

LIEKY NA ZRIEDKAVÉ CHOROBY (ORPHAN DRUGS) V SR

Dr. Jan Mazag,

28.02.2013, Bratislava, Austria Trend Hotel

LIEKY NA ZRIEDKAVÉ CHOROBY (ORPHAN DRUGS) V SR

Orphan určenie pre SK

- Procedúra a kritériá
- Definícia – medicínske kritériá
- Signifikantný benefit
- Aktuálne výstupy

Orphan registrácia pre SK

- Aktuálne výstupy
- Príklady hodnotenia pre registráciu

Dostupnosť a kategorizácia v SK

Aká je úloha EMA?

Lieková agentúra Európskej únie zodpovedná za odborné hodnotenie **liekov pre humánne použitie a veterinárnych liekov v rámci krajín EU (vrátane SR)** :

- **Orphan Designácia** pre lieky pre zriedkavé choroby
- Odborné poradenstvo (Scientific advice)
- Aktivity v oblasti pediatrie
- Odporúčanie na registráciu a zmeny vrátane Orphan liekov
- Inšpekcie
- Posúdenie inovácií, metodológií a štatistického vyhodnocovania postupov pri hodnotení liekov
- Farmakovigilancia

Prečo existuje regulácia dostupnosti Orphan liekov?

- Vývoj liečby zriedkavých ochorení a náklady na dokladovanie účinnosti liečby nie sú kryté očakávanými a aj reálnymi príjmami z používania v klinickej praxi
- Farmaceutické spoločnosti ani iné subjekty preto za štandardných okolností nemajú motiváciu vyvíjať a prinášať nové lieky na liečbu zriedkavých ochorení
- Pacienti so zriedkavými ochoreniami by nemali prístup k adekvátnej liečbe založenej na dôkazoch bez primeraných stimulov na vývoj

Ciele regulácie Orphan v krajinách EU „Pozitívna“ regulácia

- Poskytnúť motiváciu, ktorá stimuluje výskum a vývoj pri liečbe pacientov s Orphan ochorením (push)
- Uľahčiť podmienky registrácie (pull)
- Nastaviť systém „rozpoznania“ Orphan liekov pre využívanie stimulov
- Od roku 2000

Legislatívne referencie v EU

Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council on Orphan Medicinal Products of 16 December 1999

- Criteria for designation
- Committee (COMP)
- Procedure
- Incentives

Implementing **Commission Regulation (EC) No 847/2000** of 27 April 2000

Supplemented by:

Commission communication July 2003 (2003/C 178/02)

Commission communication on Art 8(1) and (3) (C(2008) 4077)

Základné charakteristiky pre Orphan dezináciu

Pre humánne lieky

a. Proces (žiadost') bez poplatku, len v Európskej liekovej agentúre :

– Požiadavka môže byť v ktoromkoľvek štádiu vývoja lieku

b. Žiadateľ (sponzor) môže byť spoločnosť ale aj individuálna osoba:

– S pobytom v EU alebo EEA/EFTA (Ice, Liech, Nor)

c. Vedecké stanovisko poskytuje EMA (COMP)

d. Európska komisia vydáva Rozhodnutie, ktoré umožňuje prístup k ďalším výhodám (incentives) na vstup na trh v EU, vrátane SR

Výhody (Incentives) (1)

Odpustenie poplatkov/zníženie poplatkov

- Existujú ďalšie výhody pre malé a stredné podniky (podľa obratu a počtu zamestnancov)!
 - ➔ bezplatné poradenstvo pri metodológii vývoja
 - ➔ bezplatná registrácia
 - ➔ bezplatné následné žiadosti o zmeny a ročné poplatky za obnovu registrácie

Pomoc pri spracovávaní protokolov

Výhody (2)

10-ročná **market exclusivity** (+ 2 pediatrický vývoj)

Ochrana proti podobným molekulám

- Rovnakej molekulovej štruktúre
- Rovnakého mechanizmu účinku
- Rovnakej registrovanej indikácii

3 výnimky (umožňujúce vstup na trh ak je rovnaký liek)

1. Súhlas pôvodného výrobcu
2. Nedostupnosť pôvodného lieku
Fabrazyme story 2009 Fabry disease
3. Posúdená klinická superiorita
Niektoré príklady zo súčasnosti

Kritériá pre Orphan designáciu



RARITNOSŤ (prevalencia) alebo RETURN ON INVESTMENT

Zmena zdravotného stavu pacienta pri výskyte nie viac ako 5 na 10,000 osôb v krajinách Európskej Unie (približne **250,000 pacientov s ochorením**), alebo

