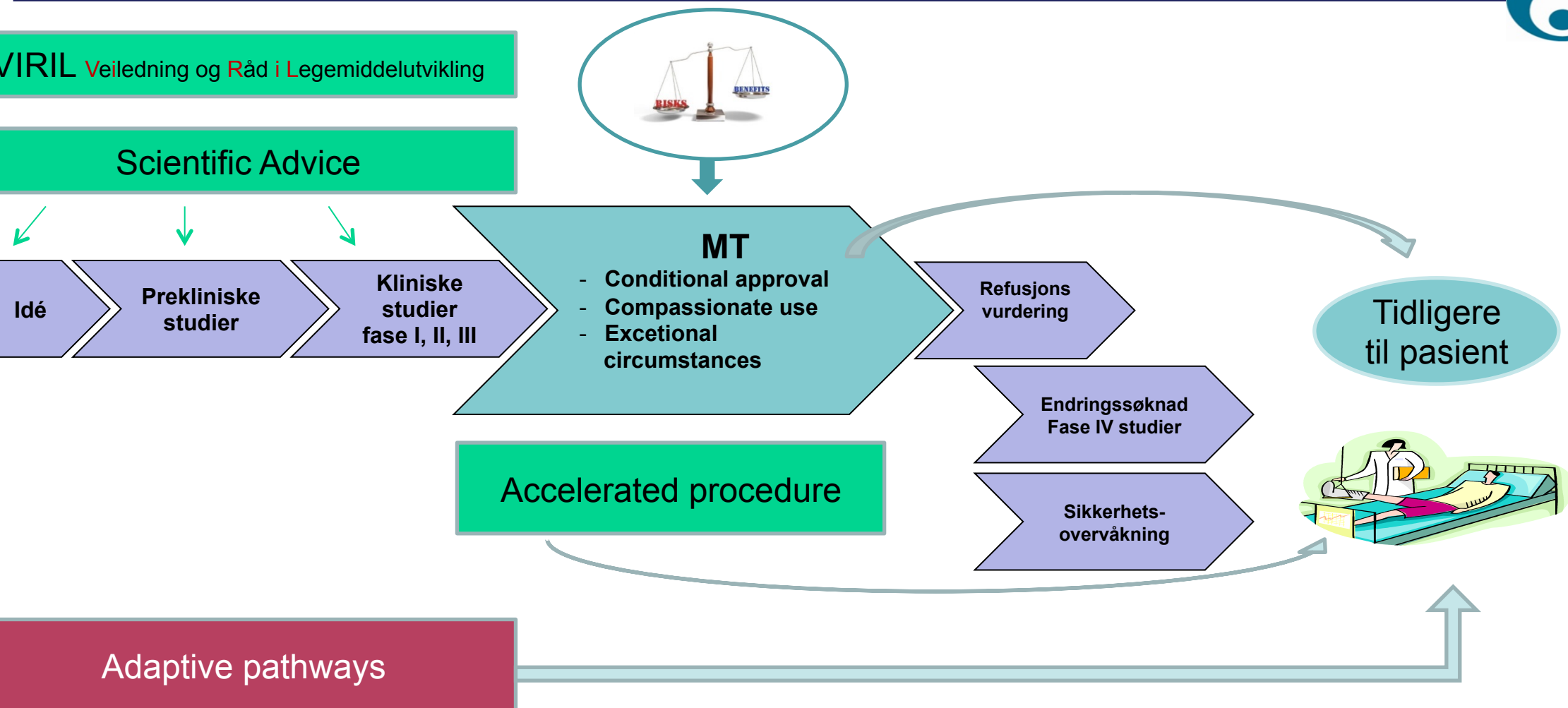
Statens Legemiddelverk
Veiledning og **R**åd i
Legemiddelutvikling
(prosjektet VIRIL)



Andre nasjonale
myndigheter
Vitenskapelig/regulatorisk
veiledning



Godkjenningsprosedyrer - muligheter



«Gamle» antibiotika med markedsføringstillatelse



- Hva gjør man regulatorisk for å bidra til riktig bruk?
 - oppdatering av kunnskap i SPC
 - har man nok kunnskap ?



