

Nasjonal legemiddelberedskap- Delrapport: Legemiddelproduksjon

RAPPORT IS-2873



Innhold

Forord	2
Sammendrag	4
1. Innledning	7
1.1 Bakgrunn	8
1.2 Legemiddelberedskap som begrep	9
1.3 Produksjon som begrep	9
1.4 Delprosjektet	10
1.5 Avgrensning	10
1.6 Arbeidsprosess	10
2. Dagens situasjon	13
2.1 Status på tidligere anbefalte tiltak	14
2.2 Kartlegging av dagens situasjon	15
2.3 Apotekproduksjon	15
2.4 Industriell produksjon	16
2.5 Oppdragsproduksjon	17
2.6 Kompetanse	17
3. Utfordringer	19
4. Anbefalinger	24
4.1 Tilnærming	25
4.2 Virkemidler	25
4.3 Kjennetegn	26
4.4 Anbefalinger	26
5. Prioritering	43
5.1 Rangering av anbefalingene	44
5.2 Realiseringstid	45
6. Vurderinger	47
7. Strategi for produksjon til beredskapsformål	53
8. Konklusjon	56
9. Vedlegg	58

Forord

I 2018 fikk Helsedirektoratet i oppdrag å foreta ny vurdering av legemiddelberedskapen i Norge. Rapporten Nasjonal legemiddelberedskap-vurderinger og anbefalinger (IS-2837) ble overlevert Helse- og omsorgsdepartementet 21. juni 2019.

Legemiddelberedskap og forsyningssikkerhet henger nøye sammen med en levedyktig norsk legemiddelproduksjon. Dette gjelder også produksjonsenheter innenfor apotektilvirkning.

Norsk produksjon vil aldri fullt ut kunne dekke behovet for beredskap og forsyningssikkerhet av legemidler, men vil være et viktig bidrag i tillegg til leveringsavtaler og samarbeid med utenlandske produsenter av viktige legemidler for å sikre langsiktig leveringsevne.

Arbeidet med delrapporten om legemiddelproduksjon har vært omfattende og mange fagpersoner og aktører har vært involvert. Helsedirektoratet retter en stor takk til alle medvirkende for gode forslag og innspill.

Johan Georg Røstad Torgersen
Divisjonsdirektør kvalitet og forløp, Helsedirektoratet

Sammendrag

Bakgrunn

I 2018 fikk Helsedirektoratet i oppdrag å foreta ny vurdering av legemiddelberedskapen i Norge. Rapporten Nasjonal legemiddelberedskap- vurderinger og anbefalinger (IS-2837) ble overlevert Helse- og omsorgsdepartementet 21. juni 2019. Anbefalinger knyttet til produksjon av legemidler ble diskutert, men på grunn av kompleksiteten og omfanget ble det besluttet å utarbeide en delrapport om produksjon av legemidler.

Legemiddelmangel er et økende globalt problem, og temaet får stadig større oppmerksomhet. Produksjon av viktige legemidler som ikke lenger har patenbeskyttelse (generika) har blitt flyttet til land som Kina. Alle ledd i forsyningskjeden for legemidler har så små lagre som mulig for å holde lagerkostnadene nede. Det produseres ikke flere legemidler enn det som forventes solgt. Mangel på buffer gjennom alle ledd i forsyningskjeden gjør at spesielt et land som Norge, som er et lite marked og med en liten egenproduksjon av legemidler, befinner seg i en utsatt posisjon dersom det oppstår en mangel, enten årsaken er forsyningssvikt eller etterspørselssjokk.

Legemiddelberedskap og forsyningssikkerhet henger nøye sammen med en levedyktig norsk legemiddelproduksjon. Rapportens hovedfokus er å fremme anbefalinger som vil bidra til å øke tilgangen til legemidler ved forsyningssvikt. Selv om rapporten ikke skal fokusere på næringsutvikling, så henger dette sammen med anbefalinger for å øke tilgangen til definerte legemidler ved forsyningssvikt.

Det har vært lagt stor vekt på å innhente informasjon og å lytte til de berørte aktørene som spiller en rolle i produksjon og i beredskapen av legemidler i Norge. Med bakgrunn i intervjuer og rådslag ble tilnærming, virkemidler, kjennetegn for et legemiddel som indikerer behov for norsk produksjon og alternative anbefalinger for å styrke norsk legemiddelproduksjon til beredskapsformål kartlagt.

Tilnærming: Ved forsyningssvikt eller i en beredskapssituasjon kan det være for sent å starte produksjon. Det anbefales derfor en proaktiv tilnærming. Med en proaktiv tilnærming menes at definerte legemidler produseres fortløpende, og at det er viktig å ha et produksjonsapparat som har en viss aktivitet i en normalsituasjon. Det bør legges til rette for økt nasjonal, nordisk og europeisk produksjon av legemidler, og som et grunnprinsipp anbefales en statlig forsikringsordning i form av insentiver eller regulatoriske initiativ i kombinasjon med lønnsom virksomhet.

Virkemidler: Informasjonen fra intervjuene ble kategorisert innenfor et sett av temaer. Disse temaene eller virkemidlene ble rangert under rådslaget, Finansiering og eierstyring ble gitt høyest prioritet:

- Finansiering og eierstyring
- Innkjøpspolitikk
- Regelverk
- Kompetanse og kapasitet
- Rutiner og ansvar
- Internasjonalt samarbeid

Kjennetegn: Følgende kjennetegn for et legemiddel som indikerer behov for norsk produksjon eller nordisk/europeisk samarbeid for å forhindre forsyningssvikt ble definert:

- Legemidler som har gått av patent (generika), og hvor det er få leverandører av legemiddelet med markedsføringstillatelse (MT) i Norge eller at leverandører ikke ønsker å opprettholde eller søke MT i Norge.

- Særnorske terapitradisjoner som det vurderes viktig å opprettholde
- Størrelsen på berørt pasientgruppe
- Konsekvenser for pasientenes liv og helse
- Få alternative behandlinger for gitte sykdomstilstander
- Få leverandører av virkestoffet på verdensbasis
- Antall mangler historisk
- Prognose på mangler fremover
- Forventet varighet på mangelen

Det omfatter kritiske legemidler der mangel kan få skade på liv og helse ved manglende behandling.

Anbefalinger: Anbefalingene ble definert med bakgrunn i hvilke virkemidler som bør tas i bruk for å styrke norsk legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt. Legemiddelberedskap og forsyningssikkerhet i Norge henger nøye sammen med at vi har en levedyktig norsk produksjon. Tiltakene omhandler anbefalinger for å bidra til eller etablering av en styrket legemiddelproduksjon, og anbefalinger som omhandler styrket legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt. Noen av anbefalingene eller deler av anbefalingene kan være endringer av praksis, men andre tiltak krever endringer av lover og forskrifter og/eller styrking av etablerte enheter eller etablering av enheter og ordninger som ikke finnes i dag. Forsyningskjeden for legemidler er internasjonal, og årsakene til legemiddelmangel ligger ofte utenfor Norges grenser. Nordisk og europeisk samarbeid er derfor viktig også for å bidra til en styrket legemiddelproduksjon i Norge. Anbefalingene for økt beredskap og forsyningssikkerhet basert på norsk produksjon, må også sees i sammenheng med tiltak som beskrevet i rapporten Nasjonal legemiddelberedskap.

Anbefalingene som er vist i tabellen på neste side omhandler anbefalinger både på nasjonalt og nordisk/europeisk nivå. Når det gjelder denne delrapporten skilles det ikke på anbefalinger som omhandler nasjonale eller regionale/lokale forhold.

#	Anbefalinger	Virkemidler	Gjennomføres/ Utreides
	Bidra til eller etablering av en styrket legemiddelproduksjon		
1	Foreta en samfunnsøkonomisk analyse av muligheten for produksjon av smalspektrerte antibiotika i Norge.		G
2	Legge til rette for økt nasjonal, nordisk eller europeisk samarbeid om leieproduksjon/produksjon av legemidler	Finansiering og eierstyring	U
3	Kartlegge dagens produksjonskapasitet (industri og apotek) og kompetanse, samt identifisere behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering	Finansiering og eierstyring, Kompetanse og kapasitet	G
4	Utarbeide en nasjonal strategi for opprettholdelse av norsk produksjonskompetanse	Kompetanse og kapasitet	G
	Tilrettelegge for styrket legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt		
5	Kjøre inn virkestoff og råvarer for norsk produksjon av definerte legemidler å opprettholde et nasjonalt lager av kritiske råvarer	Finansiering og eierstyring, Innkjøpspolitikk, Regelverk	U
6	Etablere et operativt forum som har beslutningsmyndighet til å foreslå oppstart av produksjon av legemidler ved forsyningssvikt.	Rutiner og ansvar, Regelverk	U
7	Tillate å selge ut lagerbeholdning av legemiddel produsert for å avhjelpe forsyningssvikt når legemiddel med MT er tilbake.	Regelverk	U
8	Vurdere krav til kvalitet og dokumentasjon for legemidler som produseres til beredskapsformål	Regelverk	U
9	Definere mandat og rammevilkår for norsk apotekproduksjon og for samarbeid med farmasøytisk industri ved mangelsituasjoner	Rutiner og ansvar, Kompetanse og kapasitet	G
10	Arbeide for et enhetlig regelverk for apotekproduksjon i Norden, samt løfte serviceproduksjon til et samarbeid om leieproduksjonsavtaler på nordisk nivå.	Internasjonalt samarbeid, Regelverk	U
11	Samarbeid om innkjøp av råvarer til apotekproduksjon på nordisk nivå.	Internasjonalt samarbeid, Regelverk	G
12	Arbeide for en felles nordisk/europeisk formelsamling for apotekproduserte legemidler.	Internasjonalt samarbeid	U

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

I de senere årene har problematikken rundt forsyningssvikt blitt mer og mer aktuell, og det er her behovet for en revidert beredskap dermed også har blitt tydeligst. Legemiddelberedskap ved etterspørselssjokk (katastrofer eller andre større hendelser) inngår i arbeidet med revisjon av helseberedskapsloven, men henger nøye sammen med forsyningssvikt av legemidler. Formålet med en nasjonal legemiddelberedskap er å sikre den norske befolkningens tilgang til legemidler slik at nødvendig medisinsk behandling kan opprettholdes ved forsyningssvikt eller ved etterspørselssjokk. Det globale trusselbildet har endret seg de siste årene, og dermed også beredskapsutfordringene. Legemiddelmangel er et økende globalt problem, og temaet får stadig større oppmerksomhet. Alle ledd i forsyningskjeden for legemidler har så små lagre som mulig for å holde lagerkostnadene nede. Det produseres ikke flere legemidler enn det som forventes solgt. Mangel på buffer gjennom alle ledd i forsyningskjeden gjør at spesielt et land som Norge, som er et lite marked og med en liten egenproduksjon av legemidler, befinner seg i en utsatt posisjon dersom det oppstår en mangel, enten årsaken er forsyningssvikt eller etterspørselssjokk.

En levedyktig legemiddelproduksjon i Norge og samarbeidende land vil på sikt bidra positivt til å kunne styrke tilgangen av legemidler. Rapporten Nasjonal legemiddelberedskap- vurderinger og anbefalinger ble overlevert til Helse- og omsorgsdepartementet 21.06.2019¹. Anbefalinger knyttet til produksjon av legemidler ble diskutert, men på grunn av kompleksiteten og omfanget ble det besluttet å utarbeide en delrapport om produksjon av legemidler. r. Det at kun en marginal andel av legemidlene som forbrukes i Norge produseres i Norge, ble vurdert som en av svakhetene med dagens beredskapsforsyning. Det er viktig å sikre tilgang til legemidler som brukes av store pasientgrupper. Dette er ofte eldre legemidler som har gått av patent (ikke har dokumentbeskyttelse) og ikke de nye, dyre innovative legemidlene. Dette kan oppnås ved å ha levedyktige produksjonsbedrifter. Norge kan aldri bli selvforsynt, men vi kan utvikle mer legemiddelproduksjon i Norge. Manglende legemiddelproduksjon i Norge gjøre oss mer sårbare for avbrudd i legemiddelforsyningen. Det er også viktig å sikre legemiddelforsyningen til mindre og spesielt sårbare grupper. Serviceproduksjonen og sykehusapotekene har hatt en rolle som produsent av nisjeprodukter til sårbare pasientgrupper som ikke har hatt andre tilbud.

Rapportens hovedfokus er å fremme og samle anbefalinger som vil bidra til en styrket legemiddelproduksjon og til å øke tilgangen til legemidler ved forsyningssvikt. Disse anbefalingene vil danne grunnlaget for videre utviklings- og utredningsarbeid. Selv om rapporten ikke skal fokusere på næringsutvikling, så henger dette sammen med anbefalinger om å øke tilgangen til definerte legemidler ved forsyningssvikt. For å ha en beredskapsproduksjon ved forsyningssvikt av legemidler er det viktig å sikre opprettholdelse av produksjonsmiljøene i Norge.

I denne sammenheng er det viktig å vurdere:

- Når er det nødvendig utfra et beredskapsbehov å avvike fra EØS regelverk for å trygge liv og helse?
- Når er norsk legemiddelproduksjon en del av løsningen?
- Hva er definisjonen på kritiske legemidler?

¹ Nasjonal legemiddelberedskap- vurderinger og anbefalinger (IS-2837) <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/nasjonal-legemiddelberedskap>

- Hvordan legge til rette for norsk legemiddelproduksjon i de tilfellene dette skal være en del av løsningen?

1.2 Legemiddelberedskap som begrep

I dette prosjektet defineres legemiddelmangel som et avbrudd i flyten av legemidler fra et ledd til det neste i forsyningskjeden. Et eksempel er avbrudd i forsyningen av et gitt legemiddel inn til grossist i Norge. Legemiddelmangel kan med en slik definisjon oppstå før den påvirker pasienten, og er viktig med tanke på analyse av svakheter og tiltak for å bedre legemiddelberedskapen.

Forsyningssvikt: Defineres som en unormalt høy reduksjon i tilbudet av legemidler over kortere eller lengre tid.

Etterspørselssjokk: Defineres som ulykker, terrorangrep, krigstilstander eller andre større akutte hendelser hvor det vil være en unormalt høy økning i etterspørsel etter legemidler på kort tid.

1.3 Produksjon som begrep

Produksjon av legemidler kan grovt sett deles i følgende grupper:

- 1) produksjon av virkestoff (API) og råvarer gjennom kjemiske eller biologiske prosesser
- 2) produksjon av bruksferdig legemiddel basert på innkjøpte råvarer (virkestoffer og hjelpestoffer) og pakningsmateriell
 - Hoveddelen av legemidlene som benyttes i Norge er industrielt fremstilt og har markedsføringstillatelse (MT).
 - De apotekfremstilte legemidlene som produseres til lagerhold har ikke MT og kan i dag kun produseres hvis det ikke finnes tilsvarende legemiddel med MT.
 - Apotektilvirkning kan deles i produksjon til lagerhold, det som produseres etter den enkelte resept og det som er tilberedning (istandgjøring). Omtale av apotektilvirkning i rapporten vil hovedsakelig omhandle lagerproduksjon.

Det som hovedsakelig foregår i Norge er tilvirkning av bruksferdige legemidler. Legemiddelverket utsteder tilvirkertillatelse både for produksjon av API og for bruksferdige legemidler. Tilvirkning er definert i §1-2 i Forskrift om tilvirkning og import av legemidler². Tilvirkning i apotek³ er omtalt i Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek. Tilvirkning til den enkelte pasient i apotek omtales som resepturproduksjon, mens tilberedning er enkel istandgjøring til den enkelte pasient (se vedlegg B):

- Med tilvirkning menes fremstilling, pakking, ompakking, etikettering, om-etikettering og frigivelse av legemidler, samt de nødvendige kontroller i forbindelse med slike aktiviteter. Tilvirkning omfatter også produksjon til den enkelte person som ved persontilpasset medisin som forventes å øke i fremtiden. For de aller fleste produkter vil de første trinnene i produksjonen av persontilpasset medisin være å betrakte som tilvirkning. De siste trinnene/eventuelt siste klargjøring av produktet før det gis til pasienten, som kan bli ansett som tilberedning. For

² Forskrift om tilvirkning og import av legemidler: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2004-11-02-1441>

³ Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-06-26-738>

eksempel hvis produktet må holdes fryst etter produksjon, men må tines og eventuelt blandes ferdig like før det kan gis til pasienten.

- Tilberedning er en enkel tilvirkning av legemiddel som på grunn av kort holdbarhet, må gjøres bruksferdig umiddelbart før bruk.

1.4 Delprosjektet

Effektmål:

- Prosjektet skal gi økt forståelse for hvilken rolle produksjon kan spille i legemiddelberedskap

Resultatmål:

- Kartlegge dagens situasjon for produksjon av legemidler i Norge.
- Identifisere utfordringer og muligheter med produksjon av legemidler i beredskapsøyemed og spesielt ved forsyningssvikt.
- Fremme et sett med anbefalinger for produksjon av legemidler med den hensikt å redusere risikoen for forsyningssvikt.

1.5 Avgrensning

Legemiddelberedskap ved etterspørselssjokk (katastrofer, ulykker, krigstilstander eller andre større akutte hendelser) inngår i utredningen Revisjon av helseberedskapsloven og er derfor ikke vurdert i besvarelsen av dette oppdraget. Prosjektet har konsentrert sin innsats rundt forsyningssvikt, i samsvar med kjernen i den aktuelle problemstillingen, nemlig et økende antall avbrudd i legemiddelforsyningen inn til Norge. Det vil oftest være slik at tiltak når det gjelder produksjon av legemidler mot forsyningssvikt også har en effekt mot etterspørselssjokk og henger nøye sammen med at Norge har en levedyktig legemiddelproduksjon.

1.6 Arbeidsprosess

Hovedprosjektets metode tilfredsstiller på et prinsipielt nivå de seks spørsmålene som utgjør minimumskravet til Utredningsinstruksen⁴. I delprosjekter er utredningsinstruksen fulgt frem til å identifisere relevante tiltak. Deretter har vi samlet alle innspill til en overbygning/strategi og et sett av anbefalinger som understøtter denne strategien.

Organisering av prosjektet

Styringsgruppen er den samme som i hovedprosjektet og består av representanter fra Legemiddelverket og fra Helsedirektoratet. Det ble nedsatt en arbeidsgruppe bestående av representanter fra Legemiddelverket, Legemiddelindustriforeningen (LMI), Sykehusapotekene HF (representert ved Sykehusapotekene Oslo) og Serviceproduksjon AS (SPAS).

Innhenting av informasjon

⁴ Utredningsinstruksen: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/instruks-om-utredning-av-statlige-tiltak-utredningsinstruksen/id2476518/>

Det har vært lagt stor vekt på å innhente informasjon og å lytte til de berørte aktørene som bør spille en rolle i produksjon og i beredskapen av legemidler i Norge. Data ble innhentet ved å gjennomføre intervjuer og rådslag med alle som ble intervjuet. Alle involverte ga også innspill til rapporten. Formålet var å bidra til å kartlegge dagens situasjon, samt identifisere utfordringer og muligheter. Figur 1 beskriver arbeidsprosessen i delprosjektet.



Figur 1 Beskrivelse av arbeidsprosessen i delprosjektet

Intervjuer: Formålet var å bidra til oppfyllelse av de to første resultatmålene, nemlig å kartlegge dagens situasjon, samt identifisere utfordringer og muligheter. Det ble utarbeidet en intervjuguide, og intervju ble foretatt av aktører som representerer:

- produksjon i kommersielle bedrifter
- produksjon i regi av apotek
- nasjonal helseforvaltning
- kompetanse og utdanning

Rådslag: Det ble avholdt et rådslag med alle som ble intervjuet, og i tillegg deltok representant fra en pasientorganisasjon. Hensikten med rådslaget var å forankre virkemidler og anbefalinger med utgangspunkt i intervjuene.