Ak bez stimulov liečba liekom (uviedenie na trh) neprinesie dostatočné vrátenie investícií potrebných na nýskum a vývoj

A ZÁVAŽNOSŤ

Život ohrozujúce ochorenie alebo ochorenie chronicky závažne postihujúce pacientov

A AK NEEEXISTUJÚ TERAPEUTICKÉ INTERVENCIE

Ak existujú aktuálne možnosti liečby, výrobca by mal dokladovať, že daný liek prináša **VÝZNAMNÝ BENEFIT** oproti alternatíve

Komisia pre Orphan lieky (COMP) pri EMA

1 Zástupca z každého členského štátu(27) **SK currently missing !!**

3 Zástupcovia pacientov – schvaľuje Európska komisia

3 Členovia schválení EK na návrh EMA

1 Člen za Nórsko, 1 za Island a 1 volený predseda
(Prof. Kerstin Westermarck)

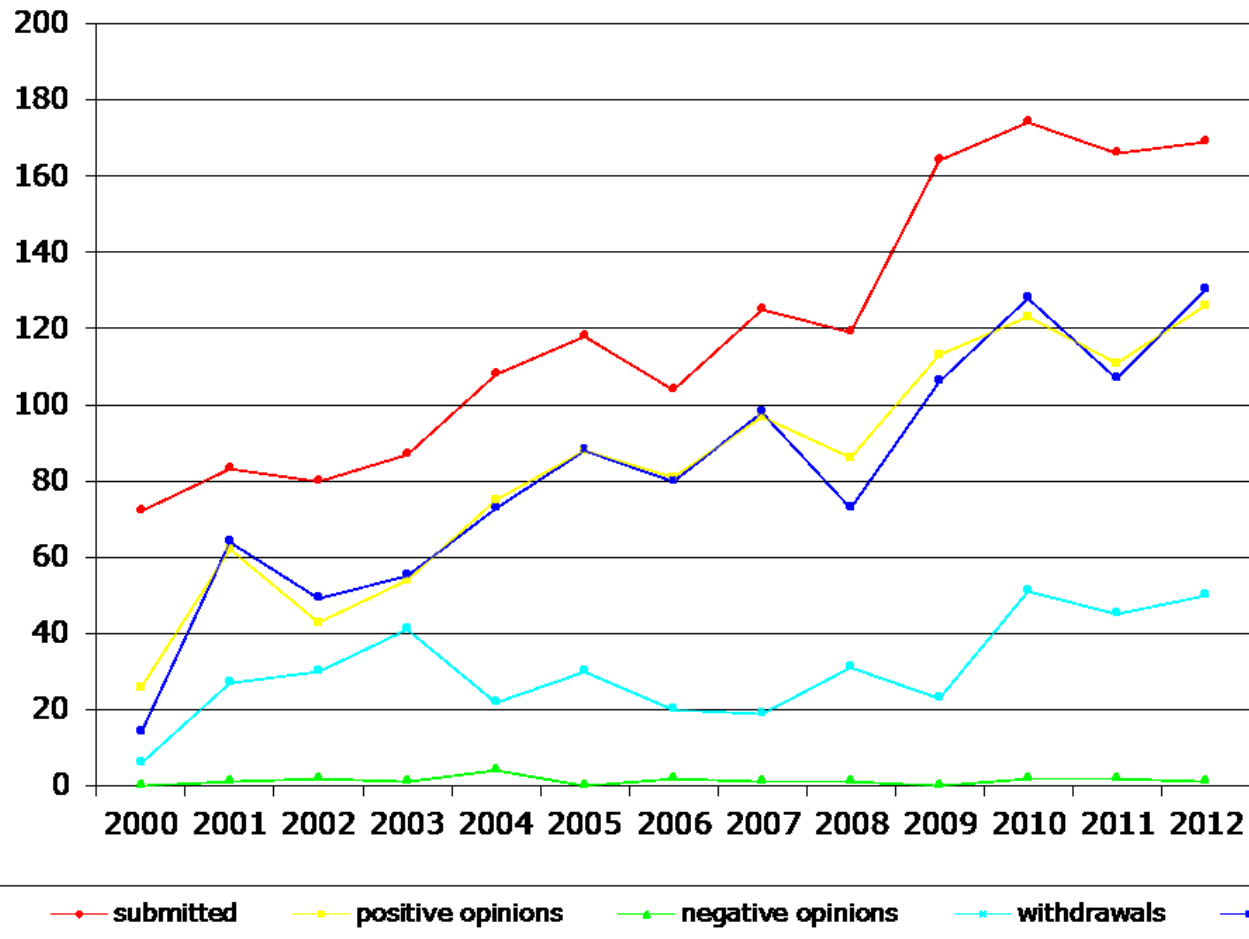
V prípade potreby, experti and pozorovatelia