Ulike preparatomtaler for «gamle» antibiotika i ulike land

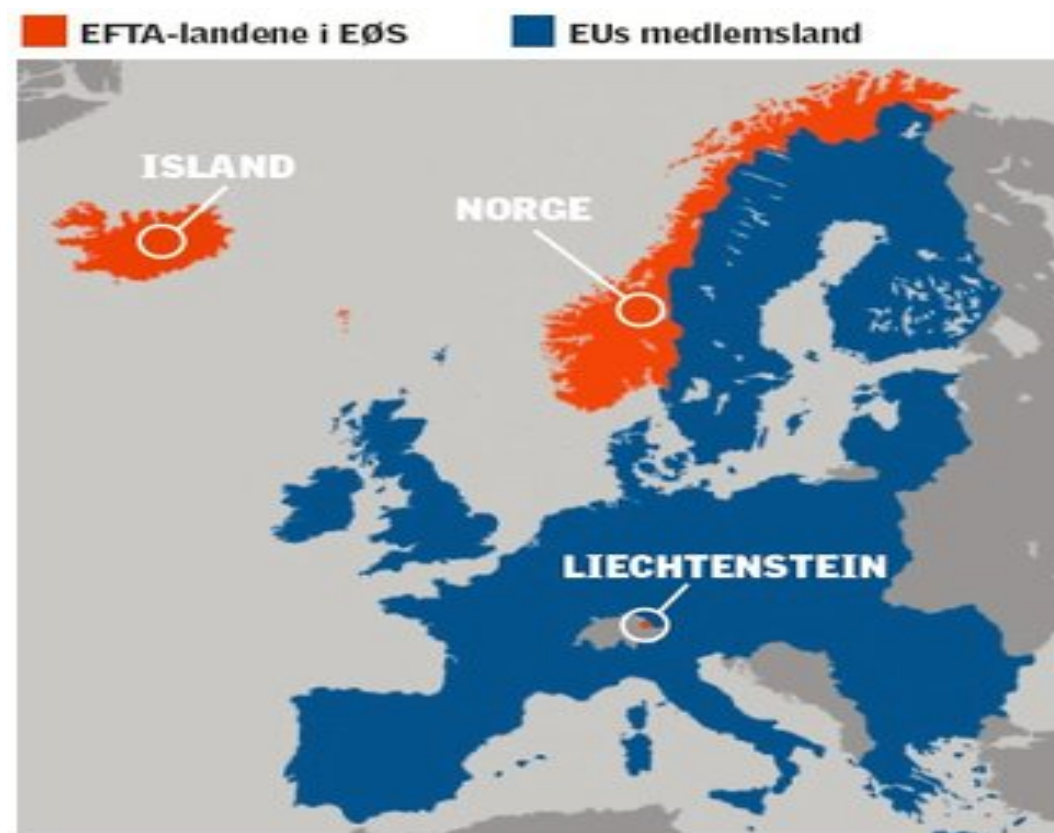


Årsaker

Ulike prosedyrer i EU

Godkjent nasjonalt i ulike land

Regulatoriske krav endret



Regulatoriske «verktøy» for oppdatering av SPC



Referral- voldgiftsprosedyrer

- Artikkel 30 – harmonisering
- Artikkel 31 – nytte/risiko – folkehelseinteresse
- Artikkel 107 – sikkerhet

Formål

- Harmonisering på tvers av EU
- Effektive og sikre legemidler til pasient
- Hindre videre resistensutvikling



Risks

Be

NB! NB!

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

Art. 30 referrals gjennomført for antibiotika



Produktnavn	Virkestoff	CHMP beslutningsdato	Kommisjonens beslutningsdato
proxin	ciprofloksacin	24.07.2008	07.10.2008
eronem	meropenem	23.07.2009	15.10.2009
ugmentin	amoksicillin/klavulansyre	19.01.2009	19.10.2009
azocin	piperacillin/tazobactam	21.10.2010	21.02.2011
ortum	ceftazidim	21.10.2010	13.01.2011
enam	imipenem/cilastatin	06.12.2010	10.03.2011
avanic	levofloxacin	24.05.2012	31.07.2012
nacef / Zinnat	cefuroksim natrium/aksetil	24.05.2012	10.09./23.08.2012
argocid	teicoplanin	30.05.2013	12.09.2013
moxicillin	amoksicillin	25.06.2015	20.08.2015



Eksempel på harmonisert SmPC: Amoksicillin



► Home ► Find medicine ► Human medicines ► Referrals

Amoxil

Summary

Key facts

All documents

On 25 June 2015, the European Medicines Agency completed a review of Amoxil. The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) concluded that there is a need to harmonise the prescribing information for Amoxil in the European Union (EU).