I rådslaget ble det arbeidet med strategi og virkemidler for styrking av norsk legemiddelproduksjon til beredskapsformål hvor formålet var å definere hvilken rolle norsk legemiddelproduksjon skal ha for å hindre forsyningssvikt, om noen rolle i det hele tatt. Med utgangspunkt i definerte virkemidler ble det foreslått konkrete anbefalinger.

Arbeidsmøter: Etter rådslaget ble det arbeidet videre med konkretisering av anbefalingene og koblingen til virkemidler.

Følgende instanser ble intervjuet og/eller deltok i rådslaget og kommenterte på utkast til delrapport, og deres kommentarer er implementert i rapporten:

- Statens legemiddelverk
- Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI)
- Sykehusapotekene i Oslo
- Sjukehusapoteka Vest
- Sjukehusapoteket i Bergen

- Sykehusapotekene HF
- Serviceproduksjon AS (SPAS)
- Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap i spesialist -helsetjenesten (Mangelsenteret)
- Legemiddelindustriforeningen (LMI)
- Curida
- Vistin Pharma
- Takeda
- Fresenius Kabi
- Norges Farmaceutiske forening
- Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
- Stoffskifteforbundet

2. Dagens situasjon

2.1 Status på tidligere anbefalte tiltak

Nedenfor følger en tabell over tidligere anbefalte tiltak. Sykehusapotekene HF sendte i 2011 et brev til Helsedirektoratet hvor det ble uttrykt bekymring over status for sterilproduksjon av legemidler og tilgang til sterile legemidler til små pasientgrupper med spesielle behov⁵. Strategien for Nasjonal legemiddelberedskap (IS-1993) fra 2012⁶ og tilhørende delrapport om produksjon av legemidler (IS-1995)⁷ gir en oversikt over nasjonal legemiddelproduksjon og den betydning og mulighet denne har i beredskapssammenheng. Behovet for en sikring av sterilproduksjon av legemidler fremgår av rapporten Nasjonal legemiddelberedskap for spesialisthelsetjenesten fra 2015⁸. Helsedirektoratet har tidligere vurdert om det bør gjennomføres konkrete tiltak for å sikre nødvendighet produksjonskapasitet i Norge, men beskriver kun sterilproduksjon av legemidler i regi av sykehusapoteke og SPAS⁹.

Tabell 1: Oppsummering av tidligere anbefalte tiltak relatert til legemiddelproduksjon.

Sykehusapotekene HF 2011 • Det bør settes fokus på hvilke lokaler og hvilken kompetanse som finnes tilgjengelig nasjonalt i en beredskapssituasjon. • Kvalifiserte enheter / lokaler med infrastruktur, tilvirkertillatelse for sterilproduksjon, utstyr og personale må opprettholdes også i normalsituasjon for å være drillet til å takle kritiske situasjoner.
Nasjonal strategi og delrapport om produksjon 2012 • Produksjon gjennom serviceproduksjonsordningen og sykehusapotekene ble anbefalt styrket og videreutviklet. • Å sikre nasjonal produksjonskompetanse og nasjonale produksjonsanlegg av et visst format er viktig i et beredskapsperspektiv. Dette gjelder spesielt sterile legemidler¹⁰ • Disse legemidlene brukes ofte akutt, krever høy kompetanse hos produksjonspersonalet og kostbare produksjonsanlegg som må holdes kontinuerlig i drift • Anbefaling nr.6: Etablering av et nasjonalt kompetansesenter for sterilproduksjon av legemidler.
Spesialisthelsetjenestens strategi fra 2015 • Det anbefales at nasjonal produksjonskapasitet sikres for lagerproduksjon av sterile legemidler.
Sterilproduksjon av legemidler fra 2015 • En videreføring av dagens sterilproduksjon vil trolig forutsette en overgang til en mer langsiktig rammefinansiering. • Det kan også vurderes å opprette et nasjonalt senter for legemiddelproduksjon.

⁵ Brev fra Sykehusapotekene HF datert 22. desember 2011

⁶ Nasjonal legemiddelberedskap, strategi og plan, IS-1993, Helsedirektoratet, 2012: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-legemiddelberedskap-strategi-og-plan>

⁷ Nasjonal legemiddelberedskap. Delrapport- produksjon av legemidler i Norge, IS-1995, 2012

⁸ Nasjonal legemiddelberedskap for spesialisthelsetjenesten, juni 2015: <https://www.helse-sorost.no/Documents/Helsefaglig/Beredskap/Dokumenter/Rapport%20nasjonal%20legemiddelberedskap.pdf>

⁹ Legemiddelberedskap -sterilproduksjon av legemidler 13/9718-15, datert 29.09.2015

¹⁰ En svakhet at det ble lagt mest vekt på sterilproduksjon, sett i lys av hvor mange leveringssvikt som rammer som ikke er sterile legemidler. Apotekforeningen påpekte dette i et brev til HOD i 2012 ref 12/112-3/TR/raa

Ingen av de anbefalte tiltakene i tabellen som omhandler produksjon av legemidler er styrket eller fulgt opp i ettertid. I tillegg omhandler disse tiltakene kun sterilproduksjon via sykehusapotekene og SPAS og ikke industriell produksjon av legemidler (se 2.4).

2.2 Kartlegging av dagens situasjon

Kartlegging av dagens situasjon innebærer å få oversikt over hvilke produksjonsbedrifter som er aktive i Norge, hvilke som opererer på kommersiell basis og hvilke som opererer på statlig basis, hvilke legemidler som produseres, hvilken teknologi og kompetanse de innehar. Se vedlegg C, D og E.

Legemiddelproduksjonen kan deles to grupper:

- Produksjon etter nasjonalt regelverk for apotektilvirkning
- Industriell produksjon etter EU /GMP

I tillegg til private produksjonsbedrifter består produksjonsmiljøene i Norge av sykehusapotekene. Norsk farmasøytisk industri omfatter en begrenset virkestoffproduksjon, produksjon av legemidler med markedsføringstillatelse og resepturleieproduksjon¹¹. Enkelte bedrifter produserer i forsknings- og utviklingsfasen, men har ikke legemidler med markedsføringstillatelse. I tillegg kommer bedrifter med tilvirkertilatelse for legemidler i Norge for ompakking og tilvirkning av fiskeoljer, gass, dosepakkede legemidler.

Sykehusapotekene produserer legemidler innenfor Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek¹², og dette omfatter legemidler uten markedsføringstillatelse. Når det gjelder apotekproduksjon fokuseres det i rapporten på lagerproduksjon. Magistrell produksjon i apotek er viktig for å løse enkelttilfeller av behov for produksjon, men kan aldri være løsningen for store pasientgrupper.

Norsk legemiddelproduksjon har kompetanse, produksjonsfasiliteter og kunnskap til å produsere mange legemiddelformer¹³ og flere ulike API-er. Det er et spørsmål om prioriteringer, forretningsmodeller og finansiering.

2.3 Apotekproduksjon

Sykehusapotekene: Det er 30 sykehusapotek i Norge fordelt på fire sykehusapotekforetak tilhørende hvert av de fire regionale helseforetakene. I tillegg finnes det to private sykehusapotek i Oslo; Lovisenberg og Diakonhjemmet. Alle sykehusapotek er samlokalisert med et sykehus. De fleste sykehus får sine legemidler levert fra sykehusapotek, se vedlegg C:

- Sykehusapotekene blander sterile legemidler med kort holdbarhet til den enkelt pasient.
- Produksjon av ikke- sterile legemidler til den enkelte bestilling, magistrell produksjon, foregikk tidligere på alle sykehusapotek og de fleste andre apotek. I dag foregår dette ved Sykehusapoteket Oslo, Ullevål, ved Sjukehusapoteket i Bergen, Sykehusapoteket i Trondheim og Sykehusapoteket i Tromsø.

¹¹ Med resepturleieproduksjon menes Resepturproduksjon hvor legemidlet selges til andre selvstendige apotek. https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-06-26-738/KAPITTEL_4#KAPITTEL_4

¹²Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-06-26-738>

¹³ de tradisjonelle legemiddelformene

- Sykehusapotekene i Oslo, og Sjukehusapoteket i Bergen produserer også legemidler for lager; både sterile og ikke-sterile. Dette foregår dels i egen regi og dels for Serviceproduksjon AS og omfatter også ikke-sterile legemidler for lager.

Serviceproduksjon: Serviceproduksjon AS (SPAS) er et heleid datterselskap av Apotekforeningen. Selskapets formål er å være et kompetanse- og rådgivningssenter for tilvirkning i apotek. Selskapet skal delta i, utvikle og styrke serviceproduksjonsordningen. Hensikten med serviceproduksjonsordningen er via småskalaproduksjon å dekke gapet mellom det legemiddelindustrien produserer og det som produseres etter den enkelte resept. Dette bidrar til at sluttbruker får tilgang til legemidler og handelsvarer som ikke tilbys av andre aktører. Serviceproduksjon har produktansvaret for NAF-preparatene på vegne av norske apotek. Produksjonen av NAF preparatene er fordelt på fire ulike produksjonssteder. Fordelingen mellom produksjonsstedene er gjort etter ulike legemiddelformer. Det gir en spesialisert og effektiv produksjon på hvert sted, se vedlegg D:

- Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet: Sterile injeksjonspreparater i ampuller og små hetteglass
- Sjukehusapoteket i Bergen: Sterile injeksjonspreparater i større hetteglass, salver og kremer
- Kragerø Tablettproduksjon: Tabletter
- Ås Produksjonslab AS: Ikke-sterile, flytende preparater

Andre aktører: Boots Lørenskog blander sterile og ikke-sterile legemidler til den enkelte pasient for kunder i Boots apotekene.

2.4 Industriell produksjon

I Norge er det 12 produksjonsbedrifter, se vedlegg E. Blant disse har GE Healthcare flest ansatte (Oslo og Lindesnes). Deretter følger Fresenius Kabi (Halden), Takeda (Asker), Pharmaq (Overhalla), Vistin Pharma (Kragerø), og Curida (Elverum)¹⁴.

Legemiddelindustriforeningen (LMI)¹⁵ er bransjeforeningen for legemiddelindustrien i Norge. Norske og utenlandske legemiddelfirmaer som utvikler, produserer, selger eller markedsfører legemidler i Norge kan være medlem av foreningen. En stor del av produksjonskapasiteten ligger idag i anlegg som eies av utenlandske selskaper. Av selskapene nevnt over har kun Vistin Pharma og Curida norske eiere. Til sammen besitter produksjonsbedriftene teknologi, kompetanse og kapasitet til å produsere de fleste legemiddelformer det idag er mangel på¹⁶. Til tross for dette er dagens produksjon som oftest så spesialisert at det vil ta tid å etablere produksjon av nye produkter som en følge av behov sett i lys av legemiddelberedskap. Et viktig element i tiltak for å bedre legemiddelberedskapen i Norge vil derfor være å sørge for at produsentene er forberedt, slik at de kan ha en kort responstid.

Med bakgrunn i de siste årenes nedgang i norsk farmasøytisk produksjon (faste, halvfaste og orale flytende ikke sterile legemiddelformer) kan ikke en ytterligere reduksjon i produksjon av legemidler i Norge

¹⁴ <https://www.menon.no/wp-content/uploads/2019-24-Helsenæringens-verdi-2019-1.pdf>

¹⁵ <https://www.lmi.no/>

¹⁶ Ikke sustained release, 3D printing, inhalasjonslegemidler og andre spesielle måter å dosere et legemiddel på, som påkobling av beholder til f.eks insulinpumper. I tillegg kommer krav til produksjon av for eksempel penicillin, østrogener, hvor miljøkrav setter store begrensninger til hva som kan produseres selv om dette er tabletter, miksturer eller lignende.

utelukkes. Det er ikke definert hva dette vil bety i en situasjon med økt forsyningssvikt av legemidler eller i en beredskapssituasjon.

Som eksempler utviklingen i dette markedet kan nevnes:

- Alharma ble kjøpt av Actavis som igjen ble kjøpt av Teva. Fabrikken på Lier ble kjøpt av Inpac i Sverige og ble leieprodusent for Actavis en kort stund, men klarte ikke å konkurrere med bedrifter fra lavkostland, og produksjonen overført til lavkostland. Videre drift av produksjonsanlegget var ikke lønnsomt, og fabrikken ble lagt ned i 2012.
- Nycomed Pharma og Alharma flyttet utviklingsavdelingene sine på nittitallet eller tidlig etter årtusenskiftet.
- Takeda (tidl. Nycomed Pharma) har i dag bare spesialisert storvolumproduksjon av kalsiumtabletter i Norge, men har en utviklingskompetanse med fokus på den produktporteføljen som produseres i fabrikken. Dette inkluderer galenisk kompetanse, utvikling av analysemetoder, utarbeidelse av tilhørende regulatorisk dokumentasjon, stabilitetstesting og småskala produksjon ifm. galenisk utvikling.
- Takeda har kjøpt Shire og søker nå en kjøper for sin generikaportefolje (produseres ikke i Norge) som omfatter flere generika som i dag brukes av store pasientgrupper.
- Etter oppsplitting av Weifa er TPI Norway (tidligere produksjonsanlegg Weifa Kragerø) nå leieprodusent for blant annet Karo Pharma. TPIs produksjonsavtale med Karo Pharma (Weifa) må som andre leieproduksjonsavtaler reforhandles ved et gitt tidspunkt og er derfor usikre mht. langtidsperspektiv, det gir på den andre siden en mulig tilgjengelig produksjonskapasitet.

2.5 Oppdragsproduksjon

Det er et begrenset antall produsenter i Norge som utfører industriell oppdragsproduksjon av legemidler for andre aktører, deriblant TPI, Fresenius Kabi, Institutt for energiteknikk (IFE), Pharma production og Curida. Se vedlegg E. Aktørene innenfor apotektilvirkning kan sette bort produksjon i form av oppdragsproduksjon. Et eksempel er produksjon av ulike smerteblandinger og smertekassetter hos Fresenius Kabi etter oppdrag fra sykehusapotek.

Aktørene innen apotektilvirkning kan også utføre oppdragsproduksjon, men da kun for apotekfremstilte legemidler uten MT. Dette fordi produksjonsstedene per i dag ikke har tilvirkertillatelse etter Legemiddeloven¹⁷, kun tilvirkertillatelse etter Apotekloven¹⁸. Curida har gitt signaler på at de vurderer å oppgradere Ås produksjonslab, slik at også denne får tilvirkertillatelse etter Legemiddeloven.

2.6 Kompetanse

Galenisk farmasi inngår i bachelor- og masterutdanningene i farmasiutdanningene i Norge i forskjellig grad og omfang. Det er i flere sammenhenger viktig at studentene har en forståelse for produksjon av legemidler. Klinisk rådgivning bygger også på kunnskap og forståelse om formulering av legemidler.

Alle studenter som utdannes til en farmasimastergrad i Norge skal i prinsippet oppfylle EUs profesjonsdirektiv og dermed ha produksjonskompetanse om doseringsformer, blandbarhet og om et legemiddel kan knuses/deles. NTNU tilbyr en master med hovedvekt på klinisk farmasi. Universitetet i

¹⁷ Legemiddeloven: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1992-12-04-132>

¹⁸ Apotekloven: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2000-06-02-39>

Bergen har redusert sin undervisning innen galenisk farmasi etter avslutning av samarbeid med et engelsk universitet. Bachelor utdanningene er forskjellige på dette punktet, selv om læringsutbyttene sier det samme alle steder. Utdanningen er preget av at >80 % av de ferdige bachelor- og masterstudentene ansettes i apotek ¹⁹.

Produksjonsmiljøene har en sentral rolle i opplæring og videreutdanning av farmasøyter og annet helsepersonell med ansvar for istandgjøring av legemidler til pasienter. Det er et behov for galenisk kompetanse innen produksjon og kvalitet/QP²⁰. Dette er kompetanse det er mangel på i dag og som industrien sliter med å rekruttere til. Industrien opplever at farmasiutdanningene i dag primært er rettet mot apotek som yrkesvei, og etterlyser en mer industrirettet utdanning.

Tilvirkning av cytostatika, smerteblandinger, parenteral ernæring og antibiotika til enkeltpasienter foregår i spesialiserte lokaler ved de fleste av landets sykehusapotek og ved Boots Lørenskog²¹ av spesialtrent personale som har kunnskaper om formuleringer og steril arbeidsteknikk. Tidligere foregikk magistrell ikke-steril produksjon ved de fleste av landets apotek. Selv om dette ikke lenger er tilfellet er det fortsatt viktig av beredskapshensyn at farmasøyter og apotekteknikere innehar denne kompetanse og at dette er en del av farmasiutdanningene. Kunnskap om galenisk farmasi er også viktig for norsk farmasøytisk industri og for opprettholdelse av de produksjonsstedene som er igjen og for etablering av ny teknologi. Manglende tilgang på kompetanse medfører stort krav til lokal opplæring og blir fordyrende for industrien, samtidig er rekruttering/opplæring tidkrevende.

De norske produksjonsmiljøene har blitt gradvis redusert de siste årene (se 2.4). Det er i dag stadig færre personer som har erfaring med industriell formulering/utvikling av legemidler. Til tross for dette har norske legemiddelprodusenter og alle produksjonsenheter innen apotektilvirkning kompetanse om:

- formulering av legemidler generelt
- kvalitetskrav til produksjon
- oppskalering og validering
- produksjon og krav til produksjon for flere API-er
- sterilproduksjon av infusjons og- injeksjonsvæsker, øyedråper
produksjon av flytende løsninger, salver/ kremer, kapsler/tabletter, stikkpiller, øredråper, nesespray, men ikke inhalasjonslegemidler

¹⁹ Informasjonen om utdanningene er innhentet fra Henrik Schultz, instituttleder, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

²⁰ QP: kvalifiserte person har ansvar for å påse at legemidler er fremstilt og kontrollert i samsvar med de krav som er stilt i forskrift og eventuelle vilkår som er stilt i markedsføringstillatelsen for det enkelte legemiddel som tilvirkes.

<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2004-11-02-1441>, <https://legemiddelverket.no/godkjenning/tilvirkning/soknad-om-tilverkarloyve>

²¹ Unntatt cytostatika

3. Utfordringer

Kartlegging av utfordringer innebærer å forstå forholdene ved norsk legemiddelproduksjon som kan ha en negativ påvirkning på Norges evne til å forsyne befolkningen med nødvendige legemidler i en situasjon med forsyningssvikt eller i en krisesituasjon. Nedenfor følger en kort beskrivelse av utfordringer med dagens legemiddelproduksjon i Norge i forhold til forsyningssikkerhet som kom frem i forbindelse med intervjuene og under rådslaget. Listen er ikke uttømmende.

Norske legemiddelprodusenter inngår for en stor del i multinasjonale firmaer

De aller fleste legemidler som brukes i Norge er produsert i utlandet. Norge er derfor avhengig av import for å dekke behovet for legemidler. Norsk industriell legemiddelproduksjon består av et fåtall produsenter av enten virkestoff eller ferdig legemiddel. Størstedelen av det som produseres går til eksport. Nesten all produksjon av legemidler i Norge foregår i regi av internasjonale firma som disponerer varene til globale markeder. De norske delene av firmaene har liten styringsrett over hva som skal produseres for det norske markedet. De norske selskapene er ofte ikke selv innehavere av MT-er og driver i hovedsak leieproduksjon for andre aktører. De norske selskapene konkurrerer i det internasjonale markedet, men har selv i større grad anledning til å velge å produsere for det norske markedet der dette er formålstjenlig.

Apotektilvirkning dekker behovet for legemidler som ikke tilbys av de kommersielle legemiddelprodusentene. Denne produksjonen er også avhengig av import av råvarer og emballasje fra utlandet og er derfor ikke fristilt fra det globale markedet når det gjelder tilgang til virkestoff og råvarer. Disse enhetene er likevel mer fleksible når det gjelder anskaffelse av råvarer enn industrien, da de ikke er bundet til å kjøpe råvare fra en spesiell produsent (som beskrevet i dokumentasjonen som danner grunnlaget for MT-en).