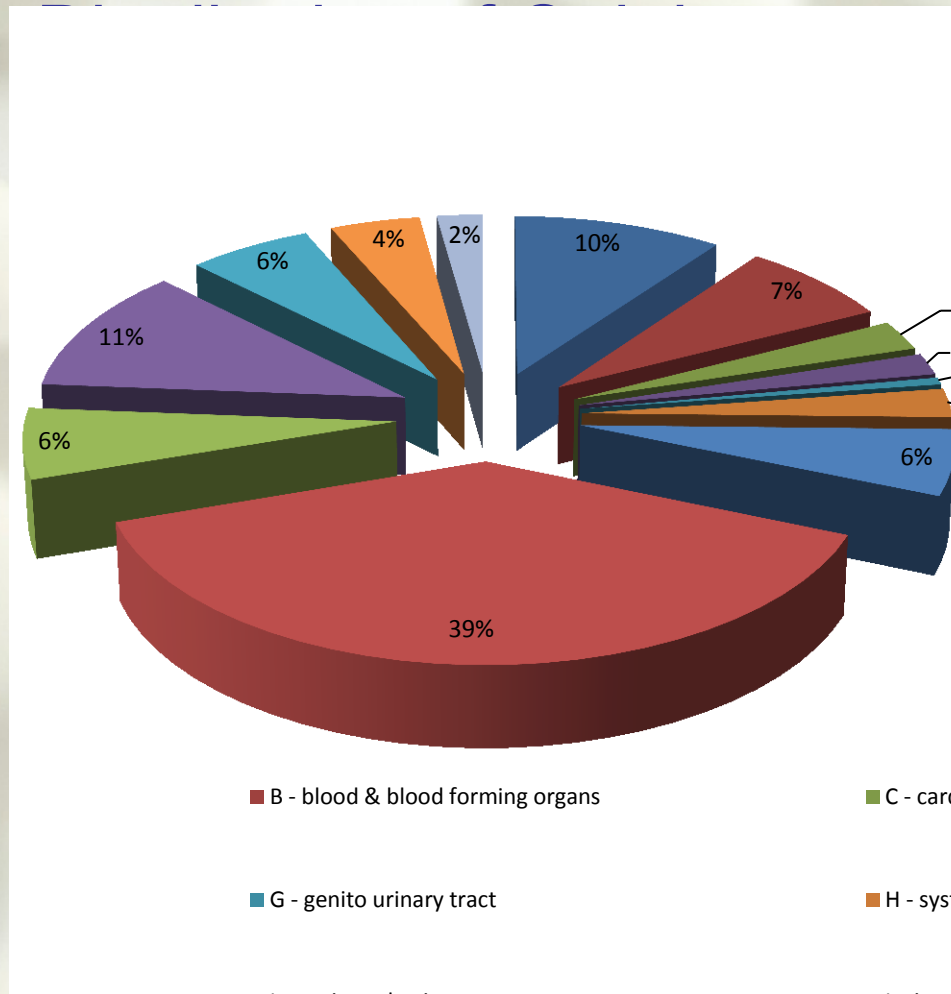
Aktuálne výstupy

Prehľad Orphan designácie

01/2013

Status Orphan žiadostí





■ A - alimentary tract & metabolism

■ B - blood & blood forming organs

■ C - cardiovascular system

■ D - dermatology

■ G - genito urinary tract

■ H - systemic hormonal preparations

■ J & P - antiinfectives & antiparasitic

■ L - antineoplastic agents

■ L - immunomodulating agents

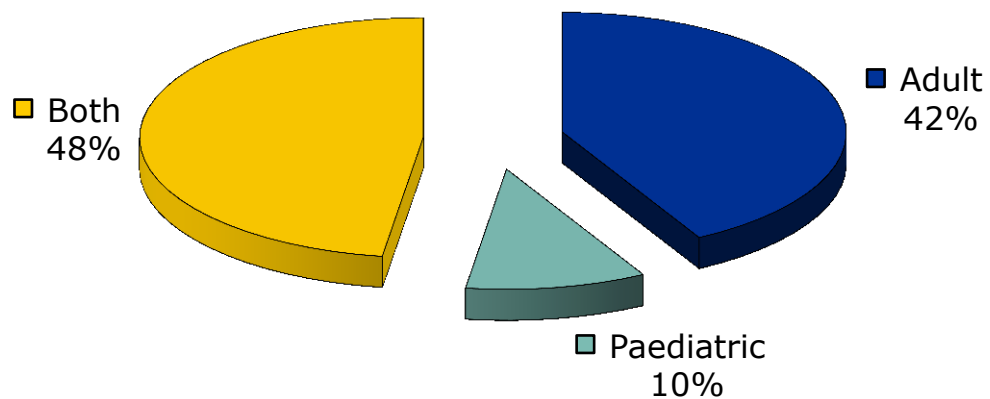
■ M & N - musculoskeletal & nervous system