► Expand all items in this list

✚ What is Amoxil?

✚ Why was Amoxil reviewed?

✚ What are the conclusions of the CHMP?

Name	Language	First published	Last updated
 Questions and answers on Amoxil and associated names (amoxicillin)	EN = English 	2015-06-26	2015-09-14

GO ►

Hva?

- Vurdering av effektdokumentasjon
- Omformulere/spesifisere indikasjonene
 - retningslinjer
- Revurdering av dosering
 - alle aldersgrupper
- Beskrivelsen av mikrobiologisk egenskaper

Hvilke avsnitt?

4.1: Indikasjon

4.2: Dosering og administrasjon

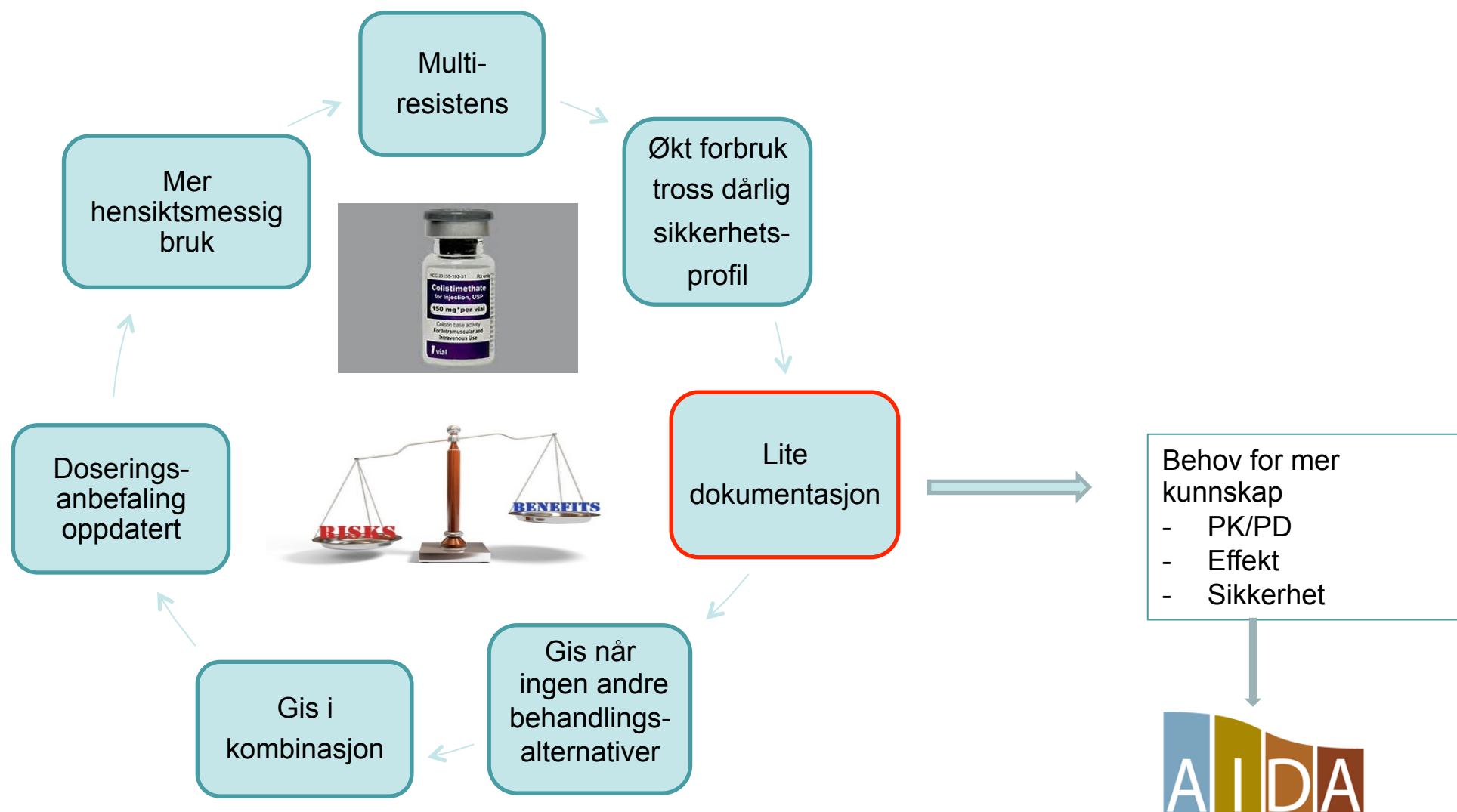
4.3: Kontraindikasjoner

4.4: Advarsler

5.1: Farmakodynamikk

Eksempel revurdering nytte/risiko 2014

→ Polymyksin



Regulatoriske utfordringer



- Antall prosedyrer/år er begrenset
 - kapasitetsspørsmål i EU nettverket
- Kvalitet på data varierer
- Tilgjengelighet



Er det regulatoriske på plass?