Lagerproduksjon av apotekfremstilte legemidler og tilvirkning av legemidler til den enkelte pasient i apotekets produksjonslokaler fyller en rolle i samlet legemiddelberedskap uten at denne rollen er klart definert eller avgrenset. Lagerproduksjon egner seg ikke for mangler av kortere varighet eller ved produksjon av store volum, da det er tidkrevende å etablere en ny produksjon eller produksjonen dekker kun en liten del av behovet. Til tross for dette har produksjon i regi av SPAS i noen tilfeller bidratt til å avverge mangelsituasjoner for enkelte legemidler som for eksempel morfininjeksjon. Det er i dag ingen sykehusapotek nord for Bergen som har lokaler tilpasset lagerproduksjon av legemidler.

Apotekregelverket er ikke harmonisert mellom de nordiske landene

Det er etablert et uformelt nordisk samarbeid på legemiddelområdet "Nordisk lægemiddelforum"²² der Norge, Sverige, Danmark og Island deltar, og en egen arbeidsgruppe for produksjon der Norge, Danmark og Færøyene deltar. Formålet med gruppen er å finne områder innen apotektilvirkning hvor landene kan samarbeide. Innkjøp av råvarer er et slikt område og bistand ved mangelsituasjoner i det enkelte land et annet. Regelverket for produksjon på apotek er nasjonalt og ikke harmonisert mellom de nordiske landene. Dette kan i noen tilfelle gjøre samarbeidet mer krevende, blant annet eksport/ import av apotekproduserte legemidler på tvers av landene. Når det gjelder import til Norge i dag, må det søkes i hvert enkelt tilfelle. I Danmark har for eksempel private apotek slik som Glostrup lov til å selge

²² <https://www.amgro.dk/om-amgro/samarbejdspartnere/internationalt-samarbejde/>

til norske grossister, men danske sykehusapotek ikke har lov. Dette stoppes av den danske forskrift/ lov om sykehusapotek.

Innkjøpsordninger vurderes i dag hovedsakelig utifra pris

Når det gjelder spesialisthelsetjenesten har anbudene som innhentes av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler²³ frem til i dag vært på helseforetaksnivå, og det har vært en avtale per virkestoff, mens i kommunehelsetjenesten inngår en eller flere kommuner sammen anbudsavtale med en apotekkjede.

Ved legemiddelmangel har dette medført økt sårbarhet, da det ikke er inngått noen avtale med alternativ produsent. Hvis valgt leverandør ikke kan levere har heller ikke andre produsenter planlagt leveranse til Norge. Dette er nå i ferd med å endre seg når det gjelder spesialisthelsetjenesten. Det arbeides med regionale avtaler og avtaler med flere leverandører for enkelte virkestoff, noe som vil bidra til å minske sårbarheten. I spesialisthelsetjenestens rapport om legemiddelberedskap fra 2015 var en av anbefalingene at avtalene skulle inneholde en beredskapskomponent med krav om beredskapslagring av et gitt omfang plassert hos grossist i Norge og uten mulighet for reeksport. Denne anbefalingen har imidlertid vist seg vanskelig å gjennomføre.

Hverken i innkjøpsordninger som gjelder kommune-- eller spesialisthelsetjenesten har det vært noen form for insentivordning for å trygge legemiddelproduksjon fra norske bedrifter eller produksjon av legemidler utenmarkedsføringstillatelse fra SPAS, sykehusapotekene eller ved oppdragsproduksjon. Innkjøpsordningene må forholde seg til EU-regelverk. Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler er en legemiddelformidler og kan kun formidle avtaler på legemidler som har MT i EU. De kan ikke formidle avtaler på serviceproduserte legemidler fra Norge eller andre land. Videre er Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler forpliktet til å lyse ut anbud på alle substanser/legemiddelformer hvor årlig innkjøp er over en viss sum. Eventuelle endringer her krever endringer i lov og forskrift.

Leverandørene av parenterale infusjonsvæsker er gjennom anbudsprosessen pålagt å ha fire måneders beredskapslager av ferdige produkter for de sykehus de betjener.²⁴ Fresenius Kabi, med produksjon i Halden, er en av disse. Det gis ingen insentiver i anbudsprosessen for produksjon i Norge. Det kan være vanskelig å håndtere beredskapskravet i forhold til anbudsprosessen, og det bør skilles fra den ordinære priskonkurransen for sykehusleveransene.

Når det gjelder legemidler som ikke har norsk MT har det blitt inngått avtaler med leverandører på produkter som ikke har norsk MT, til tross for at SPAS gjennom flere år har levert det aktuelle legemiddelet. Ved svikt i leveransene kan det raskt oppstå forsyningssvikt som det kan bli vanskelig å dekke, da den norske apotektilvirker har måttet slutte med eller trappe ned sin produksjon grunnet sviktende salg. Dette er med på å svekke de norske produksjonsmiljøene, både kompetansemessig og økonomisk, og gjør dem mer sårbare.

Finansieringsordninger for produksjon av legemidler ved forsyningssvikt

²³ <https://sykehusinnkjop.no/legemidler/>

²⁴ Statens helsetilsyn 19. februar 1998: Endrede beredskapskrav til stedlige lagre av infusjonsvæsker ved landets sykehus.

Det er i dag ingen insentiver eller noen form for finansieringsordninger for å stimulere til norsk produksjon av legemidler.

Det er ikke avklart hvem som har ansvaret for å ta initiativ til å planlegge oppstart/ igangsette produksjon ved forsyningssvikt, samt dekke ekstra kostnader forbundet med dette

Når det er mangel på et gitt legemiddel eller et legemiddel avregistreres er det ingen rutine for når/ om SPAS og/ eller sykehusapotekene eller industrielle aktører (f.eks. Curida) kan starte planlegging av alternativ produksjon. Eksempler på situasjoner hvor dette kunne vært aktuelt er langvarig mangel på Fenytoin tabletter, Fenemal (fenobarbital) tabletter, Kolkisin tabletter eller kortisontabletter. Løsningen på legemiddelmangel i Norge er i mange tilfeller å ta inn utenlandske pakninger, og det kan være begrenset tilgang på disse. Hvis årsaken til legemiddelmangel var en global mangel på API ville det imidlertid ikke vært mulig for andre å produsere alternative legemidler. En produsent av produkt med MT er avhengig av å kjøpe fra en gitt leverandør (i henhold til MT) og må eventuelt søke om å endre råvareleverandør, noe som tar tid. En apotektilvirker kan velge leverandør av API mer fritt, gitt at kvaliteten er tilfredsstillende.

Kriterier for å starte produksjon ved forsyningssvikt

Det er i dag ikke avklart hva som skal være kriteriene for å starte planlegging av produksjon ved forsyningssvikt.

Tilgang til råvarer, sammensetning, produksjonsmetode og analysemetoder ved produksjon

Rask tilgang til egnede produksjonslokaler, utstyr, råvarer, sammensetningen på produktet, kvalitetskrav (produktspesifikasjoner), validerte produksjonsprosesser- og analysemetoder er avgjørende for oppstart av produksjon

De siste årene har det bare vært Sanivo som har hatt tilvirkertillatelse for å kunne utstede identitetsgaranti for råvarer til legemiddeltilvirkning i apotek. Sanivo avviklet denne virksomheten i 2018 på grunn av manglende lønnsomhet. Curida etablerte en tilsvarende råvaretjeneste. En ordning med en privat aktør er sårbar, og det kan raskt oppstå en kritisk situasjon når det gjelder å anskaffe råvarer. Når det gjelder tilgang til produksjonsmetoder og analysemetoder er det ingen tradisjon på utveksling eller deling.

Uklar rollefordeling mellom serviceproduksjon og sykehusapotekene, og mellom sykehusapotekene

Det er ikke definert hvilken rolle SPAS skal ha i forhold til sykehusapotekene når det gjelder planlegging av produksjon ved fare for eller ved forsyningssvikt. Når det gjelder fordelingen mellom sykehusapotekene som produserer legemidler for lager håndteres dette på direktørnivå i sykehusapotekforetakene. I dag er det sykehusapotek i Oslo og Bergen som produserer for lager.

Sykehusapotekforetakene har fått i oppdrag fra de regionale helseforetakene å utrede muligheter for et tettere samarbeid på tvers når det gjelder legemiddelberedskap²⁵.

Manglende samarbeid mellom serviceproduksjon og farmasøytisk industri

Det finnes ikke noe systematisk samarbeid mellom SPAS og farmasøytisk industri, noe som kan skape en utfordring og forsinkelse av oppstart av produksjon ved forsyningssvikt. Fra 2014 til 2017 var det en langvarig mangel av morfin injeksjon i hetteglass. Serviceproduksjonsordningen hadde allerede morfin i sortimentet og kunne derfor raskt etablere Morfin NAF 10mg/ml og Morfin NAF 20 mg/ml som ble produsert ved Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet. Sykehusapoteket foresto planlegging av produksjonen, innkjøp og utførte analyser av råvarer og sluttprodukt. Ved godt samarbeid mellom SPAS og Takeda gikk overgangen mellom apotekprodusert og de nye MT preparatene smertefritt. Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet fikk solgt ut sitt lager av apotekprodusert morfin og det oppsto ingen ny mangelsituasjon i 2017. Dette samarbeidet var basert på egne initiativ.

Regulatoriske forhold; ved planlegging, oppstart og mulighet for å selge det som er produsert.

Ved produksjon i forbindelse med langvarig forsyningssvikt kan det være en utfordring at restlagre ikke kan omsettes når forsyningssvikten er over. I følge Helse- og omsorgsdepartementet vil en sluttsalgsgaranti for legemidler som er produsert i beredskapsøyemed ved forsyningssvikt medføre en midlertidig suspensjon av markedsføringstillatelsen, og følgelig være i strid med EUs legemiddeldirektiv²⁶

Tilgang til lokaler hvor det er mulig å produsere større batcher

Det er til nå ikke foretatt noen vurdering om industriens eller produksjonsanlegg innenfor apotektilvirkning er av tilstrekkelig størrelse eller har fleksibilitet til å endre eller legge om prosesser til aktivt å kunne bistå ved økt produksjon av legemidler ved forsyningssvikt²⁷.

Mangel på produksjonskompetanse i Norge, tilgang til QP

Norge er et lite land med en meget begrenset egenproduksjon av legemidler. Det er lite samarbeid på produksjonsområdet mellom utdanningsinstitusjoner og farmasøytisk industri. Dette bidrar til at det raskt kan bli et rekrutteringsproblem når det gjelder produksjonskompetanse eller tilgang til kvalifisert person (QP) for frigivelse av legemidler som er produsert. I rapporten Helsenæringens verdi 2019 har blant annet tilgang på kompetanse vært nevnt som en faktor som begrenser produksjonen i Norge. ²⁸

²⁵ Prosjektrapport Sykehusapotekenes samarbeid om legemiddelberedskap, SAMLE rapport: Analyse, funn, diskusjon og anbefalinger fra prosjektet, 29.10.2019

²⁶ Legemiddelberedskap-sterilproduksjon av legemidler, 13/9718-15, 29.09.2015

²⁷ Legemiddelberedskap-sterilproduksjon av legemidler, 13/9718-15, 29.09.2015

²⁸ <https://www.menon.no/wp-content/uploads/2019-24-Helsenæringens-verdi-2019-1.pdf>

4. Anbefalinger

4.1 Tilnærming

Ved en oppstått forsyningssvikt eller i en beredskapssituasjon kan det være for sent å starte produksjon. Det foreslås derfor en proaktiv tilnærming. Med en proaktiv tilnærming menes at definerte legemidler produseres fortløpende, og at det er viktig å ha et produksjonsapparat som har en viss aktivitet i en normalsituasjon. Med en reaktiv tilnærming menes det at definerte legemidler kun produseres i beredskapssammenheng. Det bør legges til rette for økt nasjonal, nordisk og europeisk produksjon av legemidler, og som et grunnprinsipp anbefales en statlig forsikringsordning i form av insentiver eller regulatoriske initiativ i kombinasjon med lønnsom virksomhet.

Både i forbindelse med intervjuene og under rådslaget var det mange meninger om hvor i verdikjeden produksjonen bør styrkes. Noen mente at Norge må satse på produksjon av API for visse viktige legemidler, mens andre mente tilvirkning med utgangspunkt i innkjøpt API var det eneste realistiske.

4.2 Virkemidler

Informasjonen fra intervjuene ble kategorisert innenfor et sett av temaer som gikk igjen blant de som ble intervjuet. Disse temaene eller virkemidlene ble rangert under rådslaget, Finansiering og eierstyring ble gitt høyest prioritet:

Finansiering og eierstyring: Legemiddelberedskap og forsyningssikkerhet henger nøye sammen med en levedyktig norsk legemiddelproduksjon uten at det her er tatt stilling til om det skal fokuseres både på produksjon av API og bruksferdig legemiddel. Det må være økonomisk attraktivt for produsenten å inngå i en beredskapsordning. Dette gjelder også produksjonsenheter innenfor apotektilvirkning. For å gjøre norske legemiddelprodusenter i stand til å produsere både mer av det de gjør i dag og flere produkter enn de gjør i dag er forretningsmodellen, finansiering og insentivordninger viktige.

Innkjøpspolitikk: Innkjøpsordninger må legges til rette for norsk legemiddelproduksjon. Når en norsk produsent eller leverandør produserer eller lagrer en gitt mengde legemiddel for å forebygge eller løse en mangelsituasjon er det viktig at dagens innkjøpsordninger understøtter dette.

Regelverk: Dette omhandler regulatoriske og lovmessige rammevilkår og regelverk for produksjon til beredskapsformål. Regelverket for apotekproduksjon bør oppdateres.

Kompetanse og kapasitet: Nasjonal strategi for opprettholdelse av alle typer produksjonskompetanse og supplering av manglende kompetanse. Kartlegge hvilke produksjonsanlegg og hvilken kapasitet som finnes i Norge når det gjelder legemiddelformulering/produksjon.

Rutiner og ansvar: Dette omhandler at det bør oppfordres til økt samarbeid og avtaler mellom de forskjellige produksjonsbedriftene, sykehusapotek, og med SPAS. I tillegg bør det oppmuntres til økt deling av produksjonsutstyr og analysemetoder. Det ble foreslått å etablere et forum som har definert en liste av legemidler utfra definerte kriterier og som har beslutningsmyndighet til å foreslå og gjennomføre tiltak.

Internasjonalt samarbeid: Norge er et lite land og er avhengig av nordisk og europeisk samarbeid. Arbeide for enhetlig regelverk for apotekproduksjon i Norden. Regelverket rundt produksjon etter legemiddeloven er basert på europeiske retningslinjer.

4.3 Kjennetegn

Med bakgrunn i innspill under rådslaget ble følgende kjennetegn for et legemiddel som indikerer behov for norsk produksjon for å forhindre forsyningssvikt definert. Hvilke produktgrupper dette skal omfatte er ikke definert i denne rapporten, men dette dreier seg om utvalgte legemidler der mangel kan gi alvorlig skade på liv og helse ved manglende behandling.

Kritikalitet:

- Særnorske terapitradisjoner som det vurderes viktig å opprettholde for eksempel antibiotikastrategien.
- Størrelsen på berørt pasientgruppe
- Konsekvenser for pasientenes liv og helse
- Få alternative behandlinger for gitte sykdomstilstander

Risiko for mangel:

- Legemidler som har gått av patent (generika), og hvor det er få leverandører av legemiddelet med MT i Norge eller at leverandører ikke ønsker å opprettholde eller søke MT i Norge
- Få leverandører av virkestoffet på verdensbasis
- Antall mangler historisk
- Prognose på mangler fremover
- Forventet varighet på mangelen

4.4 Anbefalinger

Anbefalingene ble definert med bakgrunn i hvilke virkemidler som bør tas i bruk for å styrke norsk legemiddelproduksjon til beredskapsformål. Legemiddelberedskap og forsyningssikkerhet i Norge henger nøye sammen med at vi har en levedyktig norsk produksjon og hvor legemidlene kan disponeres i Norge. Det er viktig å se på løsninger og tiltak for økt beredskap og forsyningssikkerhet basert på norsk produksjon, og i tillegg fokusere på andre tiltak som beskrevet i rapporten Nasjonal legemiddelberedskap (IS-2837). Anbefalingene omhandler forslag til å bidra til etablering av en styrket legemiddelproduksjon, og forslag rettet mot tilrettelegging for styrket legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt. Noen av anbefalingene eller deler av anbefalingene kan være endringer av praksis, mens andre tiltak krever endringer av lover og forskrifter og/eller etablering av enheter og ordninger som ikke finnes i dag. Forsyningskjeden for legemidler er internasjonal, og årsakene til legemiddelmangel ligger ofte utenfor Norges grenser. Nordisk og europeisk samarbeid er derfor viktig også for å bidra til en styrket legemiddelforsyning og legemiddelproduksjon i Norge.

Anbefalinger	Virkemidler	Gjennomføres/ Utreides
Bidra til eller etablering av en styrket legemiddelproduksjon		

1	Foreta en samfunnsøkonomisk analyse av muligheten for produksjon av smalspektrede antibiotika i Norge.		G
2	Legge til rette for økt nasjonal, nordisk eller europeisk samarbeid om leieproduksjon/produksjon av legemidler	Finansiering og eierstyring,	U
3	Kartlegge dagens produksjonskapasitet (industri og apotek) og kompetanse, samt identifisere behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering.	Finansiering og eierstyring, Kompetanse og kapasitet	G
4	Utarbeide en nasjonal strategi for opprettholdelse av norsk produksjonskompetanse	Kompetanse og kapasitet	G
	Tilrettelegge for styrket legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt		
5	Kjøpe inn virkestoff og råvarer for norsk produksjon av definerte legemidler for å opprettholde et nasjonalt lager av kritiske råvarer	Finansiering og eierstyring, Innkjøpspolitikk, Regelverk	U
6	Etablere et operativt forum som har beslutningsmyndighet til å foreslå oppstart av produksjon av legemidler ved forsyningssvikt	Rutiner og ansvar, Regelverk	U
7	Tillate å selge ut lagerbeholdning av legemiddel produsert for å avhjelpe forsyningssvikt når legemiddel med MT er tilbake.	Regelverk	U
8	Vurdere krav til kvalitet og dokumentasjon for legemidler som produseres til beredskapsformål	Regelverk	U
9	Definere mandat og rammevilkår for norsk apotekproduksjon og for samarbeid med farmasøytisk industri ved mangelsituasjoner.	Rutiner og ansvar, Kompetanse og kapasitet	G
10	Arbeide for et enhetlig regelverk for apotekproduksjon i Norden, samt løfte serviceproduksjon til et samarbeid om leieproduksjonsavtaler på nordisk nivå	Internasjonalt samarbeid, Regelverk	U
11	Samarbeid om innkjøp av råvarer til apotekproduksjon på nordisk nivå.	Internasjonalt samarbeid	G
12	Arbeide for en felles nordisk/europeisk formelsamling for apotekproduserte legemidler.	Internasjonalt samarbeid	U