■ R - respiratory system

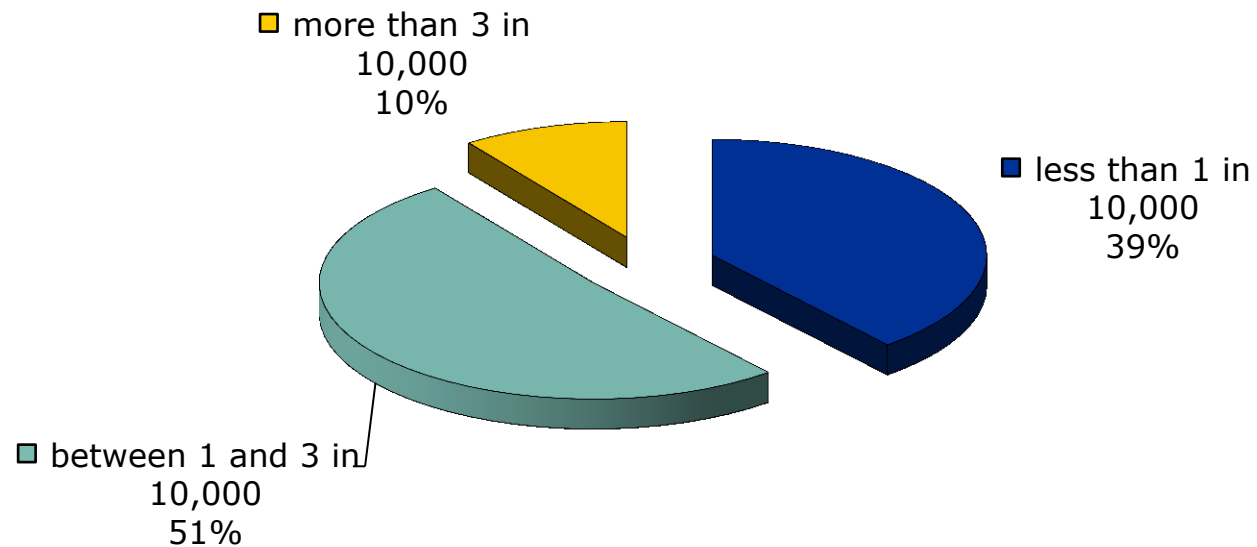
■ S - sensory organs

■ V - various

Použitie u dospelých/Pediatrické použitie (designácia) – up to 2011



Prevalencia Designácie



Orphan medicines údaje registrovaných pre EU a SK (update 16/11/2012)

- Outcomes
- Case studies

Ako vyhľadať zoznam registrovaných liekov v SR?

ŠÚKL: Vyhľadanie v databáze registrovaných liekov - Windows Internet Explorer provided by SÚKL AD 662012

http://www.sukl.sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242

File Edit View Favorites Tools Help

Favorites Free Hotmail INTRANET Prispôbiť prepojenia Web Slice Gallery

Page Safety Tools



STÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

- Hlavná stránka
- O nás
- Registrácia ľudských liekov
- Laboratórna kontrola
- Inšpekcia
- Drogové prekurzory
- Bezpečnosť liekov
- Klinické skúšanie liekov
- Reklama liekov
- Zdravotnícke pomôcky
- Média
- Databázy a servis
 - Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok
 - Iné zoznamy
 - Kontaktný formulár
 - Mapa stránok
 - A - Z index
 - Skratky
 - Linky
 - FAQ
 - RSS
 - Doplnok pre internetový prehliadač
 - Prehliadače formátov
- Kontakty

VYHĽADÁVANIE V DATABÁZE REGISTROVANÝCH LIEKOV

LIEK	KÓD	ATC ^[?]	REGISTRAČNÉ ČÍSLO
LIEČIVO	INDIKAČNÁ SKUPINA		DRŽITEĽ
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VÝDAJ LIEKU	PRÁVNY ZÁKLAD ŽIADOSTI ^[?]		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>
TYP REGISTRAČNEJ PROCEDÚRY	LIEK V KATEGORIZÁCII	PEDIATRICKÁ INDIKÁCIA, DÁVKOVANIE ^[?]	PEDIATRICKÉ KONTRAINDIKÁCIE, UPOZORNENIA ^[?]
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

European - orphan (highlighted)

Všetky typy registrácie

Decentralizovaná

Európska

Národná

Referral

Vzájomné uznávanie (mutual recognition proc.

liekov a zdravotníckych pomôcok

Ján Mazag

Linky Mapa stránok FAQ Podmienky používania stránok English version RSS A11y

Generuje redakčný systém Buxus spoločnosti ui42.