Legemiddelnettverk



Tilpassede prosedyrer

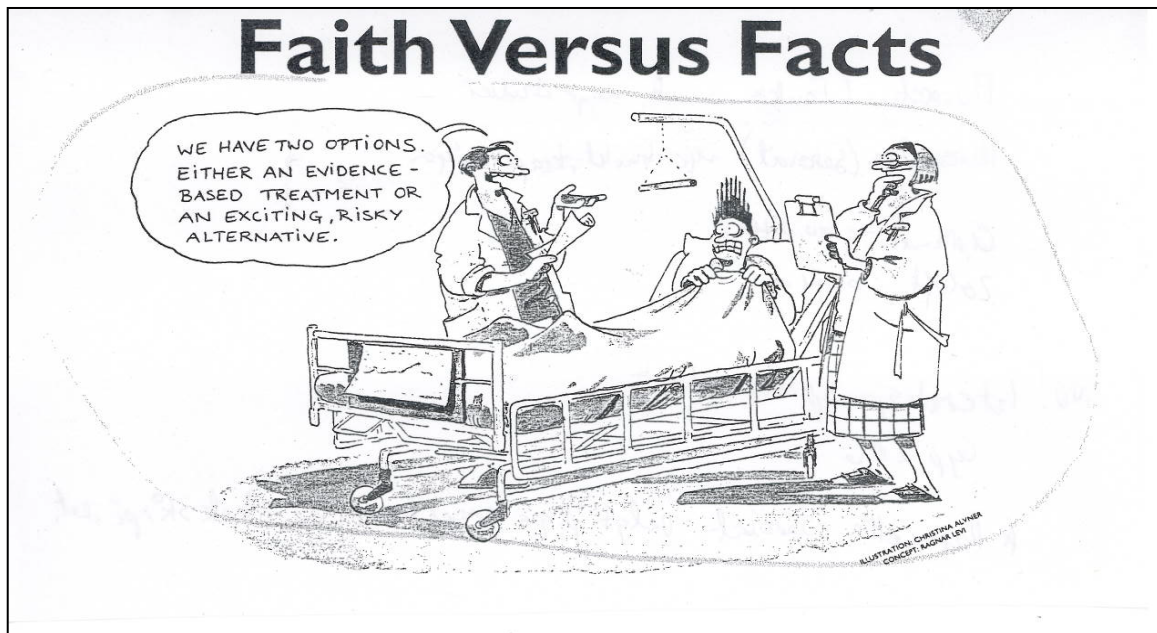


Regulatorisk
vitenskapelig råd

- VIRIL
- Scientific Advice



«Gamle» antibiotika
Oppdatering av SPC/PV



Takk for oppmerksomheten!

- Back up slides

Godkjenningsprosedyrer



- Bygger på;
 - ✓ Faglig utredning i nettverk
Omforent beslutning (Kvalitet, sikkerhet og effekt)
 - ✓ Beslutningsgrunnlaget baserer seg på
Nytte – risiko forhold
 - ✓ Grunnlag for avslag
Begrunnet "Fare for folkehelsen"
 - ✓ Uklarheter kan bli løst vha.: smalere indikasjon, andre endringer i SPC
 - ✓ MT utstedes med...
SPC, PV og merking



Nøkkel til lovlig markedsføring !

SPC/PIL [http://](http://www.legemiddelverket.no)

www.legemiddelverket.no

EPAR <http://www.ema.europa.eu>

PAR <http://www.hma.eu>

Tiltak: ny kunnskap om gamle antibiotika

AIDA

- Prosjekt finansiert av EU kommisjonen
- Formål:
Bevare effektive gamle antibiotika for fremtidige generasjoner mot resistens
- Multinasjonalt samarbeid mellom 14 partnere fra 11 land
- Tidslinje: 2011-2016

Kliniske studier