Anbefalinger for å etablere eller bidra til en styrket legemiddelproduksjon

1. Foreta en samfunnsøkonomisk analyse av muligheten for produksjon av smalspektrede antibiotika i Norge.

Virkemidler	
Beskrivelse av anbefalingen	Tilgang til effektive antibiotika er en nødvendig del av et fungerende helsevesen. Uten velfungerende antibiotika risikerer vi at infeksjoner som i dag lar seg behandle, kan bli livstruende. Etter patentutløp av de eldre og fortsatt nyttige legemidlene som også omfatter eldre antibiotika har generika (kopilegemidler) med samme virkestoff blitt tilgjengelig til en langt lavere pris. Dette har gjort det mindre lønnsomt å produsere disse legemidlene i den vestlige verden eller legemiddelprodusentene selger ut deler av porteføljen²⁹. I tillegg er det strenge miljøkrav til produksjon av antibiotika, noe som medfører økte kostnader. Grunnet fare for krysskontaminasjon når det gjelder antibiotika må det være egne produksjonslinjer for hvert enkelt virkestoff. Det har kommet forslag fra flere hold om å etablere et statlig legemiddelfirma for produksjon av API for blant annet smalspektrede antibiotika og videre utvikling frem til ferdig produkt av legemidler til bruk i Norge og til eksport³⁰: "<i>StatMed kan bruke kompetansen og verdiene til å bygge opp og videreutvikle norsk kunnskap på området, slik at vi kan bli verdensledende. Dette kan sikre arbeidsplasser, øke vår kompetanse og kunnskap, sørge for egen utvikling og være med på å heve nivået på norsk medisinsk forskning</i>". Andre har kommentert at dette er urealistisk³¹. LMI har kommentert dette på følgende måte: <i>tanken om å drive heleid og globalt legemiddelfirma, og dekke et større antall legemidler for den norske og verdens befolkning, synes for stor for StatMed. For staten Norge er det antagelig langt mer hensiktsmessig å fortsette å bruke seks prosent av helsetjenestekostnadene på legemidler, som staten har gjort de siste 10 årene enn å ta mål av seg til å bruke store beløp på en så krevende bransje som å utvikle legemidler. Det er med god grunn at Folkehelseinstituttet har gitt opp produksjon av vaksiner, og statlig legemiddelutvikling ikke er vanlig i noe land. Etablering og drift av legemiddelutvikling er ekstremt dyrt og krevende. Statlig eierskap kan derfor sannsynligvis bare fungere i liten skala, der noen få legemidler velges ut for utvikling og salg. Det er antagelig mer hensiktsmessig om staten bidrar til legemiddelutvikling på andre måter enn å være heleier av legemiddelfirma</i>³². For å få bedre beredskap er det ikke nødvendig med et statlig legemiddelselskap som skal forske frem nye legemidler og markedsføre disse. Derimot kan staten aktivt bidra til norsk legemiddelproduksjon og at det fortsatt er norsk MT på særnorske legemidler. Særnorske terapitradisjoner kan påvirke leveransesituasjonen ved at aktuelle legemidler har lav omsetning eller selges i få land. Et eksempel er bruk av penicilliner i Norden og Nederland hvor også virkestoffet hovedsakelig produseres i Kina. Mangel på smalspektrede midler, kan medføre økt bruk av bredspektrede antibiotika som kan ha store konsekvenser for utvikling av antibiotikaresistens i Norge. Det foreslås derfor at det foretas en samfunnsøkonomisk analyse av muligheten for norsk egenproduksjon av penicilliner, da det finnes få internasjonale produsenter av penicillin. I analysen sees det på hele verdikjeden fra produksjon av API hos et norsk legemiddelfirma og frem til legemiddelet markedsføres.
Effekt	Vil øke bevisstheten (eller avklare) muligheten av å produsere smalspektrede antibiotika i Norge,

²⁹ <https://www.who.int/publications-detail/meeting-report-antibiotic-shortages-magnitude-causes-and-possible-solutions>

³⁰ <https://tidsskriftet.no/2019/05/fra-redaktoren/statmed-den-nye-oljen>

³¹ <https://tidsskriftet.no/2019/06/kommentar/statmed-bindeleddet-mellom-helsevesen-og-naeringsliv>

³² <https://www.dagensmedisin.no/blogger/line-walen/2019/06/06/er-statlig-legemiddelfirma-realistisk/>

Gjennomførbarhet	Gjennomføres i form av en samfunnsøkonomisk analyse hvor det sees på hele verdikjeden fra produksjon av API hos et norsk legemiddelfirma og frem til legemiddelet markedsføres.
Krever lov- eller forskriftsendring	Nei
Anbefaling	Bør gjennomføres

2. Legge til rette for økt nasjonal, nordisk eller europeisk samarbeid om leieproduksjon/produksjon av kritiske legemidler

Virkemidler	Finansiering og eierstyring
Beskrivelse av anbefalingen	Etter patentutløp av de eldre og fortsatt nyttige legemidlene har kopilegemidler med samme virkestoff blitt tilgjengelig til en langt lavere pris. Norske legemiddelprodusenter og produksjonsenheter innen apotektilvirkning har muligheter for økt produksjon om forhold som finansiering og rammevilkår legges til rette. Virkemidler som økonomiske insentivordninger og regulatoriske initiativ kan bidra til å styrke produksjonen. Dette kan for eksempel skje i form av et offentlig-privat samarbeid, og også ved at forholdene legges til rette for allerede eksisterende norsk produksjon som for eksempel fortsatt produksjon av metformin tabletter i Norge. I løpet av 2020 avregistreres metformin tabletter fra Karo Pharma³³. Dette kan gjennomføres etter en tilsvarende modell som i USA hvor flere sykehus i USA gått sammen og etablert ikke-kommersielle legemiddelprodusenter på visse legemidler for å sikre tilgjengeligheten av viktige generika. Civica RX som er et amerikansk non-profit selskap samarbeider med over 1000 sykehus og arbeider med å tilrettelegge for viktige generika som brukes på sykehus både gjennom leieproduksjonsavtaler og etter hvert egenproduksjon³⁴. Initiativ tilsvarende CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI))³⁵ kan også overføres til legemiddelområdet for definerte legemidler som ønskes fremskaffet eller utviklet. Ifølge LMI er dagens virkemidler mer rettet mot de som har produktideer enn de som faktisk produserer disse produktene. Skal helsenæringen vokse, så må det satses målrettet på industriutvikling. Hovedmålet med Helsenæringsmeldingen³⁶ er å bidra til økt konkurransekraft i den norske helsenæringen og bidra til en mer bærekraftig helse- og omsorgstjeneste i form av mer effektiv forebygging, behandling og omsorg. Meldingen fokuserer ikke på den stadig mer reduserte tilgangen til legemidler som har gått av patent og som benyttes til behandling av de store folkesykdommene. Manglende inntjening på eldre legemidler som ikke lenger har patentbeskyttelse (generika) kan medføre at produksjonen flyttes til lavkostland, eller at produksjonen overtas av generikaprodusenter. Siden dette kan skje uten forvarsel, og siden det kan gjelde legemidler som fortsatt brukes av store pasientgrupper, skaper det en uforutsigbarhet i forsyningen. En mulig hindring for en felles strategi på nordisk eller europeisk nivå kan være økt proteksjonisme når uforutsette mangelsituasjoner øker eller plutselig oppstår på globalt nivå. Følgende løsninger/ initiativ har blitt fremmet: • En løsning i Norge kan være å etablere et offentlig-privat samarbeid for produksjon av generika som er viktige for den norske befolkningen. Det kan være et nyopprettet eller eksisterende selskap som har MT for utvalgte legemidler som er kritiske for Norge. Produksjonen kan foregå i Norge, enten av selskapet selv eller av en av de norske produsentene eller det kan inngås avtale om leieproduksjon med et nordisk eller europeisk legemiddelselskap. Staten sørger for økonomisk bærekraft i løsningen gjennom å inngå langsiktige avtaler med selskapet. Tilsvarende er gjort på områder innen forsvarslogistikk. • Økonomiske insentiver for legemiddelindustrien må også vurderes både på nasjonal, nordisk og europeisk nivå.

³³ <https://legemiddelverket.no/nyheter/metformin-tabletter-karo-pharma-avregistreres>

³⁴ <https://civicarx.org/page/6/>

³⁵ <https://cepi.net/>

³⁶ Helsenæringsmeldingen <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-18-20182019/id2639253/>

- Norge kan inngå avtaler med selskaper som produserer viktige legemidler for det norske markedet med det formål å trygge leveranse til Norge av beredskapshensyn. Oljefondet investerer allerede i dag i flere internasjonale legemiddelfirmaer, men utøver ikke aktivt eierskap.
- I England har NHS (National Health Service) innført en ny betalingsmodell for å gi legemiddelprodusenter insentiver til å utvikle legemidler til resistente infeksjoner. Legemiddelselskapene betales nå for volum som produseres. Ved å opprette en abonnementsliknende modell skal de få betalt på forhånd basert på antatt nytteverdi av legemidlene selv om de havner på lager. Tanken er å gjøre det mer attraktivt å investere i legemiddelutvikling ved at firmaene kan være sikker på at de får igjen for investeringene³⁷.
- Felles europeisk organisering av beredskapslagre, enten av sluttprodukter eller råvarer med tanke på produksjon i Europa.
- Utnytte ledig produksjonskapasitet innen apotektilvirkning.
- Regulatoriske tiltak som kan bedre tilgangen til legemidler. Det kan for eksempel være lavere terskel for å søke markedsføringstillatelse på europeisk nivå for å gjøre det enklere enn det er i dag for generikaprodusentene, eller å innføre elektroniske pakningsvedlegg for å forenkle produksjonslinjene og europeisk logistikk.
- Det kan være vanskelig å overføre en produksjonsmetode fra et produksjonssted til et annet. En modell kan være fordeling av arbeid relatert til utvikling / stabilitetstesting i Norden ved etablering av småskalaproduksjonsanlegg i de nordiske land som baserer seg på samme type utstyr. Bulkproduksjon med nasjonal pakking vil være en forenkling med fleksibilitet. Når produksjon av et legemiddel er etablert på et sted vil det være enklere å overføre produksjon fra et produksjonssted til et annet.

Konkret har det blitt foreslått etablere et privat selskap som har MT i Norge på utvalgte produkter som anses viktig for Norge å ha tilgang til og at staten inngår langsiktige avtaler med selskapet, som gir forutsigbarhet begge veier. Det er en forutsetning at produksjonen foregår i Norge. Forsvaret har en rekke slike avtaler. For eksempel har Wilhelmsen-gruppen ansvaret for logistikken langs kysten. Til dette har de opprettet et eget selskap som kun betjener det norske forsvaret.

Effekt	Vil bidra til å øke tilgangen til viktige generika for den norske befolkningen
Gjennomførbarhet	En forutsetning er at beskyttelsesnivået defineres. Handlingsrommet i balansen mellom konkurranse og beredskap bør undersøkes for blant annet å vurdere hva er de juridiske og regulatoriske forutsetningene er for å kunne ha subsidier, lyse ut anbud og/eller garantert kjøp når det er snakk om beredskap. Tiltakene sees i sammenheng med behovet som er definert i beskyttelsesnivået som skaper handlingsrom i forhold til blant annet EØS-avtalen.
Krever lov- eller forskriftsendring	Leieproduksjon kan gjennomføres uten endringer i lovverket. Om forutsetningene for leieproduksjon endres som for eksempel et staten setter som krav at produksjonen må foregå i Norge, så kan dette være at det kreves endring i lovverket (men ikke nødvendigvis lovverket for legemidler).
Anbefaling	Bør utredes.

³⁷<https://www.farmatid.no/artikler/storbritannia-tester-ny-finansiering-antibiotikaproduksjon>

3. Kartlegge dagens produksjonskapasitet- og kompetanse og behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering

Virkemidler	Finansiering og eierstyring, Regelverk, Kompetanse og kapasitet
Beskrivelse av anbefalingen	I denne rapporten er det foretatt en overordnet kartlegging av dagens produksjonsanlegg, se vedlegg C, D, E. Eksisterende farmasøytisk industri og enheter innen apotektilvirkning har ekstra kapasitet om forholdene legges til rette. Norsk legemiddelindustri har en samlet kompetanse og produksjonsfasiliteter til å produsere de fleste tradisjonelle legemiddelformene. Det bør utredes hvilke legemiddelformer som i dag ikke kan produseres i Norge og om det er noen av disse som er viktig å få etablert i Norge. Dette vurderes i forhold til hvilken kapasitet og kompetanse som finnes i Norge i dag. Som eksempel kan nevnes at Takeda (er spesielt tilpasset produksjon av kalsiumtabletter), Kragerø tablettproduksjon og TPI i dag kan produsere tabletter, men hverken sykehusapotekene eller Curida har utstyr for tablettproduksjon. Mange av de legemidlene det er mangel på kan i dag ikke produseres i Norge, da de krever spesialiserte produksjonsanlegg eller tilgang til API som noen aktører kontrollerer på verdensbasis. Med bakgrunn i de siste årenes stadige økende mangler anbefales det en kartlegging av hvilke legemidler det er viktig og kunne ha mulighet for å produsere i Norge ved forsyningssvikt. Se anbefaling 5.
Effekt	Dette vil gi oss kunnskap om dagens produksjonsanlegg, muligheter for utvidelser med tilhørende investeringsbehov og dermed gi oss et bedre beslutningsgrunnlag for å si hva som er mulig å produsere i Norge både når det gjelder industri og apotek. I tillegg kan kartleggingen brukes til å vurdere behov for eventuell nyetablering/investering vil kunne bidra til en mer robust legemiddeltilgang og bidra til å opprettholde nasjonal kompetanse rundt produksjon av legemidler
Gjennomførbarhet	Er avhengig av virkemidler som økonomiske insentivordninger og regulatorisk tilrettelegging.
Krever lov- eller forskriftsendring	Nei
Anbefaling	Bør gjennomføres. Kartleggingen bør også omfatte hvilke legemiddelformer som i dag ikke kan produseres i Norge og om noen av disse er viktig å få etablert i Norge. Dette sees i sammenheng med: - Når er norsk legemiddelproduksjon en del av løsningen? - Hvordan legge til rette for norsk legemiddelproduksjon i de tilfellene dette skal være en del av løsningen?

4. Utarbeide en nasjonal strategi for opprettholdelse av produksjonskompetanse

Virkemidler	Kompetanse og kapasitet
Beskrivelse av anbefalingen	Galenisk farmasi inngår i bachelor- og masterutdanningene i farmasiutdanningene i Norge i forskjellig grad og omfang. Det er i flere sammenhenger viktig at studentene har en forståelse for produksjon av legemidler. Klinisk rådgivning bygger også på kunnskap og forståelse om formulering av legemidler. Det anbefales å utarbeide en nasjonal strategi for opprettholdelse av alle typer produksjonskompetanse; farmasi, operatør, QP, analyse osv. Det er et behov for galenisk kompetanse som også er viktig for jobber innen kvalitet/QP. Dette er kompetanse det er mangel på i dag og som industrien og sykehusapotekene sliter med å rekruttere til. Digitalisering (bruk av teknologi) og teknologisk kompetanse er også viktig i denne sammenheng. Dette undervisningsbehovet understøttes av en økende forekomst av avansert legemiddelbehandling som krever høyere kompetanse for administrering og persontilpassing. Alle studenter som utdannes til en mastergrad i Norge skal i prinsippet oppfylle EUs profesjonsdirektiv og dermed ha produksjonskompetanse om doseringsformer, blandbarhet og om et legemiddel kan knuses/deles. NTNU tilbyr en 2-årig master med hovedvekt på klinisk farmasi. Universitetet i Bergen har redusert sin undervisning innen galenisk farmasi etter avslutning av samarbeid med et engelsk universitet. Bachelor utdanningene er forskjellige på dette punktet, selv om læringsutbyttene sier det samme alle steder. Utdanningen er preget av at >80 % av de ferdige bachelor- og masterstudentene ansettes i apotek. Produksjonsmiljøene har en sentral rolle i opplæring og videreutdanning av farmasøyter og annet helsepersonell med ansvar for istandgjøring av legemidler til pasienter. Forskning, kunnskap og forståelse om formulering av legemidler er en viktig del av farmasifaget totalt sett. En slik strategi bør beskrive samarbeid med produksjonsmiljøene i industrien og i sykehusapotekene og hvordan disse skal bli mer synlige blant studentene. Kompetanse innen legemiddelutvikling er fallende i Norge etter avvikling og reduksjoner i farmasøytisk industri. Dette må systematisk bygges opp via fortsatt eksisterende norske produksjonsmiljøer.
Effekt	Vil gjøre det lettere å rekruttere fagpersoner til oppgaver innen produksjon og kvalitet/QP.
Gjennomførbarhet	Det er behov for en samlet nasjonal strategi for opprettholdelse og videreutvikling av produksjonskompetanse i retning av økt digitalisering og teknologisk utvikling.
Krever lov- eller forskriftsendring	Nei
Anbefaling	Bør gjennomføres

Tilrettelegge for styrket legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt

5. Kjøpe inn virkestoff og råvarer for norsk produksjon og for å opprettholde et nasjonalt lager av kritiske råvarer.

Virkemidler	Finansiering og eierstyring, Innkjøpspolitikk, Regelverk
Beskrivelse av anbefalingen	Det anbefales å vurdere om Norge skal kjøpe inn virkestoff og råvarer til norsk produksjon av definerte legemidler som har gått av patent, slik at dette kan brukes til produksjon av legemidler i en akutt beredskapssituasjon eller ved langvarig mangel på visse legemidler. Tilsvarende forslag har blitt fremmet i flere andre land. Dette er et krevende tiltak som krever gode innkjøpsrutiner for råvarer, tett og nært samarbeid med farmasøytisk industri når det gjelder blant annet formuleringer, analyse- og prosessmetoder og tilgang til relevante produksjonslokaler. Curida har utviklet en modell for legemiddelberedskap for Forsvaret hvor det er foreslått å kjøpe inn utvalgte råvarer (virkestoffer, hjelpestoffer og emballasje), samt ha tilgjengelig produksjonsutstyr, prosedyrer og trenet personell. De har vurdert at den økonomiske fordelene ved å kjøpe inn råvarer er stor kontra det å bygge opp lagre av ferdige produkter, da kostnadene er adskillige mindre enn å ha ferdig produkt på lager, og holdbarheten i de fleste tilfeller er flere år lengre. For å identifisere hvilke legemidler som kan inngå i en nasjonal ordning for beredskapsproduksjon må det gjøres en risikovurdering av: • Hvilke legemidler det er kritisk at den norske befolkningen har tilgang til? • Hvilke legemidler er i risikozonen for mangelsituasjoner? • I tillegg må det sees på hvilke legemidler som har få API-produsenter og / eller hvor det er få MT- innehavere. • Legemidler hvor Norge eller Norden har terapitradisjoner som avviker fra andre land vil også være utsatt for mangelsituasjoner. En forutsetning er at nødvendige prosedyrer, råvarer, emballasje produksjonsprosesser og analyser må være klare og gjennomarbeidet slik at produksjon raskt kan igangsettes. For å prøve ut hvordan dette fungerer kan det gjennomføres en beredskapsproduksjon i tett samarbeid med norske myndigheter.
Effekt	Reduserer varigheten /sårbarheten av en mangelsituasjon for forhåndsdefinerte kritiske legemidler (se anbefaling 6)
Gjennomførbarhet	Gjennomføres som en del av norsk strategi for bedre legemiddeltilgang, sees i sammenheng med anbefaling 6.
Krever lov- eller forskriftsendring	Innkjøp av råvarer vil ikke trenge lovendringer. Hvis/når disse skal brukes ved produksjon for å erstatte et MT-produkt som MT- innehaver ikke kan levere, kan det kreves endringer i lovverket.
Anbefaling	Bør utredes

6. Etablere et operativt forum som har beslutningsmyndighet til å foreslå oppstart av produksjon av legemidler ved forsyningssvikt

Virkemidler	Rutiner og ansvar, Regelverk
Beskrivelse av anbefalingen	Det er ikke avklart hvem som tar initiativ for å hindre en mangel som kan forespeiles, eller hva som må gjøres når mangelen er der. Dette er tidligere beskrevet under utfordringene: • Uklar rollefordeling mellom SPAS og sykehusapotekene, og mellom sykehusapotekene • Manglende samarbeid mellom SPAS og farmasøytisk industri ved forsyningssvikt eller inngå avtaler om leieproduksjon. Det foreslås derfor å etablere et operativt forum som har til oppgave å utarbeide en liste av legemidler som er kritiske. Forumet må ha beslutningsmyndighet til å foreslå og gjennomføre tiltak når det gjelder å starte produksjon av legemidler. Et operativt forum som har utarbeidet en liste av legemidler og som har myndighet til å foreslå og gjennomføre tiltak når det gjelder produksjon ved forsyningssvikt må sees i sammenheng med Mangelsenterets arbeid³⁸. For legemiddelmangler som angår spesialisthelsetjenesten er både analyse- og varslingsfunksjonen godt ivaretatt. Mangelsenteret, og sykehusapotekene samarbeider med Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, Legemiddelverket, produsenter, grossister og apotek. Mangelsenteret overvåker forsyningssituasjonen for legemidlene i spesialisthelsetjenesten, kartlegger omfang av mangelsituasjoner som oppstår, finner løsninger og kommuniserer disse til alle berørte parter for å analysere situasjonen og finne en løsning på vegne av hele spesialisthelsetjenesten i Norge. Helsedirektoratet har fått i oppdrag å utrede et Mangelsenter for primærhelsetjenesten. Det er tidligere foreslått å opprette en Nasjonal kompetansetjeneste for steril produksjon i sykehusapotek som blant annet skulle tildeles vurderingsansvar for hver enkelte tilfelle av beredskapsproduksjon etter fastsatte vilkår³⁹. Det er viktig at dette ikke bare omhandler steril produksjon og sykehusapotek, men også produksjonsanlegg som er i privat regi. I tillegg må det gjøres vurderinger om beredskapsproduksjon utifra hvor det er mest effektivt å produsere. Det blir også en begrensning på hva forumet kan gjøre. De kan bare vurdere egenproduksjon på de legemidler det er produksjonsanlegg/kompetanse for i Norge. Med bakgrunn i innspill under rådslaget ble kjennetegn for et legemiddel som indikerer behov for norsk produksjon for å forhindre forsyningssvikt definert, se kapittel 4.3. I denne sammenheng er det behov for at det operative forumet som er nedsatt gjennomfører en analyse som gir svar på; • For hvilke sykdommer er det viktig at Norge alltid har et beredskapslager eller sikrer forsyning av essensielle legemidler? • Hvilke legemidler skal stå på en liste over essensielle legemidler?