19

Start Doručená pošta - Micros... POZOR ORPHAN General presentation - o... Priprava.pptx Session-3-Agnes-Saint-R... ŠÚKL: Vyhľadanie v... Internet 100% 11:44

Aktuálny stav žiadostí o registráciu Orphan liekov: 75 ukončených 02/2013

Schválené žiadosti: 75

- 3 pred schálením EK

Počet vžiadostí o registráciu v procese

- 21 žiadostí v procese posudzovania o registráciu

Zmeny v indikácii pre Orphan použitie v procese

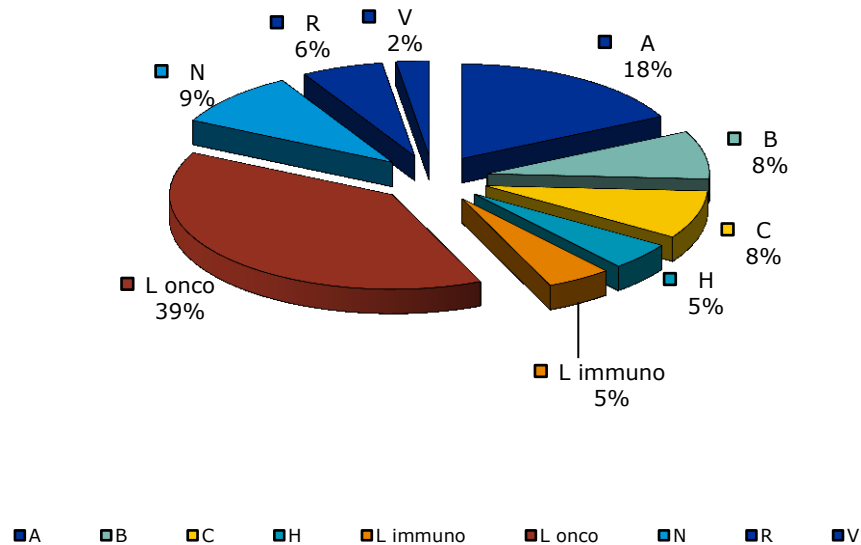
- 3 žiadosti v procese posudzovania o registráciu novej orphan indikácie

Neschválené pre registráciu - Orphan MAA

- 56 žiadostí o registráciu stiahnutých
- 7 negatívnych rozhodnutí

Registrované Orphan lieky podľa ATC: 75 granted to date*

- A** Alimentary tract and metabolism
- B** Haematology
- C** Cardiovascular system
- H** Systemic hormonal
- J** Antiinfectives for systemic use
- L** Immunology
- L onco** Antineoplastic
- N** Nervous system
- R** Respiratory system
- V** Various



Number of conditions: 65
 (including extension of indications/variations)

* 6 withdrawn from the register of orphan medicinal products
 3 withdrawn from register medicinal products human use

Zrušenie z registra **orphan** liekov

Glivec

Afinitor

Ilaris

Xyrem

Sutent

Revolade

Zrušenie registrácie humánnych liekov

Thelin

Onsenal

Photobarr

Tráviaci systém a metabolizmus

Bowel syndróm	Revestive
Fabry ochorenie	Replagal (expired 7/8/11) Fabrazyme (expired 7/8/11)
Gaucher ochorenie	VPRIV, Zavesca
Poruchy glykogénovej dostupnosti	Myozyme
Hyperphenylalaninemia	Kuvan
Isovaleric acidaemia, methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia	Carbaglu ¹
Homocystinuria	Cystadane
Mucopolysaccharidóza typu I	Aldurazyme
Mucopolysaccharidóza typu II	Elaprase

Tráviaci systém a metabolizmus

Mucopolysaccharidóza typu VI	Naglazyme
N-acetylglutamate synthetase deficiencia	Carbaglu
Niemann-Pick typu C ochorenie	Zavesca ¹
Tyrosinaemia	Orfadin
Wilson's ochorenie	Wilzin

¹extension of indication/variation

Systemové hormonálne choroby

Adrenálna insuficiencia	Plenadren
Acromegália	Somavert
Cushingova choroba	Signifor
Poruchy rastu	Increlex

Kardiovaskulárny systém

Angioedém	Firazyr
Patent ductus arteriosus	Pedea
Pulmonárna arteriálna hypertenzia	Tracleer, Ventavis, Revatio, Thelin (withdrawn register medicinal products human use) , Volibris

Hematológia

Atypický haemolytický uremický syndróm	Soliris ¹
Chronické preťaženie železom zapríčinené krvnými transfúziami	Exjade
Idiopathická thrombocytopenická purpura	Revolade (withdrawn register of orphan medicinal products)
Myelofibróza	Jakavi
Paroxysmalna nočná hemoglobinúria	Soliris
Syndróm polmesiačikovitých buniek (Sickle cell)	Siklos
Thrombocythémia	Xagrid
Thrombocytopénia	Nplate

Imunológia a imunomodulačné ochorenia

Periodický syndróm asociovaný s kryopirinom (Cryopirin-associated periodic syndromes)	Ilaris (withdrawn register of orphan medicinal products), Rilonacept
Multiple myeloma	Revlimid, Thalidomide Pharmion 50mg hard capsules

Onkológia

Akútna lymphoblastická leukaemia (ALL)	Evoltra, Glivec¹ (withdrawn register of orphan medicinal products), Sprycel, Atriance, Xaluprine
Akútna myeloidná leukaemia (AML)	Vidaza, Ceplene, Dacogen
Akútna promyelocytická leukaemia	Trisenox
Adrenálny kortikálny karcinóm	Lysodren
Barrettov oesophagus	Photobarr (withdrawn register medicinal products human use)
Chronická lymphocytická leukaemia (CLL)	Arzerra

¹extension of indication/variation

Chronická myeloidná leukaemia (CML), Chronická myelogenózna leukaemia, Chronická myelomonocytická leukaemia (CMML)	Glivec (expired 12/11/11), Sprycel, Tasigna, Vidaza
Dermatofibrosarkómne prejavy	Glivec ¹ (withdrawn register of orphan medicinal products)
Familialne Adenomatózne Polypozy	Onsenal (withdrawn register medicinal products human use)
Gastro intestinalne stromal tumory	Sutent (withdrawn register of orphan medicinal products), Glivec ¹ (withdrawn register of orphan medicinal products)
Chemoterapia pred a po transplantácii hematopoetických prekursorových buniek (Haematopoietic progenitor cell transplantation)	Busilvex, Tepadina
Vlasatobunková leukémia (Hairy cell leukaemia)	Litak
Hepatocelulárny carcinóm	Nexavar ¹

¹extension of indication/variation

Onkológia

Hypereosinophilický syndróm (HES/CEL)	Glivec ¹ (withdrawn register of orphan medicinal products)
Lymfóm plášťových buniek (Mantel cell lymphoma)	Torisel ¹
Myelodysplastické syndrómy (MDS)	Vidaza, Glivec ¹ (withdrawn register of orphan medicinal products)
Osteosarkóm	Mepact
Rakovina vaječníkov	Yondelis ¹
Karcinóm obličkových buniek	Torisel, Afinitor (withdrawn register of orphan medicinal products), Sutent (withdrawn register of orphan medicinal products), Nexavar

Onkológia

Systemická scleróza	Tracleer ¹
Sarkóm mäkkých tkanív	Yondelis
subependymálny obrovskobunkový astrocytóm (SEGA), doprevádzaný s tuberous sclerosis complexom (TSC)	Votubia
T-cell lymphoblastický lymphóm (T-LBL)	Atriance
Vizualizácia malígneho tkaniva pri chirurgickom zákroku pri malignom gliome	Gliolan

¹extension of indication/variation

CNS

Apnoea	Nymusa
Chronická bolesť vyžadujúca intrathecalnu analgéziu	Prialt
Epilepsia	Diacomit (myoclonic epilepsy in infancy) Inovelon
Lambert-Eaton Myastenický Syndróm	Firdapse
Narcolepsia	Xyrem (withdrawn register of orphan medicinal products)
Transthyretínálna amyloidóza u pacientov so symptomatickou polyneuropatiou	Vyndaqel

Respiračný systém

Cystická fibróza	Cayston, TOBI Podhaler, Bronchitol, Kalydeco
Pulmonarna fibróza	Esbriet

INÉ

Extravazácia antracyklínov (lieky proti rakovine)	Savene
Transplantácia hematopoietických buniek (Stem cell transplantation)	Mozobil