³⁸<https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonalt-senter-for-legemiddelmangel-og-legemiddelberedskap-i-spesialisthelsetjenesten>

³⁹ Legemiddelberedskap- sterilproduksjon av legemidler, 13/9718-15, 29.09.15

	• Hva skal kriteriene være for å stå på denne listen? • Hvor lang bør en slik legemiddelliste være? • Hvilke tiltak bør iverksettes for å sikre langsiktig forsyning av disse legemidlene/API-ene ved forsyningssvikt og ved etterspørselssjokk? Tiltakene kan være å tilrettelegge for norsk produksjon, sikre avtaler med produsenter og å kjøpe inn virkestoff og råvarer som en nødvendig del av å tilrettelegge for norsk produksjon. Det må også vurderes om noen de disse legene også må vurderes for fortløpende produksjon, dvs en proaktiv tilnærming.
Effekt	Etablering et operativt forum som har myndighet til å foreslå og gjennomføre tiltak når det gjelder produksjon ved forsyningssvikt vil bidra til en koordinert innsats mellom industriell- og apotekproduksjon, samt økt bevissthet og fokus på produksjon av legemidler ved forsyningssvikt. Det er viktig at dette forumet samlet sett har et bredt kontaktnettverk når det gjelder produksjon av legemidler.
Gjennomførbarhet	Ansvarsforhold rundt produkteierskap må avklares hvis det skal håndteres utenfor apotektilvirkningsregelverket.
Krever lov- eller forskriftsendring	Nei
Anbefaling	Mandat for operativt forum bør utredes.

7. Tillate å selge ut lagerbeholdning av legemiddel produsert for å avhjelpe forsyningssvikt når produkt med MT er tilbake

Virkemidler	Regelverk
Beskrivelse av anbefalingen	Ved produksjon i forbindelse med langvarig forsyningssvikt kan det være en utfordring at restlagre ikke kan omsettes når forsyningssvikten er over. Da blir produsenten, som har bidratt til å løse en mangelsituasjon, selv sittende med den økonomiske risikoen. Det vil i praksis gjøre det lite attraktivt for produsenter å inngå i en beredskapsordning. I følge Helse- og omsorgsdepartementet vil en sluttsalgsgaranti for legemidler som er produsert i beredskapsøyemed ved forsyningssvikt medføre en midlertidig suspensjon av markedsføringstillatelsen, og følgelig være i strid med EUs legemiddeldirektiv⁴⁰. Hvis det produseres et "special product" for å dekke en mangelsituasjon i England er det tillatt å selge ut lager av "specials" selv om MT legemiddelet er tilbake på markedet⁴¹. Følgende fremgår: <i>"Unlicensed products may be manufactured when a shortage of the licensed product exists. There should be documented evidence of this shortage e.g. correspondence from the Marketing Authorisation Holder (MAH), Pharmaceutical Journal notice, confirmation received from the MHRA or Department of Health, commercial medicines unit. Under these circumstances supply may continue for a short period until licensed product becomes available in order to use up any manufactured stock".</i> En mulig annen løsning er at myndighetene bestiller og kjøper definerte mengder av produktet produsert som erstatning for det manglende MT-produktet. Produsenten vil da ikke sitte med den økonomiske risikoen for produsert produkt. Utfordringen med hva man kan gjøre med opp-produserte mengder produkt når MT-produktet igjen kan leveres, gjenstår fortsatt å finne en rimelig løsning på.
Effekt	Vil gjøre det mer forutsigbart ved planlegging og produksjon av legemidler ved forsyningssvikt.
Gjennomførbarhet	Krever forskriftendring og må vurderes i forhold til EUs legemiddeldirektiv.
Krever lov- eller forskriftsendring	Ja
Anbefaling	Bør gjennomføres

⁴⁰ Legemiddelberedskap-sterilproduksjon av legemidler, 13/9718-15, 290.09.2105

⁴¹ https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/400232/Guidance_for_specials_manufacturers.pdf

8. Vurdere krav til kvalitet og dokumentasjon for legemidler som produseres til beredskapsformål

Virkemidler	Regelverk
Beskrivelse av anbefalingen	Et utbrudd av en alvorlig smittsom sykdom kan gi økt etterspørsel av flere legemidler. Dette kan både omfatte legemidler som er i normal omsetning og legemidler som normalt ikke benyttes i Norge⁴². Legemiddelverket kan i beredskapssituasjoner gi tillatelse til omsetning av legemidler uten markedsføringstillatelse⁴³. Sykehusapotekene i Oslo har tillatelse for innførsel av legemidler og råvarer som kan benyttes i beredskapssituasjoner. Slik innførsel forutsetter likevel godkjenningssfritak⁴⁴ fra Legemiddelverket for det enkelte legemiddelet. Dersom sykehusapoteket skal stå for import fra land utenfor EU/EØS, kan Legemiddelverket gi spesiell importtillatelse. Sykehusapotekene i Oslo har tilvirkingstillatelser og erfaringer fra produksjon i beredskapssammenheng. Apotekproduserte legemidler har ikke MT. Apotektilvirkning skal dekke behovet for legemidler som ikke tilbys av industrien. For at produksjon av kritiske legemidler ved forsyningssvikt over kortere eller lengre perioder raskt skal kunne iverksettes foreslås det en lignende ordning for MT- legemidler. Det kan være en ordning hvor industrien i dialog med Legemiddelverket kan få anledning til å produsere et legemiddel og stå som produkteier uten at tilfredsstillende MT-dokumentasjon foreligger. Det må i så fall avklares om Legemiddelverket MT- dokumentasjonen for produktet til produsenten. Det kan inngås en avtale om at dokumentasjonen fremskaffes fortløpende, eller produksjonen kan være tilsvarende kravene som brukes til produksjon av legemidler til klinisk utprøving. Det må utarbeides kriterier for når denne ordningen kan tas i bruk. Ikke alle kravene som følger med en MT, er like kritiske å ha på plass for en beredskapsproduksjon av eldre, dokumenterte legemidler. Selv med tilgang til hele MT-dokumentasjonen kan det være vanskelig å være sikker på å produsere et produkt som er helt tilsvarende som MT-produktet. Alternativt kan et norsk firma inngå av avtale med norske myndigheter om å kjøpe en registreringsfile for utvalgte legemidler med den hensikt å være beredskapsleverandør. Firmaet må da tilbys en avtale med det offentlige som gjør det interessant å investere i registreringsfilen. For eldre legemidler som har gått av patent er kjøp og salg av registreringsfiler og MT- tillatelser en hyppig foreteelse internasjonalt. Som et alternativ kan dette også organiseres via serviceproduksjonsordningen ved at SPAS inngår avtale med vedkommende firma om tilgang til dokumentasjon og produktet produseres gjennom apotektilvirkning. Dette forutsetter at virkestoff og råvarer er tilgjengelig.
Effekt	Styrket nasjonal produksjon og økt tilgjengelighet for eldre legemidler som ikke kan skaffes.
Gjennomførbarhet	Krever forskriftendring og må vurderes i forhold til EUs legemiddeldirektiv.
Krever lov- eller forskriftsendring	Ja
Anbefaling	Bør utredes

⁴² Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer;

https://www.regjeringen.no/globalassets/departementene/hod/fellesdok/rapporterplaner/nasjonal_beredskapsplan_smittevern.pdf

⁴³ Legemiddelforskriften; <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839>

⁴⁴ <https://legemiddelverket.no/godkjenningssfritak/godkjenningssfritak-for-legemidler-til-mennesker>

9. Definere mandat og rammevilkår for norsk apotekproduksjon og for samarbeid med farmasøytisk industri.

Virkemidler	Regelverk, kompetanse og kapasitet
Beskrivelse av anbefalingen	Apotektilvirkning består av flere aktører, både private og offentlige, og er viktig for norsk legemiddelberedskap. Det er tidligere foreslått å styrke og videreutvikle apotektilvirkningen og at endelig modell for finansiering som sikrer videre drift må utredes nærmere⁴⁵. Sykehusapotekene HF har tidligere uttrykt bekymring når det gjelder tilgang på sterile legemidler til små pasientgrupper med spesielle behov fordi disse legemidlene kun kan skaffes basert på egen produksjon⁴⁶. Sykehusapotekene HF mener det bør settes fokus på hvilke lokaler og kompetanse som finnes tilgjengelig i en beredskapssituasjon. Kvalifiserte enheter/lokaler med infrastruktur, tilvirkertillatelse for steril produksjon, utstyr og personale må opprettholdes også i en normalsituasjon. Sykehusapotekforetakene har fått i oppdrag fra de regionale helseforetakene å utrede muligheter for et tettere samarbeid på tvers når det gjelder legemiddelberedskap⁴⁷. Tidligere har det vært foreslått en form for tilskuddsordning som bidrar til å finansiere drift av et antall sterilavdelinger i sykehusapotek⁴⁸. Av beredskapshensyn foreslås det også vurdere om et sykehusapotek i hver helseregion bør ha mulighet til steril lagerproduksjon. Når et produkt avregistreres og det ikke finnes andre generika med MT i Norge er det «fritt frem» for SPAS / sykehusapotekene å igangsette produksjon. SPAS følger opp og vurderer behovet for produksjon uten at dette er definert i eget mandat. Da Sanivo Pharma⁴⁹ ble lagt ned hadde SPAS en koordinerende rolle med å finne alternative løsninger for ID-garanterte råvarer og emballasje til apotekproduksjonen. Når det er en forsyningssvikt av et produkt med MT er det ingen rutine for om eller når produksjon av produkt uten MT skal igangsettes eller når Mangelsenteret eller Legemiddelverket skal involvere SPAS. Dersom tiltak ikke iverksettes vil avhengigheten til utenlandske aktører øke. Dette vil blant annet medføre økt import av legemidler uten norsk MT. Det etterlyses en rolleavklaring mellom SPAS og sykehusapotekene om hvordan samarbeidet med farmasøytisk industri skal være ved forsyningssvikt. Det anbefales at mulighetene for deling av analyse- og produksjonsmetoder mellom norsk apotektilvirkning og industrien utredes i forhold til hendelser av kritisk forsyningssvikt. Salg av restbeholdninger, eller avtale om kjøp av produksjonsvolum før oppstart må også utredes. I Takeda sin generika portefølje er det ca 13 legemidler med sammenfallende virkestoff som SPAS har i sin portefølje. Når råvarer og analysemetoder allerede er etablert innen apotektilvirkning, vil det gå raskere å etablere en eventuell beredskapsproduksjon.
Effekt	Anbefalingen er viktig for å planlegge og koordinere oppstart av produksjon ved forsyningssvikt.
Gjennomførbarhet	En gjennomføring av anbefalingene vil bidra til et tydeligere mandat og bedre rammevilkår for apotektilvirkning og oppdragsproduksjon, samt økt fokus på samarbeid mellom apotektilvirkning og industri.
Krever lov- eller forskriftsendring	Må vurderes
Anbefaling	Bør gjennomføres

10. Arbeide for et enhetlig regelverk for apotekproduksjon i Norden, samt løfte serviceproduksjon til et samarbeid om leieproduksjonsavtaler på nordisk nivå.

⁴⁵ Nasjonal legemiddelberedskap for spesialisthelsetjenesten, juni 2015: <https://www.helse-sorost.no/Documents/Helsefaglig/Beredskap/Dokumenter/Rapport%20nasjonal%20legemiddelberedskap.pdf>

⁴⁶ Nasjonal legemiddelberedskap- innspill fra Sykehusapotekene HF, 22.12.2011

⁴⁷ SAMLE rapport: Analyse, funn, diskusjon og anbefalinger fra prosjektet: Sykehusapotekforetakenes samarbeid om legemiddelberedskap, 29.10.2019.

⁴⁸ Nasjonal legemiddelberedskap; Delrapport-produksjon av legemidler i Norge, IS-1995

⁴⁹ <https://www.farmatid.no/artikler/curida-blir-ravareleverandor-etter-sanivos-avvikling>

Virkemidler	Internasjonalt samarbeid, Regelverk
Beskrivelse av anbefalingen:	Det er etablert et uformelt nordisk samarbeid på legemiddelområdet "Nordisk lægemiddelforum" der Norge, Sverige, Danmark og Island deltar. I tillegg er det etablert en egen arbeidsgruppe for produksjon der Norge, Danmark og Færøyene deltar ⁵⁰. Formålet med gruppen er å finne områder innen apotektilvirkning hvor landene kan samarbeide. Regelverket for apotekproduksjon er nasjonalt og ikke harmonisert mellom de nordiske landene, noe som kan gjøre samarbeid innen apotektilvirkning mer krevende. Det gjør det også vanskeligere å eksportere/ importere apotekproduserte legemidler på tvers av landene, da import/eksport betinger godkjenning av legemiddelmyndigheter i hvert enkelt tilfelle. Dersom det kan tillates import og eksport av serviceproduserte legemidler innen Norden vil dette gi en mer robust tilgang på legemidler som ikke er kommersielt tilgjengelige. Det vil være avhengig av at de respektive lands legemiddelmyndigheter blir enige om et felles faglig standard innen apotektilvirkning og at de anerkjenner hverandres inspeksjoner. På den annen side er det viktig at dette ikke svekker norsk legemiddelproduksjon og norsk produksjonskompetanse. Amgro har en forenklet markedsføringstillatelse for ca 65 legemidler som produseres av danske sykehusapotek, men disse kan i dag ikke selges i Norge⁵¹. APL⁵² i Sverige har frem til nå hatt en avtale om å levere visse apotekproduserte legemidler som ikke har norsk MT. Fra februar 2020 ønsker APL ikke lenger å levere sine produkter til Norge.
Effekt:	Dersom det kan tillates import og eksport av serviceproduserte legemidler innen Norden vil dette gi en mer robust tilgang på legemidler som ikke er kommersielt tilgjengelige
Gjennomførbarhet	Det vil være avhengig av at de respektive lands legemiddelmyndigheter blir enige om et felles faglig standard innen apotektilvirkning og at de anerkjenner hverandres inspeksjoner
Krever lov-eller forskriftsendring:	Ja
Anbefaling:	Bør utredes

⁵⁰ <https://www.amgro.dk/om-amgro/samarbejdspartnere/internationalt-samarbejde/>

⁵¹ Amgro.dk

⁵² <https://www.apl.se/om-apl.html>

11. Samarbeid om innkjøp av råvarer til apotekproduksjon på nordisk nivå.

Virkemidler	Internasjonalt samarbeid
Beskrivelse av anbefalingen	Innen norsk apotektilvirkning brukes det flere hundre råvarer, men ofte i små kvanta og ompakking i mindre enheter er nødvendig. Det stilles dessuten strenge krav til leverandørgodkjenninger og analyser. Apotekbransjen har derfor ønsket at en profesjonell aktør håndterer råvareinnkjøp på vegne av produksjonsenhetene. Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek stiller krav om tilfredsstillende kvalitet på råvarer til tilvirkning i apotek som beskrevet i § 13 " Ved anskaffelse av råvarer som er analysert og eventuelt påført identitetsgaranti av leverandør skal apoteket forvisse seg om at leverandøren har de nødvendige tillatelser for slik tilvirkning. Dersom slik tillatelse ikke foreligger skal apoteket på annen måte forvisse seg om at råvaren har tilfredsstillende kvalitet"⁵³. Norge er det eneste land i Norden som har en ordning med krav om ID-garanti. Tanken er at dette skal gjøre det lettere for apotektilvirkere. I første del av. § 13 fremgår følgende: «Kvaliteten på råvarer som inngår i legemiddeltilvirkningen og kvaliteten på emballasje som har direkte kontakt med produktet, skal tilfredsstillende kravene i gjeldende farmakopé.» Ordningen med innkjøp av råvarer lå først under Norsk Medisinaldepot som var statlig. De siste årene har det bare vært Sanivo som har hatt tilvirkertillatelse for å kunne utstede identitetsgaranti for råvarer til legemiddeltilvirkning i apotek. Sanivo avviklet sin virksomhet i 2018, og Curida har overtatt denne rollen i Norge. En ordning med bare en aktør er sårbar og gjør at det raskt kan oppstå en kritisk situasjon når det gjelder anskaffelse av råvarer. Norske apotektilvirkere kan i dag godt kjøpe råvarer uten ID-garanti, men da må de selv stå for ID-analyse. De fleste produksjonsenhetene innen apotektilvirkning er i dag ikke i stand til selv å stå for innkjøp og analyse av råvarer. Et nordisk samarbeid innen kjøp av råvarer vil medføre innkjøp av større volum. Norden sett under ett vil være en mer attraktiv samarbeidspartner hos firmaene som selger råvarer. Curida eller andre tilsvarende bedrifter kan bli en nordisk leverandør med mulighet til å kjøpe inn større kvanta for et nordisk marked.
Effekt	Mindre sårbarhet når det gjelder anskaffelse av ID-garanterte råvarer til apotekproduksjon og mulighet for mer stabile leveranser.
Gjennomførbarhet	Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek vurderes i forhold til anbefalingen
Krever lov- eller forskriftsendring	Ja
Anbefaling	Bør utredes

⁵³ Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-06-26-738>

12. Arbeide for en felles nordisk/europeisk formelsamling for apotekproduserte legemidler

Virkemidler	Internasjonalt samarbeid
Beskrivelse av anbefalingen	Alle sykehusapotek i Europa produserer legemidler som ikke kan skaffes av legemiddelindustrien, og flere av disse legemidlene kan være viktige i en beredskapssammenheng. I tillegg er det en trend til at eldre legemidler som har gått av patent avregistreres. En felles formelsamling for hvordan disse legemidlene skal produseres og med informasjon om stabilitetsstudier vil gjøre det enklere å etablere en produksjon ved forsyningssvikt eller i en beredskapssituasjon. Det er viktig å samarbeide med farmasøytisk industri om utarbeidelse av en slik formelsamling. Nettverket for legemidler til barn benytter har utarbeidet blandekort for tilberedning av legemidler til barn ⁵⁴ som inneholder informasjon enn fortynningsforslag for eksisterende legemidler til doser / administrasjonsformer som passer til barn, men ingen direkte informasjon om produksjon av legemiddelet. Nettverket har nå et samarbeid med blant annet Nederland for å utarbeide en database når det gjelder tilberedning av legemidler til barn. Denne formelsamlingen har sin bakgrunn i Norske legemiddelstandarder (NLS)/ Ph.Eur som inneholder oversikt over alle standarder (farmakopémonografier) for råvarer, legemiddelformer og enkelte farmasøytiske preparater som gjelder for Norge⁵⁵.
Effekt	Vil gjøre det enklere å etablere apotekproduksjon, samt bidra til økt standardisering
Gjennomførbarhet	Det er behov for en utredning av nytten og kostnadene med etablering av en felles nordisk eller europeisk formelsamling for apotekproduserte legemidler.
Krever lov- eller forskriftsendring	Nei
Anbefaling	Bør utredes.