Sildenafil

- V dávke 25mg, 50mg, 100mg – indikácia erektilná dysfunkcia – Viagra
- V dávke 20mg (tbl), 0,8 mg/ml (sol inj), 10mg/ml (po susp) – indikácia pľúcna artériová hypertenzia (PAH) funkčný stupeň II a III – Revatio
- PAH – orphan ochorenie – výskyt 0,95 na 10000 ľudí
- Klinické štúdie:
 - A1481140 – multicentrická, dvojito zaslepená, double-dummy
 - Placebo vs. tri rôzne dávky sildenafilu
 - Endpoint – zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze v 12. týždni liečby
 - 277 pacientov rozdelených do 4 skupín – placebo alebo sildenafil 20, 40, 80mg k štandardnej terapii PAH
 - Výsledky – po sildenafili zväčšenie prejdenej vzdialenosti, zníženie stredného tlaku v pľúcnici
 - Pacienti následne pokračovali v dlhodobej štúdii, kde sa hodnotilo ich prežívanie počas 1, 2 a 3 rokov

Glybera

- indikovaný u dospelých pacientov s diagnózou familiárneho deficitu lipoproteínovej lipázy (LPLD) a so závažnými alebo viacnásobnými epizódami pankreatitídy, napriek obmedzeniam príjmu tukov v potrave
- variant LPL^{S447X} ľudského génu LPL vo vektore adenoasociovaného vírusu sérotypu 1 (AAV1), ktorý je určený na aplikáciu do svalu
- LPLD – 0,02 na 10000 ľudí

Glybera (KS)

- CT-AMT-010-01 – 12 týždňová otvorená štúdia na 12 pacientoch, ktorým sa podávala zvyšujúca sa dávka génovej terapie - u všetkých pacientov sa zaznamenalo prechodné a variabilné zníženie mediánovej hladiny triglyceridov v porovnaní so stavom pred podaním
- CT-AMT-011-01 – 12 týždňová otvorená štúdia na 12 pacientoch – rôzne dávkovacie schémy – vyhodnotilo sa optimálne dávkovanie
- CT-AMT-011-02 – podávanie alipogénu tiparvoveku vo fixnej dávke v jednorázovej sérii intramuskulárnych injekcií spolu s cyklosporínom a mykofenolát mofetilom (po alipogéne) a metylprednizolón (po alipogéne) – 5 pacientov
 - 1 pacient reagoval na liečbu v 12 týždni v zmysle zníženej koncentrácie triglyceridov nalačno
 - 3 pacienti mali zníženú koncentráciu postprandiálnych chilomikrónov v týždni 12 a 52 – malé množstvo pacientov, neistoty okolo robustnosti výsledkov a neistota ohľadne dĺžky aktivity génovej terapie
 - vzhľadom na to, že sa jedná o chorobu, ktorá sa vyskytuje u malého množstva pacientov a neexistuje alternatívna terapia, bol liek nakoniec registrovaný u subpopulácie so závažnými alebo viacnásobnými epizódami pankreatitídy – registrácia – „exceptional circumstances“ s postregistračnými podmienkami

Market exclusivity – 10 r. – pre orphan lieky v indikácii, pre ktorú získali orphan dezignáciu

Napriek market exclusivity môže byť udelená registrácia podobnému lieku na rovnakú indikáciu v špecifických prípadoch:

- A) So súhlasom držiteľa registrácie pôvodného orphan lieku,
- B) Držiteľ registrácie pôvodného orphan lieku nie je schopný zabezpečiť dostatočné množstvo tohto lieku potrebné pre pacientov,
- C) Žiadateľ o registráciu nového lieku vie preukázať, že jeho liek, napriek tomu že je podobný pôvodnému orphan lieku, má vyššiu účinnosť, bezpečnosť, alebo je iným spôsobom vhodnejší pre použitie v bežnej klinickej praxi

Príklad: indikácia chronická infekcia pľúc spôsobená *P. aeruginosa* u dospelých a detí nad 6 rokov s cystickou fibrózou – tobramycín

TOBI 300mg/5ml – referenčný liek – roztok na nebulizáciu

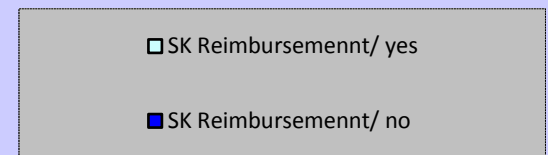
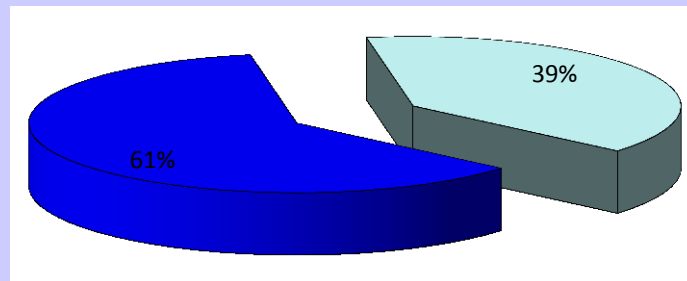
Tobi Podhaler – má orphan designation, inhalačný prášok v kapsuliach – klinický benefit voči TOBI (znížený čas inhalácie)