⁵⁴ <https://www.legemidlertilbarn.no/omoss/Sider/default.aspx>

⁵⁵ NLS for 2019 viser til 9. utgave av Den europeiske farmakopé, Ph. Eur., der standardene er beskrevet.

5. Prioritering

5.1 Rangering av anbefalingene

Alle anbefalingene som er presentert i kapittel 4 anses som viktige og anbefales gjennomført, eventuelt via en utredning i forkant av gjennomføring. Det har likevel en verdi å sette anbefalingene opp mot hverandre i form av en rangering, for bedre å kunne styre innsatsen i gjennomføringen av anbefalingene (se figur 2). Økonomiske og ressursmessige kostnader for gjennomføring av anbefalingene er ikke vurdert.

I hovedrapporten⁵⁶ var tiltakene delt inn i internasjonalt, nasjonalt, regional/lokalt nivå. Anbefalingene i denne delrapporten kan deles inn i nasjonalt nivå (anbefalingene 1, 3-9) og nordisk/europeisk nivå (anbefalingene 2, 10-12). Når det gjelder nasjonalt nivå omhandler anbefalingene hele helsetjenesten, og det skilles ikke på kommune- og spesialisthelsetjeneste når det gjelder produksjon.

Norsk produksjon vil aldri fullt ut dekke Norges behov for beredskap og forsyningssikkerhet av legemidler, men vil være et viktig bidrag. Nasjonal industriell legemiddelproduksjon og apotektilvirkning må sees i sammenheng med andre tiltak som beskrevet i rapporten Nasjonal legemiddelberedskap og langsiktige leveringsavtaler med utenlandske produsenter av viktige legemidler for å sikre langsiktig leveringsevne.

Anbefalingene ble definert med bakgrunn i hvilke virkemidler som bør tas i bruk for å styrke norsk legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt og er delt inn i anbefalinger for å etablere eller bidra til en styrket legemiddelproduksjon, og anbefalinger som omhandler det å tilrettelegge for styrket legemiddelproduksjon ved forsyningssvikt. Noen av anbefalingene eller deler av anbefalingene kan være endringer av praksis, men andre tiltak krever endringer av lover og forskrifter og/eller styrking av etablerte enheter eller etablering av avtaler eller enheter og ordninger som ikke finnes i dag.

Kommentarer til enkelte av anbefalingene:

- Trygg håndtering av forsyningssvikt og etterspørselssjokk henger nøye sammen med at Norge har en levedyktig legemiddelproduksjon. Før det kan tas stilling til om det skal fokuseres både på produksjon av API og /eller innkjøp av virkestoff og råvarer for definerte legemidler med den hensikt å produsere bruksferdig legemiddel må dette utredes videre.
- For å gjøre norske legemiddelprodusenter i stand til å produsere både mer av det de gjør i dag og flere produkter enn de gjør i dag er må det være økonomisk attraktivt for produsenten å inngå i en beredskapsordning. Insentiv – og innkjøpsordninger må legges til rette for norsk legemiddelproduksjon. Når en norsk produsent eller leverandør produserer eller lagrer en gitt mengde legemiddel for å forebygge eller løse en mangelsituasjon er det viktig at dagens finansiering- og innkjøpsordninger understøtter dette.
- Med bakgrunn i de siste årenes stadige økende mangler anbefales det en kartlegging av hvilke legemidler det er viktig og kunne produsere i Norge og hvilken kapasitet og kompetanse som finnes i Norge i dag.
- Nordisk og europeisk samarbeid om produksjon og leieproduksjonsavtaler av viktige legemidler som har gått av patent og som fortsatt brukes av store pasientgrupper er viktig. På den annen side er det viktig at dette ikke ytterligere svekker norsk legemiddelproduksjon og produksjonskompetanse.

⁵⁶ Nasjonal legemiddelberedskap – vurderinger og anbefalinger, IS-2837

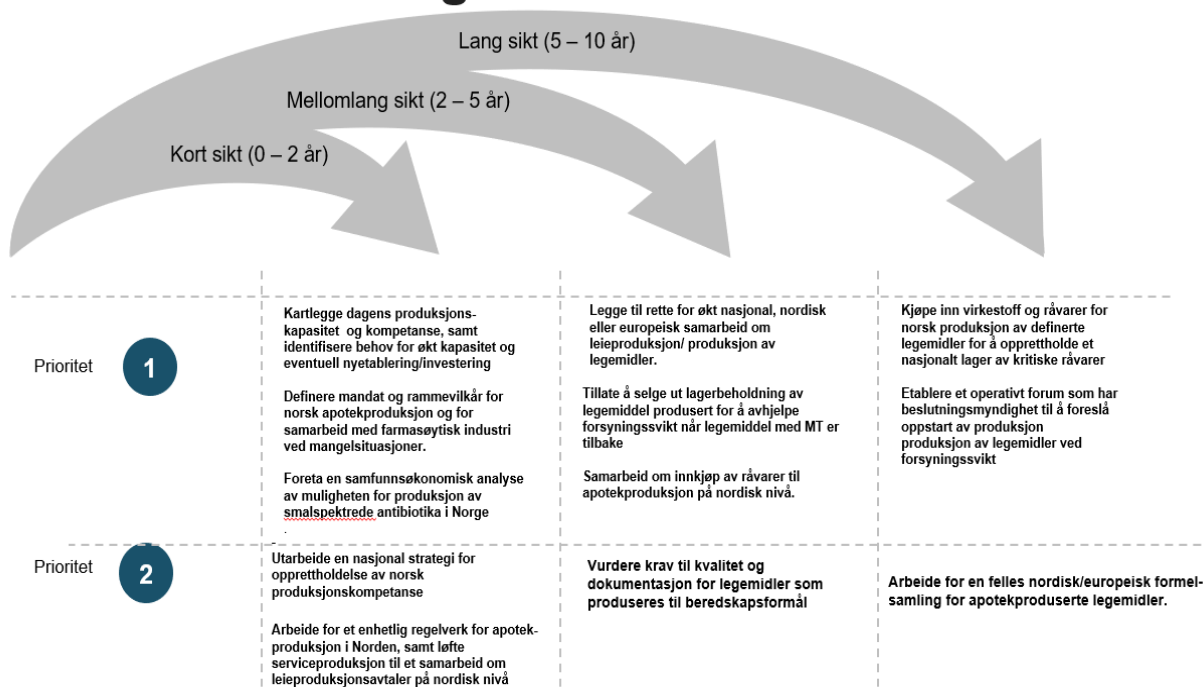
- Opprettholdelse av alle typer produksjonskompetanse og økt samarbeid og deling av kunnskap mellom farmasøytisk industri og apotektilvirkning er viktig i en tid med stadig økende mangel på legemidler som brukes av store pasientgrupper.
- Det anbefales at det gjøres en vurdering om Norge skal kjøpe inn virkestoff og råvarer til norsk produksjon av definerte legemidler som har gått av patent, slik at dette kan brukes til produksjon av legemidler i en akutt beredskapssituasjon eller ved langvarig mangel på visse legemidler. I denne forbindelse foreslås det å opprette et operativt forum som har utarbeidet en liste over kritiske legemidler og som har myndighet å foreslå og gjennomføre tiltak når det gjelder produksjon ved forsyningssvikt. Dette er et krevende tiltak som krever gode innkjøpsrutiner for råvarer, tett og nært samarbeid med farmasøytisk industri når det gjelder blant annet formuleringer, analyse- og prosessmetoder og tilgang til relevante produksjonslokaler.
- Når det er mangel på et gitt legemiddel eller et legemiddel avregistreres er det i dag ingen rutine for når/ om SPAS og/ eller sykehusapotekene eller industrielle aktører (f.eks. Curida) kan starte planlegging av alternativ produksjon. Det finnes ikke noe systematisk samarbeid mellom SPAS og farmasøytisk industri, noe som kan skape en utfordring og forsinkelse av oppstart av produksjon ved forsyningssvikt. Det er heller ikke avklart hva som skal være kriteriene for å starte planlegging av produksjon ved forsyningssvikt. Rask tilgang til egnede produksjonslokaler, utstyr, råvarer, sammensetningen på produktet, kvalitetskrav (produktspesifikasjoner), validerte produksjonsprosesser- og analysemetoder er avgjørende for planlegging og en rask oppstart av validering og produksjon for å avhjelpe legemiddelmangel.
- For å sikre tilgjengeligheten av viktige generika har flere sykehus i USA gått sammen og etablert ikke- kommersielle legemiddelprodusenter på visse legemidler. Civica RX som er et amerikansk non-profit selskap samarbeider med over 1000 sykehus og arbeider med å tilrettelegge for viktige generika som brukes på sykehus gjennom leieproduksjonsavtaler og etter hvert egenproduksjon. Muligheten for å gjøre noe lignende på nordisk eller europeisk nivå bør utredes og er kommentert under beskrivelse av flere av anbefalingene.

5.2 Realiseringstid

Tiden det tar å gjennomføre og realisere en anbefaling vil variere. Det var ikke en av parameterne under rangeringen i figur 2. En grov vurdering av antatt tid for realisering av de ulike anbefalingene er vist i figuren nedenfor. Realiseringstid er angitt som kort (0 – 2 år), medium (2 – 5 år) eller lang (5 – 10 år).

Det er foreslått at anbefalinger som kan gjennomføres raskt og uten utredning prioriteres først, som rollefordeling og samarbeid med farmasøytisk industri ved forsyningssvikt. Samtidig bør arbeidet med viktige anbefalinger som vil styrke norsk strategi for legemiddelproduksjon initieres, men som det kan ta flere år å gjennomføre. Forsyningskjeden for legemidler er internasjonal, og årsakene til legemiddelmangel ligger ofte utenfor Norges grenser. Nordisk og europeisk samarbeid er derfor viktig også for å bidra til en styrket legemiddelproduksjon. Dette er initiativ som det er viktig å initiere parallelt med anbefalinger som kan innføres på kortere tid.

Veikart for anbefalingene



Figur 2: Vurdering av prioritet og realiseringstid for anbefalingene

6. Vurderinger

I Norge består den industrielle produksjonen av et fåtall produsenter av virkestoff og ferdig legemiddel som hovedsakelig eksporteres, og de fleste firmaene har utenlandske eiere. Norge har i dag liten mulighet til å påvirke prioritering av produksjonen for norske formål. Internasjonale eiere disponerer i stor grad det som produseres i Norge. Beredskapslagre eller økt norsk produksjon legemidler løser ikke alle utfordringene med den globale økende legemiddelmangelen. Beredskapslagre i et tilstrekkelig omfang vil inneholde mange produkter som vil bli kastet uten en rotasjonsavtale med leverandøren/grossistene. Det vil uansett være en kostnad forbundet ved ordningen og en del kassasjon må påregnes. Det er viktig å se de forskjellige anbefalingene i denne delrapporten og tiltakene i rapporten Nasjonal legemiddelberedskap⁵⁷ i sammenheng og hvor de er i forsyningskjeden av legemidler. Usikkerheten i forsyningskjeden utenfor Norge krever langsiktig internasjonalt samarbeid om risikoreduserende tiltak som for eksempel økt europeisk produksjon av legemidler.. Delrapportens hovedfokus er å fremme anbefalinger som vil bidra til å øke tilgangen til legemidler ved forsyningssvikt. De fleste av disse anbefalingene krever videre utredning. Selv om denne delrapporten ikke skal fokusere på næringsutvikling, så henger dette sammen med anbefalinger om å øke tilgangen til definerte legemidler ved forsyningssvikt.

Når er norsk legemiddelproduksjon en del av løsningen?

For å ha en beredskapsproduksjon ved forsyningssvikt av legemidler er det viktig å sikre opprettholdelse av de faglige produksjonsmiljøene i Norge. Fra 1987 har Apotekforeningen via SPAS bidratt til å opprettholde leveransen av små volum av viktige legemidler. Disse legemidlene har betydning for sykehusenes beredskap og apotekenes leveringsplikt. For flere legemidler er omsetningen for lav til at internasjonale legemiddelfirmaer velger å søke norsk MT. Bruk av uregistrerte legemidler gjennom ordningen for godkjenningssvikt er viktig for å sikre tilgangen til legemidler, men enkelte nødvendige legemidler av begrenset kommersiell interesse vil ikke kunne sikres gjennom denne ordningen. Nasjonal legemiddelproduksjon av sterile og ikke-sterile legemidler vil blant annet kunne bidra til å bedre helsetjenestens tilgang til:

- Legemidler som er av begrenset kommersiell interesse
- Til små pasientgrupper der markedsførte legemidler ikke er tilgjengelig, for eksempel legemidler til barn
- Legemidler som må tilberedes umiddelbart før bruk på grunn av kort holdbarhet
- Legemidler til bruk i ekstraordinære situasjoner
- Legemidler og produksjonskompetanse ved øvrige behov

De fleste mangelsituasjoner i Norge omhandler mangel på eldre legemidler som fortsatt er viktige til behandling av de store folkesykdommene. Disse legemidlene har gått av patent og kan produseres uten å komme i konflikt med rettighetsinnehavere internasjonalt. Etter patentutløp av de eldre og fortsatt nyttige legemidlene som også omfatter eldre antibiotika har generika (kopilegemidler) med samme virkestoff blitt tilgjengelig til en langt lavere pris. Dette har gjort det mindre lønnsomt å produsere disse legemidlene i den vestlige verden. De store legemiddelprodusentene selger ut hele eller deler av generikaporteføljen for å satse på nye, innovative legemidler. Generikaporteføljene selges vanligvis til selskap som satser kun i generikamarkedet. I generikamarkedet er det en trend at aktørene blir færre ved å kjøpe opp mindre aktører. Dette kan resultere i færre MT-er i et marked fordi en aktør har kjøpt opp sine konkurrenter. Færre MT-er kan gi økt fare for forsyningssvikt.

⁵⁷ Nasjonal legemiddelberedskap- vurderinger og anbefalinger (IS-2837) <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/nasjonal-legemiddelberedskap>

Med situasjonen rundt Brexit og økt proteksjonisme i flere land kunne dette blitt et enda større problem i årene som kommer. Norge er et lite marked. I tillegg kan norsk prispolitikk påvirke Norges posisjon i et globalisert legemiddelmarked, da prispolitikken har vært preget av lave priser. Det er liten grunn til å tro at Norge blir prioritert ved internasjonale mangelsituasjoner. Det er derfor viktig at det også på legemiddelområdet tas på alvor at Norge bør ha en viss grad av selvforsyning, slik det tilstrebes på andre områder som for eksempel innen landbruket hvor forholdene legges til rette. En økende tendens til proteksjonisme i form av eksportforbud kombinert med lav inntjening i det norske markedet gjør at vi kan bli nedprioritert ved mangelsituasjoner.

Når det gjelder myndighetskrav er det utfordringer fordi kvalitetskravene til produktene må være tilsvarende de kommersielle aktørene i EU når der finnes kommersielle alternativ til produkter med MT i EU.

I delrapporten er det foreslått at det bør vurderes om Norge skal kjøpe inn virkestoff til norsk produksjon av definerte legemidler som har gått av patent, slik at dette kan brukes til produksjon av legemidler i en akutt beredskapssituasjon eller ved langvarig mangel på visse legemidler. Da dette er tiltak som også har vært foreslått i flere andre land bør det også være mulig med et nordisk eller europeisk samarbeid. Dette forutsetter et nært samarbeid mellom alle aktører innen produksjon av legemidler. For å identifisere hvilke legemidler som kan inngå i en nasjonal ordning for beredskapsproduksjon må det gjøres en risikovurdering av hvilke legemidler det er kritisk for den norske befolkningen å ha tilgang til, samt hvilke legemidler som er i risikozonen for mangelsituasjoner (se anbefaling 5 og 6). Curida har utviklet en modell for legemiddelberedskap for Forsvaret hvor det er foreslått å kjøpe inn utvalgte råvarer (virkestoffer, hjelpestoffer og emballasje), samt ha tilgjengelig produksjonsutstyr, prosedyrer og trenet personell. De har vurdert at den økonomiske fordelene ved å kjøpe inn råvarer er stor kontra det å bygge opp lagre av ferdige produkter, da kostnadene er adskillige mindre enn å ha ferdig produkt på lager, og råvarene har lengre holdbarhet. Dette kan bli en utfordring for Norge som en følge av Norges tilslutning til EUs legemiddelsamarbeid og EØS avtalen.

Det er viktig i denne sammenheng ikke å glemme produksjon av legemidler som ikke har markedsføringstillatelse og som produseres til små pasientgrupper og til barn. Sykehusapotekenes sterilproduksjon har vært benyttet ved flere ekstraordinære hendelser i løpet av de siste årene. SPAS og sykehusapotekene kan raskt agere i mangelsituasjon som eksempel kan nevnes mangel på morfininjeksjon da Takeda hadde leveringsstans eller noradrenalin i forbindelse med svineinfluensa i 2009. Det er overveiende sannsynlig at vi vil stå overfor lignende hendelser i fremtiden.

Persontilpasset medisin, hvor behandlingen tilpasses individuelle faktorer framfor dokumentasjon fra større pasientgrupper, er i rask utvikling takket være store framskritt i medisinsk anvendelse av genetiske og andre individuelle faktorer. En slik behandlingsstrategi vil i stor grad forutsette produksjonsmiljøer som kan tilpasse legemiddelformer og virkestoffkonsentrasjoner til den enkelte pasient.

Hvordan legge til rette for norsk legemiddelproduksjon i de tilfellene vi mener det er en del av løsningen?

Legemiddelberedskap og forsyningssikkerhet henger nøye sammen med en levedyktig norsk legemiddelproduksjon. Før det kan tas stilling til om det skal fokuseres både på produksjon av API og /eller innkjøp av virkestoff og råvarer for definerte legemidler med den hensikt å produsere bruksferdig legemiddel må dette utredes videre. Norge kan aldri bli selvforsynt med legemidler, men det kan legges til rette for økt norsk legemiddelproduksjon. Dette gjelder også produksjonssenheter innenfor apotektilvirkning. Manglende legemiddelproduksjon i Norge gjør oss mer sårbare for avbrudd i legemiddelforsyningen.

Ved forsyningssvikt eller ved etterspørselssjokk (beredskapssituasjon) kan det være for sent å starte produksjon. Det må derfor vurderes om definerte legemidler produseres fortløpende, og at det er viktig å ha et produksjonsapparat som har en viss aktivitet i en normalsituasjon (tidligere beskrevet som proaktiv tilnærming). For å gjøre norske legemiddelprodusenter i stand til å produsere både mer av det de gjør i dag og flere produkter enn de gjør i dag er insentivordninger i kombinasjon med lønnsom virksomhet viktig. Det må være økonomisk attraktivt for produsenten å inngå i en beredskapsordning.

Behovet for å sikre nasjonal produksjonskompetanse og nasjonale produksjonsanlegg er av stor betydning for beredskap av legemidler. Norsk industriell legemiddelproduksjon består av et fåtall produsenter av enten virkestoff eller ferdig legemiddel. Størstedelen av det som produseres går til eksport. Nesten all produksjon av legemidler i Norge foregår i regi av internasjonale firma som disponerer varene til globale markeder. De norske delene av firmaene har liten styringsrett over hva som skal produseres for det norske markedet. En strategi med fokus og vilje til å legge til rette for økt nasjonal, nordisk eller europeisk produksjon vil bidra til en mer robust legemiddeltilgang og til å opprettholde kunnskap og kompetanse rundt produksjon av legemidler. Virkemidler som økonomiske insentivordninger, innkjøpsordninger og fokus på regulatorisk tilrettelegging så langt det er mulig kan bidra til å styrke produksjonen. Når en norsk produsent eller leverandør produserer eller lagrer en gitt mengde legemiddel for å forebygge eller løse en mangelsituasjon er det viktig at dagens innkjøpsordninger understøtter dette.

Manglende inntjening på eldre legemidler som ikke lenger har patentbeskyttelse (generika) har medført at produksjonen har blitt lagt ned eller flyttet til lavkostland. For å sikre tilgjengeligheten av viktige generika har flere sykehus i USA gått sammen og etablert ikke-kommersiell legemiddelproduksjon av visse legemidler⁵⁸. Dette kan være i form av leieproduksjon eller egen produksjon med innkjøp av virkestoff og råvarer.

Lagerproduksjon innen apotektilvirkning har i stor grad vært finansiert av et fåtall produkter uten markedsføringstillatelse med høy omsetning. Når flere av disse produktene erstattes av legemidler med markedsføringstillatelse eller det inngås anbudsavtaler med legemiddelfirmaer som ikke har markedsføringstillatelse for disse produktene i Norge, forsvinner inntjeningsgrunnlaget og produksjonen legges ned. Kostnader ved produksjon av legemidler til lagerhold er knyttet til en rekke faktorer, som vedlikehold av kunnskap, validerte produksjonslokaler; kompetanse og ressurser til fremstilling, analysemetode, stabilitetsdata, produksjonsutstyr, råvaretilgang og tilgang til emballasje. Opprettholdelse av nødvendig kompetanse forutsetter også at produksjonsvolumet er av en viss størrelse. I dagens prismodell skal disse basis- og beredskapskostnadene dekkes gjennom produktsalg, mens kostnadene til produksjonslokalene er der uansett. Dette gir høyere priser og ytterligere redusert salg, som igjen må dekkes gjennom enda høyere priser for kunden. Apotekproduksjon kan være et viktig bidrag til produksjon ved mangel- eller beredskapssituasjoner.

Hvis et internasjonalt firma planlegger å avregistrere viktige generika i Norge, og det ikke finnes andre tilsvarende produkter på det norske markedet, kunne myndighetene inngå avtale med firmaet om kjøp av rettigheten til å videreføre produktet i egen regi, og deretter med et norsk firma om at de skulle produsere og levere de aktuelle legemidlene til det norske markedet.. Dette forutsetter at virkestoff og råvarer er tilgjengelig. Virkemidler som økonomiske insentivordninger og regulatoriske initiativ kan bidra til å styrke produksjonen. Dette kan for eksempel skje i form av et offentlig-privat samarbeid og også ved at forholdene legges til rette for allerede eksisterende norsk produksjon som for eksempel fortsatt produksjon av metformin tabletter i Norge. I løpet av 2020 avregistreres metformin tabletter fra Karo Pharma. I rapporten Nasjonal

⁵⁸ <https://civicarx.org/page/6/>

legemiddelberedskap⁵⁹ ble det stilt spørsmål om prosjektet hadde vært tilstrekkelig ambisiøs når det gjaldt å foreslå tiltak som trykker tilgangen til legemidler i en verden hvor det stadig mangler legemidler. Beredskapslagre eller økt norsk legemiddelproduksjon av legemidler løser ikke alle utfordringene med den globale økende legemiddelmangelen. Mangelsituasjonene var i 2019 av et så stort omfang at nye tanker og tiltak må vurderes:

- Dagens regelverk må endres for at man skal kunne utnytte produksjonskapasitet og –kompetanse i Norge til å hindre legemiddelmangel.
- Det må også være en forståelse fra myndighetene på at bedriftene må betales for tjenestene de utfører for å bedre legemiddelberedskap og –forsyningssikkerhet.
- En god beredskapsløsning må gjøre bedriftene i stand til å være forberedt den dagen en mangelsituasjon inntreffer. Det vil blant annet si at råvarer, prosess, lokaler, utstyr og øvet bemanning må være på plass.
- Ved å inngå økonomiske avtaler med produsenter i Norge, vil dette gjøre dem i stand til å kjøpe inn råvarer og utvikle eller kjøpe informasjon fra annen kilde om nødvendige prosesser, slik at de kan produsere med kort responstid dersom en mangelsituasjon varsles. Dette forutsetter blant annet at lovgivning og regulatoriske forhold er tilrettelagt for dette. Det har også blitt fremmet forslag om at en del av produksjon for definerte legemidler må være kontinuerlig, da det er tidkrevende å sette opp en ny produksjon. På den måten opprettholdes også kompetansen.
- Offentlige innkjøpsordninger kan legge til rette for dette gjennom å tildele norske produsenter deler av det årlige volumet av kritiske legemidler hvor det ønskes nasjonal beredskap.

Forhold som reetablering av en statlig legemiddelgrossist⁶⁰ for å ha sikker tilgang på legemidler og råvarer har ikke vært vurdert. Tidligere hadde for eksempel Norsk medisinaldepot lager av virkestoff, råvarer og emballasje som ble brukt til produksjon både i apotek og farmasøytiske bedrifter og var en del av norsk legemiddelberedskap.

Forsknings- og innovasjonsstrategien HelseOmsorg21⁶¹ foreslår flere tiltak for bedre helseinnovasjon og næringsutvikling. Blant annet anbefales styrket kultur for innovasjon i universitet, høyskoler og helsesektoren og økt omfang av kliniske studier i samspill med næringslivet. Muligheten til å gjennomføre tidlig fase-studier av legemidler i Norge vil imidlertid være begrenset dersom den nasjonale produksjonskapasiteten svekkes ytterligere. For eksempel har forskningsprosjekter ved Sykehusapotekene i Oslo resultert i produkter som kaptoprilmikstur for barn, smertekassetter med morfin, EDA- blanding⁶², ketobemidon, og Morfin NAF 20 mg/ml injeksjon. Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet produserer hetteglass med konsentrat av EDA-blanding, mens Fresenius Kabi tilvirker sluttproduktet som leieprodusent.

⁵⁹ Nasjonal legemiddelberedskap- vurderinger og anbefalinger (IS-2837) <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/nasjonal-legemiddelberedskap>

⁶⁰ Endringshistorien til Norsk medisinaldepot: <http://www.nsd.uib.no/polsys/data/forvaltning/enhet/52917/endringshistorie>

⁶¹ <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/HelseOmsorg21/id764389/>

⁶² EDA: epidural analgesi. Standard EDA-blanding (Breiviks blanding) består av bupivakain 1 mg/ml, fentanyl 2 µg/ml og adrenalin 2 µg/ml.

Hovedmålet med Helsenæringsmeldingen⁶³ er å bidra til økt konkurransekraft i den norske helsenæringen og bidra til en mer bærekraftig helse- og omsorgstjeneste i form av mer effektiv forebygging, behandling og omsorg. Meldingen fokuserer ikke på den økende reduserte tilgangen til legemidler som har gått av patent og som benyttes til behandling av de store folkesykdommene. Manglende inntjening på eldre legemidler som ikke lenger har patentbeskyttelse (generika) kan medføre at produksjonen flyttes til lavkostland, eller at produksjonen overtas av mindre generikaprodusenter. Siden dette kan skje uten forvarsel, og siden det kan gjelde legemidler som fortsatt brukes av store pasientgrupper, skaper det en uforutsigbarhet i forsyningen.

Rapporten «Helsenæringens verdi», utarbeidet av Menon Economics 2019,⁶⁴ viser at helsenæringen i Norge fortsetter å vokse. Likevel er helseindustrien i Norge fortsatt liten i en internasjonal målestokk. Skal næringen få et løft krever dette implementering av ny teknologi, nye tjenester og nye samarbeidsformer. I tillegg til å styrke norsk helsesektor vil det også gjøre norsk helseindustri mer attraktiv for kunder og investorer utenfor Norge. Det har kommet forslag fra flere hold om å etablere et statlig legemiddelfirma for produksjon av API for blant annet smalspektrede antibiotika og videre utvikling frem til ferdig produkt av legemidler til bruk i Norge og til eksport, se anbefaling 1. For å få bedre beredskap er det ikke nødvendig med et statlig legemiddelselskap som skal forske frem nye legemidler og markedsføre disse. Derimot kan staten aktivt bidra til norsk legemiddelproduksjon og at det fortsatt er norsk MT på særnorske legemidler. Dette kan for eksempel skje i form av et offentlig-privat samarbeid. Særnorske terapitradisjoner kan påvirke leveransesituasjonen ved at aktuelle legemidler har lav omsetning eller selges i få land. Mangel på smalspektrede antibiotika, kan medføre økt bruk av bredspektrede antibiotika som kan ha store konsekvenser for utvikling av antibiotikaresistens i Norge. Det foreslås derfor at det foretas en samfunnsøkonomisk analyse av muligheten for norsk egenproduksjon av penicilliner, da det finnes få internasjonale produsenter av penicillin. I analysen sees det på hele verdikjeden fra produksjon av API hos et norsk legemiddelfirma og frem til legemiddelet markedsføres.

Innovasjon, tilgang og bevaring av antibiotika må ses under ett, og utvikling av nye antibiotika må skje samtidig som eldre antibiotika bevares. Folkehelseinstituttet har vært med på å lede forskningsprosjektet DRIVE-AB⁶⁵, som har undersøkt hvordan antibiotikainnovasjon stimuleres samtidig som global, ansvarlig tilgang ivaretas. Én av prosjektets anbefalinger er en langsiktig kontinuitetsmodell, hvor legemiddelselskapene får en forutsigbar finansiell belønning for å produsere viktige antibiotika som ikke dekkes av patenter og som dekker viktige folkehelsebehov. I denne modellen er det tenkt at to eller flere selskaper bli belønnet med et årlig «forsikringsbeløp» i tillegg til enhetspris for å forsyne det norske markedet. Denne modellen har ikke blitt testet ennå. Etter patentutløp av de eldre og fortsatt nyttige legemidlene som også omfatter eldre antibiotika har generika (kopilegemidler) med samme virkestoff blitt tilgjengelig til en langt lavere pris. Dette har gjort det mindre lønnsomt å produsere disse legemidlene i den vestlige verden eller legemiddelprodusentene selger ut deler av porteføljen. Dette var temaet på WHO møtet i Oslo i desember 2018. I dette møtet ble blant annet initiativ til økt europeisk industriell produksjon av viktige antibiotika diskutert⁶⁶. I forbindelse med covid-19 har også dette blitt ytterligere aktualisert, da mye av produksjon av generika som fortsatt er viktige for store pasientgrupper i dag foregår i Kina.

⁶³ <https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/ny-helsenaringsmelding-sammen-om-smartere-helselosninger/id2640241>

⁶⁴ <https://www.menon.no/wp-content/uploads/2019-24-Helsenæringens-verdi-2019-1.pdf>

⁶⁵ DRIVE-AB://drive-ab.eu

⁶⁶ <https://www.who.int/publications-detail/meeting-report-antibiotic-shortages-magnitude-causes-and-possible-solutions>

7. Strategi for produksjon til beredskapsformål

Oppsummert gir dette følgende strategi for norsk legemiddelproduksjon til beredskapsformål:



Figur 3: Strategi for norsk legemiddelproduksjon til beredskapsformål (forsyningssvikt)

I det følgende beskrives mulig innhold i de ulike stegene i strategi for norsk legemiddelproduksjon til beredskapsformål (forsyningssvikt). Definerte virkemidler som finansiering og eierstyring, innkjøpspolitikk, regelverk, kompetanse og kapasitet, rutiner og ansvar og internasjonalt samarbeid må inkluderes for at det skal være mulig å realisere strategien. Norge er et lite land er det viktig å tilrettelegge for nordisk og europeisk samarbeid.

1. En proaktiv tilnærming anbefales, da det ellers vil være vanskelig å produsere definerte legemidler tilstrekkelig raskt når det en forsyningssvikt. En viss produksjon bør foregå kontinuerlig. Det legges til rette for at denne produksjonen kan selges via etablerte innkjøpsordninger i helsetjenesten.
2. En blanding av statlig forsikringsordning med tilskudd eller insentiver parallelt med at lønnsom virksomhet tilstrebes. For å sikre tilgjengeligheten av viktige generika har flere sykehus i USA gått sammen og etablert ikke-kommersielle legemiddelprodusenter på visse legemidler både gjennom leieproduksjon og etter hvert egenproduksjon⁶⁷. Muligheten for å gjøre noe lignende på nordisk eller europeisk nivå bør utredes.
3. Plassering i verdikjeden avhenger av om produksjon av API for definert legemidler skal etableres eller om det skal satses på innkjøp av virkestoff og råvarer for definerte legemidler.
4. Kjøpe inn virkestoff og råvarer for norsk produksjon av definerte legemidler

⁶⁷ <https://civicarx.org/page/6/>

5. Et operativt forum som har definert en liste av kritiske legemidler og som har myndighet til å foreslå og gjennomføre tiltak når det gjelder produksjon til forsyningssvikt. Det kan være i form av leveranseavtaler med etablerte firmaer eller det startes oppdragsproduksjon i statlig eller privat regi.
6. Produksjonsapparatet handler i tråd med forumets beslutninger.
7. Regelverk og rammevilkår tilpasses i form av leveranse- og produksjonsavtaler, definerte roller og regulatoriske forhold.

8. Konklusjon

Legemiddelmangel er et økende globalt problem, og temaet får stadig større oppmerksomhet. Alle ledd i forsyningskjeden for legemidler har så små lagre som mulig for å holde lagerkostnadene nede. Det produseres ikke flere legemidler enn det som forventes solgt. Dette gjør at spesielt et land som Norge, som er et lite marked og med en liten egenproduksjon av legemidler, befinner seg i en utsatt posisjon dersom det oppstår en mangel, enten årsaken er forsyningssvikt eller etterspørselssjokk.

Trygg håndtering av forsyningssvikt og etterspørselssjokk henger nøye sammen med at Norge har en levedyktig legemiddelproduksjon uten at det her er tatt stilling til om det skal fokuseres både på produksjon av API og /eller innkjøp av virkestoff og råvarer for definerte legemidler med den hensikt å produsere bruksferdig legemiddel. For å gjøre norske legemiddelprodusenter i stand til å produsere både mer av det de gjør i dag og flere produkter enn de gjør i dag er må det være økonomisk attraktivt for produsenten å inngå i en beredskapsordning. Insentiv – og innkjøpsordninger må legges til rette for norsk legemiddelproduksjon. Når en norsk produsent eller leverandør produserer eller lagrer en gitt mengde legemiddel for å forebygge eller løse en mangelsituasjon er det viktig at dagens innkjøpsordninger understøtter dette. Med bakgrunn i de siste årenes stadige økende mangler anbefales det en kartlegging av hvilke legemidler det er viktig og kunne produsere i Norge og hvilken kapasitet og kompetanse som finnes i Norge i dag.

Nordisk og europeisk samarbeid om produksjon av viktige legemidler som har gått av patent og som fortsatt brukes av store pasientgrupper er viktig. På den annen side er det viktig at dette ikke ytterligere svekker norsk legemiddelproduksjon og produksjonskompetanse. Opprettholdelse av alle typer produksjonskompetanse og økt samarbeid og deling av kunnskap mellom farmasøytisk industri og apotektilvirkning er viktig i en tid med stadig økende mangel på legemidler som brukes av store pasientgrupper

Norsk produksjon vil aldri fullt ut dekke Norges behov for beredskap og forsyningssikkerhet av legemidler, men vil være et viktig bidrag. Nasjonal industriell legemiddelproduksjon, produksjon i regi sykehusapotekene/ serviceproduksjon må sees i sammenheng med andre tiltak som beskrevet i rapporten Nasjonal legemiddelberedskap og langsiktige leveringsavtaler med utenlandske produsenter av viktige legemidler for å sikre langsiktig leveringsevne.

9. Vedlegg

Vedlegg A

Regulatoriske krav

Regulatoriske krav relatert til produksjonssted

For at et legemiddel skal kunne omsettes i Norge forutsettes det at legemiddelet har markedsføringstillatelse (MT) i Norge. For å få MT må kvalitet/sikkerhet/effekt dokumenteres i henhold til gjeldende regelverk for humane eller veterinære preparater. Retningslinjene er de samme uavhengig om preparatet er godkjent i CP, MRP/DCP eller nasjonal prosedyre⁶⁸.

For flytting av produksjon av virkestoff og/eller sluttprodukt må bl.a. følgende dokumenteres relatert til kvalitet:

- Utvikling av produksjonsprosess
- Tilvirkertillatelse (GMP), for virkestoff QP deklarasjon, for produksjon av sterile virkestoffer GMP sertifikat,
- Batch analyse data
- Prosessvalidering
- Stabilitet

Nytt/alternativt produksjonssted kan introduseres i eksisterende MT ved endringssøknad. Endringen dokumenteres i hht. gjeldende endringsregulativ⁶⁹.

Ny virkestoffprodusent i eksisterende MT

Det kreves søknad om endring i henhold til Endringskategori B.I.a.1 *Change in the manufacturer of a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer of the active substance*. Krav til dokumentasjon omfatter blant annet:

- QP deklarasjon (GMP sertifikat ved produksjon av sterile virkestoffer)
- Bekreftelse at syntese er uendret eller dokumentasjon for endret syntese

⁶⁸ EMA guidelines human (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>) og EMA guidelines veterinær (<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/scientific-guidelines>)

⁶⁹ Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 ...)

- Sammenlignende batchanalysedata

Ofte medfører endring av produksjonssted (flytting eller alternativt produksjonssted) endringer som må søkes i tillegg til endring av produksjonssted. Det kan være endring i produksjonsprosessen, in- prosess tester, spesifikasjoner (forurensninger), batchstørrelse.

Ny produktprodusent i eksisterende MT

Endringskategori B.II.b.1 *Replacement or addition of a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product.* Krav til dokumentasjon omfatter blant annet:

- Tilvirkertillatelse
- Prosessvalidering
- Sammenlignende batchanalysedata

Ofte medfører dette flytting av produksjon til nytt produksjonssted, og endringer som må søkes i tillegg til endring av produksjonssted. Det kan være endring i produksjonsprosessen, in- prosess tester, spesifikasjoner, batchstørrelse.

Vedlegg B

Lovgivning relatert til produksjon

Nedenfor følger en oversikt over lover og forskrifter som omhandler produksjon av legemidler

Legemiddeloven

Lov om legemidler m.v. (legemiddeloven)⁷⁰ med tilhørende forskrifter, setter blant annet krav til prissetting, markedsføringstillatelse, tilvirkning og import og omsetning av legemidler.

Forskrift om tilvirkning og import av legemidler

Forskrift om tilvirkning og import av legemidler⁷¹ omfatter all tilvirkning og import av legemidler til mennesker og dyr, inkludert virksomme stoffer og hjelpestoffer som inngår i legemidler til mennesker og dyr. Forskriften setter krav til at tilvirkningen av legemidler bl.a. skal følge god tilvirkningspraksis (EU-GMP)⁷².

Forskrift om legemidlers kvalitet, standarder m.m.

Forskrift om legemidlers kvalitet, standarder m.m.⁷³ omfatter legemidler både til mennesker og dyr og enhver råvare som benyttes i tilvirkning av legemidler. Det settes det krav til kvalitet av råvarene og til spesifikasjoner for legemidler.

Apotekloven

Formålet med lov om apotek (apotekloven)⁷⁴ er å sikre legemiddelforsyningen til pasienter og helsetjenesten. Sentralt i loven står forhandlingsplikten: alle apotek har plikt til å forhandle alle legemidler som er tillatt solgt i Norge. Den alminnelige lagerbeholdningen skal stå i forhold til arten og omfanget av apotekets omsetning. Apoteket skal alltid ha beholdning av forhandlingspliktige varer som jevnlig rekvireres eller etterspørres av helsepersonell på stedet der apoteket er lokalisert. Apotekloven og tilhørende forskrift omhandler også tilvirkning i apotek.

Apotek skal medvirke til forsvarlig legemiddelberedskap og tilvirkning og leveringsplikt av viktige legemidler. Videre fremgår det av loven at all legemiddelinformasjon som gis i eller på vegne av apotek til kunder, helsepersonell og publikum skal ivareta hensynet til forsvarlig medisinbruk.

⁷⁰ Lov om legemidler m.v. (legemiddeloven): <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1992-12-04-132>

⁷¹ Forskrift om tilvirkning og import av legemidler: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2004-11-02-1441?q=forskrift%20om%20tilvirkning%20og%20import>

⁷² EU-GMP: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

⁷³ Forskrift om legemidlers kvalitet, standarder m.m. (forskrift om legemidlers kvalitet): <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1995-07-20-698?q=legemidler>

⁷⁴ Lov om apotek (apotekloven): <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2000-06-02-39>

Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek

Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek⁷⁵ gjelder tilvirkning av legemidler i apotek. Det kreves tilvirkertillatelse for apotek som ønsker å utføre resepturproduksjon (tilvirkning av legemiddel for det enkelte tilfelle), resepturleieproduksjon (resepturproduksjon hvor legemidlet selges til andre selvstendige apotek), lagerproduksjon (tilvirkning av legemiddel til lager og som ikke er resepturproduksjon) og salg av egen lager-produksjon til grossister eller andre apotek. Statens legemiddelverk kan sette som vilkår for tilvirkertillatelse til andre virksomheter (enn apotek) som driver lignende tilvirkning, at forskriften helt eller delvis skal gjelde tilsvarende.

⁷⁵ Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-06-26-738?q=forskrift%20om%20tilvirkning%20av%20legemidler>

Vedlegg C

Produksjon i sykehusapotekene

Det er 30 sykehusapotek i Norge fordelt på fire sykehusapotekforetak tilhørende hvert av de fire regionale helseforetakene. I tillegg finnes det to private sykehusapotek i Oslo; Lovisenberg og Diakonhjemmet. Alle sykehusapotek er samlokalisert med et sykehus. De fleste sykehus får sine legemidler levert fra sykehusapotek.

Alle sykehusapotek blander sterile legemidler med kort holdbarhet til den enkelt pasient. Dette omfatter hovedsakelig:

- Intravenøse ernæringsløsninger (TPN)
- Antibiotika
- Smerteblandinger
- Fødeepidural
- Andre tilsetninger, inkludert sprøyteopptrekk, tilberedning til øyeinjeksjoner
- Cytostatika (krever egne lokaler)

Når det gjelder magistrell usteril produksjon foregikk dette tidligere på alle sykehusapotek og de fleste andre apotek. I dag foregår dette kun ved Sykehusapoteket Oslo, Ullevål og ved Sjukehusapoteket i Bergen.

Det stilles strenge krav for tilvirkertillatelse, og det er bare noen få apotek igjen i Norge, hovedsakelig store sykehusapotek, som innehar tilvirkertillatelse. De fleste apotek har derfor inngått avtale med Serviceproduksjon AS (SPAS) for å ivareta forhandlingsplikten⁷⁶. SPAS er opprettet av Apotekforeningen, og har avtale med de store sykehusapotekene og et fåtall private aktører om legemiddelproduksjon. Se vedlegg D.

Sykehusapoteket Skien produseres endose til alle landets sykehusapotek.

Sykehusapotek med lokaler, utstyr og kompetanse for beredskapsproduksjon til lager:

Sykehusapotekene HF; Sykehusapoteket Oslo (SAO), Rikshospitalet, Sykehusapoteket Oslo, Ullevål og Sjukehusapoteka Vest Bergen (SAV Bergen):

⁷⁶ Serviceproduksjon AS: <https://www.apotek.no/om-oss/datterselskaper/serviceproduksjon>

SAO: Sykehusapoteket Oslo er en del av Sykehusapotekene HF og er organisert som en allianse av 3 apotek, med sterk samhandling basert på funksjoner; produksjon, sykehusleveranse, publikum og farmasøytiske tjenester. I konseptet «framtiden OUS» er det lagt til rette for ytterligere sentralisering og styrking av produksjonsenhetene i SA Oslo.

SAO Rikshospitalet produserer sterile lagerprodukter, magistrelle sterile produkter og blander sterile produkter til den enkelte pasient. SAO RH er det eneste apoteket i Norge som har en analyseavdeling som utfører frigivende analyser og stabilitetsstudier på lagerprodukter.

- Steril produksjon til den enkelte pasient selges hovedsakelig til Oslo Universitetssykehus (OUS).
- Lagerprodukter selges via grossist til alle landets apotek.

SAO Ullevål produserer ikke-sterile lagerprodukter, magistrelle ikke-sterile produkter og blander sterile produkter til den enkelte pasient. Dette omfatter både egenproduksjon og leieproduksjon (etter avtale med Serviceproduksjon NAF (SPAS)).

- Steril produksjon til den enkelte pasient selges hovedsakelig til OUS.
- Lagerprodukter selges via grossistene til alle landet apotek.
- Leieproduserer magistrelle ikke-sterile produkter for Helse Sør-Øst, alle sykehusapotek og apotek i kjedene Vitus, Apotek 1 og andre som inngår avtale.

SAV Bergen produserer ikke-sterile og sterile lagerprodukter og blander sterile produkter til den enkelte pasient. Dette omfatter både egenproduksjon og leieproduksjon (etter avtale med Serviceproduksjon NAF (SPAS)).

- Steril produksjon til den enkelte pasient selges hovedsakelig til Haukeland
- Lagerprodukter selges via grossistene til alle landet apotek.

Nedenfor følger en oversikt over lagerproduksjon av sterile- og ikke sterile legemidler. Produksjon av NAF-preparater på oppdrag fra SPAS fremgår av egen oversikt under Serviceproduksjon.

Lager produksjon	SAO Rikshospitalet	SAO Ullevål	SAV, Bergen
Steril	x		x
ikke/steril		x	x
Legemidler	Produkter til smertebehandling, antidoter, anestetika. produkter som er for små i volum til at det finnes norsk MT, men som er viktige for sårbare grupper.	Produkter som er for små i volum til at det finnes norsk MT, men som er viktige for sårbare grupper. Tilpasning av doseringer og formuleringer til barn	Produkter til smertebehandling og anestetika. Produkter som er for små i volum til at det finnes norsk MT, men som er viktige for sårbare grupper. Tilpasning av doseringer og formuleringer til barn
Doserings former	Hetteglass, ampuller, aseptiske og sterile løsninger til injeksjon/ infusjon, øyedråper, sprøyter	Sterile løsninger til infusjon, salver, kremer, stikkpiller, kapsler, liniment miksturer	Hetteglass, infusjonsflasker og sterile løsninger til injeksjon/infusjon og øyedråper, nese- og øyedråper, sprøyter. Salver, kremer, kapsler, liniment, miksturer. Endose: utredes
Kapasitet/økt kapasitet	Utstyret er beregnet på ampuller (1,2, 5, 10 ml) og små hetteglass (10, 20 ml), kan tilpasses større tappevolum. Batchstørrelser i dag er opp til 50 liter. Kapasiteten begrenses kun av kvalifisert personale. Produksjonslokalene og utstyret begrenser ikke for produksjon av andre legemidler. Kvantitative og kvalitative analyser på ferdige produkter, hovedinstrumenter HPLC. Alle avdelinger jobber vanlig arbeidstid alle ukedagene, dagtid så kapasitet kan med økt bemanning utvide utover dette. Steril lagerproduksjon har tidligere	Kapasiteten er begrenset til eksisterende utstyr som er beregnet for småskalaproduksjon, 3-15 kg batcher. Det er rom for utvidelse av åpningstider og bedre utnyttelse av utstyret. Det er også noe arealkapasitet til eventuelt mer eller nytt utstyr. Begrensende faktor er som beskrevet over. Alle avdelinger jobber vanlig arbeidstid alle ukedagene, så kapasitet kan med økt bemanning utvide utover dette.	Utstyret er beregnet på hetteglass og infusjonsflasker (> 50 ml). Disse kan tilpasses mindre tappevolum. Dette utgjør > 20 000 sterile produkter pr år og > 5000 ikke sterile produkter pr år. Steril – og ikke-steril legemiddelproduksjon har god produksjonskapasitet. Mulig å minst doble kapasiteten i nåværende anlegg. For sterile-lagerprodukter er det gode muligheter for økt kapasitet. Kan økes til > 20 000 produkter pr år og mer enn dette for begrensede perioder. Ikke-Sterile lagerprodukter -> Dette gjelder i all hovedsak kremer. Anlegget er dimensjonert for > 200 000

	produsert dobbelt av hva som gjøres i dag.		produkter pr år. Det kan nok tåle mer enn det.
Produksjons fleksibilitet	Arbeidsflyt er lagt opp til produktkategoriene som er beskrevet tidligere. Men produkter av samme doseringsform kan innlemmes i produksjonsflyt.	Arbeidsflyt er lagt opp til produktkategoriene som er beskrevet tidligere. Men produkter av samme doseringsform kan innlemmes i produksjonsflyt	Produksjon av sterile og ikke-sterile legemidler har produksjonsfleksibilitet. Det er mulig å utvide med produkter av samme doseringsform. Apoteket er i prosess med å utrede utvidelse eller flytting av apoteket i samarbeid med Helse Bergen. Dette omfatter utvidelse av produksjonsanlegg, en økning av kapasitet og sikring av driften. Apoteket vil være operasjonelt under prosessen.
Leie/kontraktproduksjon	Sterile lagerprodukter for NAF (SPAS). Fresenius Kabi: produserer smertekassetter og parenteral ernæring for SAO RH	HSØ sykehusapotek og apotek Vitus, Apotek 1 og andre private apotek (for tiden ca 670 avtaler)	Salver og kremer for NAF (SPAS). Tidsbegrenset avtale med Region Hovedstadens apotek i København vedr. produksjon av salver og kremer til SAV, Bergen har etablert produksjon. Ønsker å videreutvikle samarbeidet med Region Hovedstadens apotek
Kompetanse	- Operatører og farmasøyter apoteklovgivningen, og besitter vanlig GMP kompetanse retrening og rekvalifisering av arbeidsteknikker, bruk av utstyr osv. Teknisk personale med god erfaring i validering, kvalifisering av teknisk utstyr. - Batchproduksjon av sterile legemidler - Aseptisk produksjon av sterile legemidler - Batchproduksjon og pasientdesignet ikke-sterile legemidler, alle kategorier produkter	- Batchproduksjon av sterile legemidler - Aseptisk produksjon av sterile legemidler - Batchproduksjon og pasientdesignet ikke-sterile legemidler, alle kategorier produkter - Kontrollfarmasøyter med spesiell erfaring innen overnevnte områder. - Erfaring med audit av leverandører og produsenter	- Batchproduksjon av sterile legemidler - Aseptisk produksjon av sterile legemidler - Salveproduksjon, ikke-sterile legemidler - Serviceproduksjon, ikke-sterile legemidler, alle kategorier produkter med unntak av stikkpiller - Kontrollfarmasøyter med spesiell erfaring innen overnevnte områder. - Erfaring med audit av leverandører og produsenter

- | | | |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Kontrollfarmasøyter med spesiell erfaring innen overnevnte områder.• Egen analyseavdeling med FoU ressurser.• Erfaring med audit av leverandører og produsenter | | <ul style="list-style-type: none">• Etablering av masterprosjekter er under etablering. |
|---|--|---|

Vedlegg D

Serviceproduksjon

Serviceproduksjon AS (SPAS) eier av Apotekforeningen og tilbyr apotektilvirkede legemidler (NAF-preparater) som skal dekke pasientbehov som ikke ivaretas av godkjente, industrifremstilte legemidler⁷⁷. Den sentrale serviceproduksjonsordningen for apotekpreparater ble etablert i 1987 og bygget på Helsedirektoratets «Plan for utbygging av serviceproduksjon av legemidler». Apotekforeningen ble den gang bedt om å stå for koordineringen av ordningen og inneha produkteierskapet for apotekpreparatene på vegne av alle norske apotek. I dag er det Serviceproduksjon AS (SPAS) som forvalter produkteierskapet for Apotekforeningen. Serviceproduksjon er, i tillegg til å forvalte produkteierskapet, også et kompetanse- og rådgivningssenter i tilvirkningsspørsmål for apotek i Norge.

Virksomheten har produktansvar for i underkant av 120 ulike preparater (NAF-preparater) hvor Apotekforeningen/SPAS har produktansvaret på vegne av norske apotek. Felles for preparatene er at de ikke har markedsføringstillatelse. Oversikt over hvilke produkter som omfattes av ordningen finnes på apotek.no⁷⁸ Apotekansatte kan gå inn på monografier til apotekpreparatene og resepturpreparatene på Apotekinfo, som er et passordbeskyttet nettsted.

⁷⁷ <http://www.apotek.no/om-oss/datterselskaper/serviceproduksjon>

⁷⁸ <http://www.apotek.no/om-oss/datterselskaper/serviceproduksjon>

Produksjonen foregår ved:

Produksjonsenhet	Produserer for SPAS: Legemiddelform/volum	Kapasitet produksjonsanlegg
Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet	Sterile injeksjonspreparater på ampuller og små hetteglass	Se omtale i vedlegg C Kapasiteten kan økes
Sjukehusapoteket i Bergen	Sterile injeksjonspreparater på større hetteglass, Salver og kremer	Se omtale i vedlegg C Kapasiteten kan økes
Kragerø Tablettproduksjon	Tabletter, udrasjerte	Kapasiteten kan økes
Ås produksjonslab ⁷⁹	ikke- sterile, flytende legemidler.	Kapasiteten kan økes.

I tillegg til ferdige produkter i forbrukerpakninger produserer noen av produksjonsenhetene også halvfabrikata for anvendelse i apotekenes egen tilvirkning til enkeltbestillinger. En oversikt over hjelpepreparater til resepturbruk finnes også på Apotekinfo.no.

⁷⁹ Ås Produksjonslab AS (eies nå av Curida):

Vedlegg E

Industriell produksjon i Norge

Legemiddelindustriforeningen (LMI) er en bransjeforening for legemiddelindustrien i Norge. Blant produksjonsselskapene har GE Healthcare flest ansatte (Oslo og Lindesnes). Deretter følger Fresenius Kabi (Halden), Takeda (Asker), Pharmaq (Overhalla og Kløfta), ThermoFisher (Lillestrøm), Vistin Pharma (Kragerø), og Curida (Elverum). Tabellen nedenfor viser en oversikt over de større og mest relevante legemiddel-produsenter i Norge.

Firma	Produkter	Doseringsformer	Teknologi	Ekstra kapasitet
GE Healthcare	Diagnostiske in vivo legemidler http://www3.gehealthcare.no/nb-NO	Sterile injeksjonsløsninger, inkl. sterile og aseptiske oppløsninger /frysetørkede Kits suspensjoner, FASTlab kassetter.	Sterile injeksjons produkter, komplekse formuleringer, API	Noe kapasitet på aseptisk side
Fresenius Kabi	Anestesi/analgesi, Antibiotika, Antiemetika, Onkologiske legemidler. Infusjonsvæsker, Skyllevæsker, Parenteral ernæring www.fresenius-kabi.no	Intravenøse legemidler	Intravenøse legemidler	Har per i dag ekstra kapasitet på infusjonsvæsker, men dette kan variere avhengig av anbudsavtaler
Takeda	Kalsium/ Vitamin D3 https://www.takeda.com/nb-no	Tabletter	Udrasjerte tabletter/tyggetabl	Kan økes med 50% (krevende)

	Har MT- tillatelse for generika som ikke produseres i Norge			
Vistin Pharma	Metformin og metformin granulat. http://www.vistin.com/	API: Metformin, samt granulat	API	Kan øke/ endre produksjonen
TPI/Palla Pharma	Kodein og folkodin, kontrakt produsent for Karo Pharma https://karopharma.no/	API: Kodeinfosfat og folkodin. Tabletter	API: opioider og opioidreverserende legemidler. Tørr og våt granulering, tabletter. filmdrasjering og pakking i blistere og i bokser.	Kan raskt endre/ doble prod av tabletter. Kontraktsprod
Curida	Importerer og ID-godkjenner API, råvare importør for andre. Flytende legemidler, sterile og ikke sterile legemidler. http://curida.no/	Injeksjonsvæsker og plastampuller, Øyedråper, nesesdråper og -spray, orale løsninger (Ås)	Sterilproduksjon (Blow-Fill-Seal-teknologi), Øyedråper, nesesdråper og spray. Flytende, ikke sterile formuleringer. Analyse: råvarer, virkestoffer, ferdig produkt, emballasje og medisinsk utstyr.	Kontraktsprod. Har ledig kapasitet Kan utvide og tilegne seg flere produksjons teknologier
BASF, tidl. Pronova BioPharma	Omacor http://norge-omega3.basf.com	Kapsler	Omega 3-baserte legemidler	Liten
Pharmaq	Vaksiner/ terapeutiske produkter for fisk. https://www.pharmaq.no/	Vaksiner	Overhalla: fermentering av inaktiverte og levende bakterielle antigener. Formulering av vaksiner	Ikke ledig kapasitet

			Kløfta: aseptisk cellebasert produksjon av inaktiverede virusantigen	
Catapult Lifescience	pilotproduksjon for selskaper i tidlig fase. (for utvikling og forskning). http://catapultlifescience.no/	sterilproduksjon	Nei	Ledig kapasitet
Institutt for energi teknikk	Radioaktive legemidler for Bayer og Nordic Nanovector. http://ife.no/			
Linde Healthcare	Medisinske gasser til anestesi og intensivbehandling, obstetrikk, pulmonologi. https://www.linde-healthcare.no/no/index.html	gasser	Linde Integrated Valve (LIV®), legger til rette for og forenkler tilførselen av medisinske gasser.	
Thermo Fisher	Celleterapi, stamceller https://www.fishersci.no/no/en/contact-us.html	celler	celleterapi	Har ikke tilvirkertillatelse

Ikke medregnet: Pharma Production (tidligere Sanivo Pharma): usterile produkter, bl.a. flytende løsninger og nesespray.

Kontraktsproduksjon:

Curida startet opp i 2015 da daværende eier Takeda/Nycomed ville legge ned driften ved fabrikk i Elverum. De ansatte overtok driften av fabrikk og har spesialisert seg på produksjon av flytende legemidler. Curida tilbyr i dag kontraktsproduksjon av legemidler ved hjelp av nesepress eller blow-fill-seal-teknologi. Curida kan, også produsere for kliniske studier. Bedriften har markert seg i forhold til produksjonsberedskap der de ønsker å synliggjøre at de som produsent av legemidler i Norge kan være med og sikre levering av legemidler i en mangelsituasjon. I 2018 overtok de også Ås Produksjonslab as (tidligere i Apotekforeningens eie). Curida har også utarbeidet en beredskapsmodell for Forsvaret for produksjon av definerte kritiske legemidler ved krise, krig og konflikt.

Nasjonal legemiddelberedskap-
Delrapport: Legemiddelproduksjon

Utgitt

10.02.2020

Bestillingsnummer

IS-2873

Utgitt av

Helsedirektoratet

Telefon: 81020050

(fra utlandet: +47 477 06 366)

Prosjektleder:

Seniorrådgiver Kirsten Hjelle

Avdeling retningslinjer og

fagutvikling

Oslo

Helsedirektoratet

Postadresse

Pb. 220 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse

Vitaminveien 4, 0483 Oslo

Trondheim

Helsedirektoratet

avd. Helseregistre

avd. Komparativ statistikk og

styringsinformasjon

Postboks 6173, Torgarden

7435 Trondheim

Besøksadresse

Forsidefoto

Mostphotos.com

Design

Itera as

www.helsedirektoratet.no