Vantobra – generický liek k TOBI – tiež roztok na nebulizáciu – ale so skráteným časom inhalácie – eFLOW system – klinický benefit voči TOBI existuje, otázný je klinický benefit voči Tobi Podhaler (v procese posudzovanie)

Dostupnosť a úhrada z verejných zdrojov v SK

Dostupnosť a úhrada z verejných zdrojov v SR

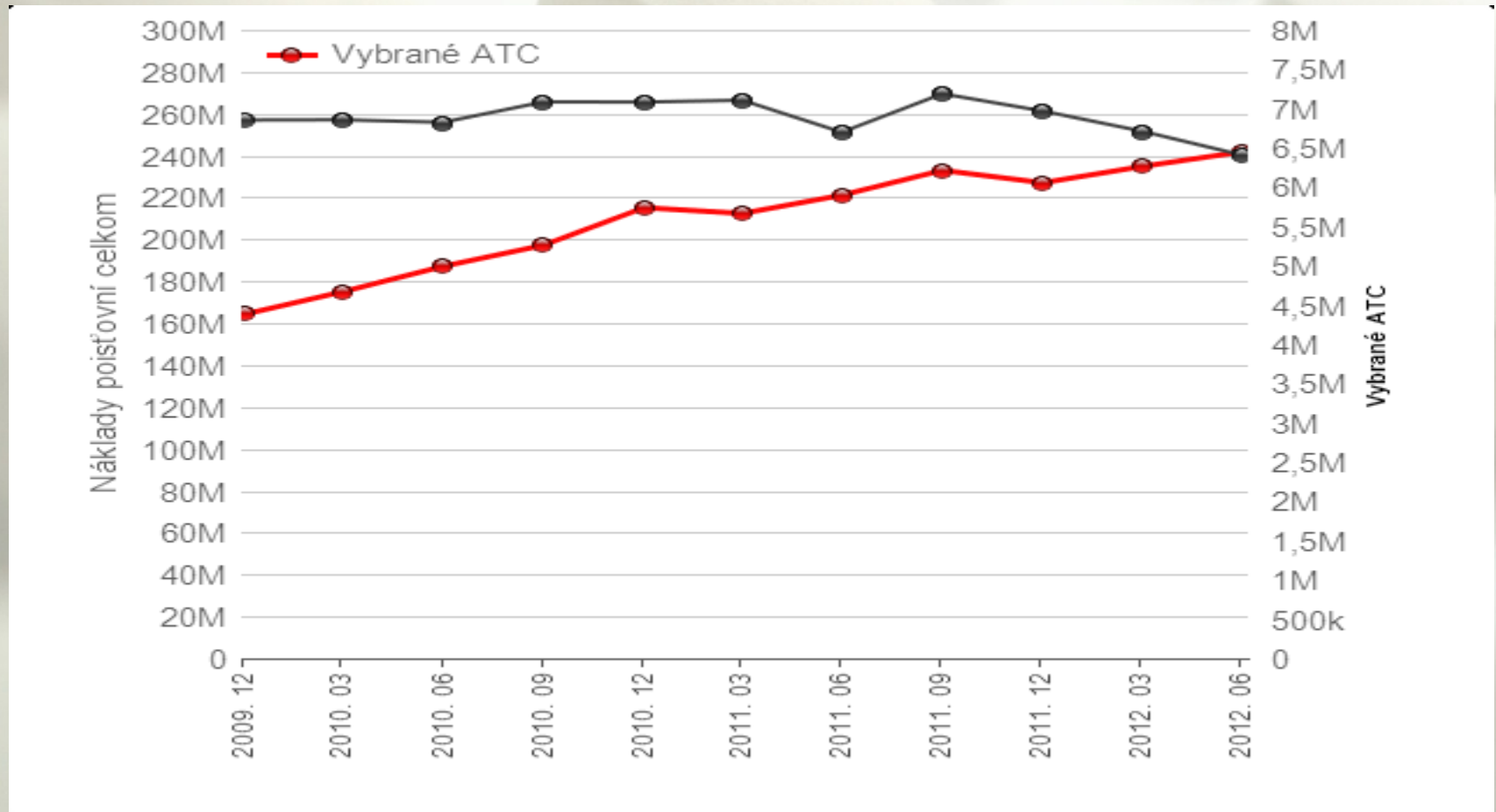
Reimburseмент SK



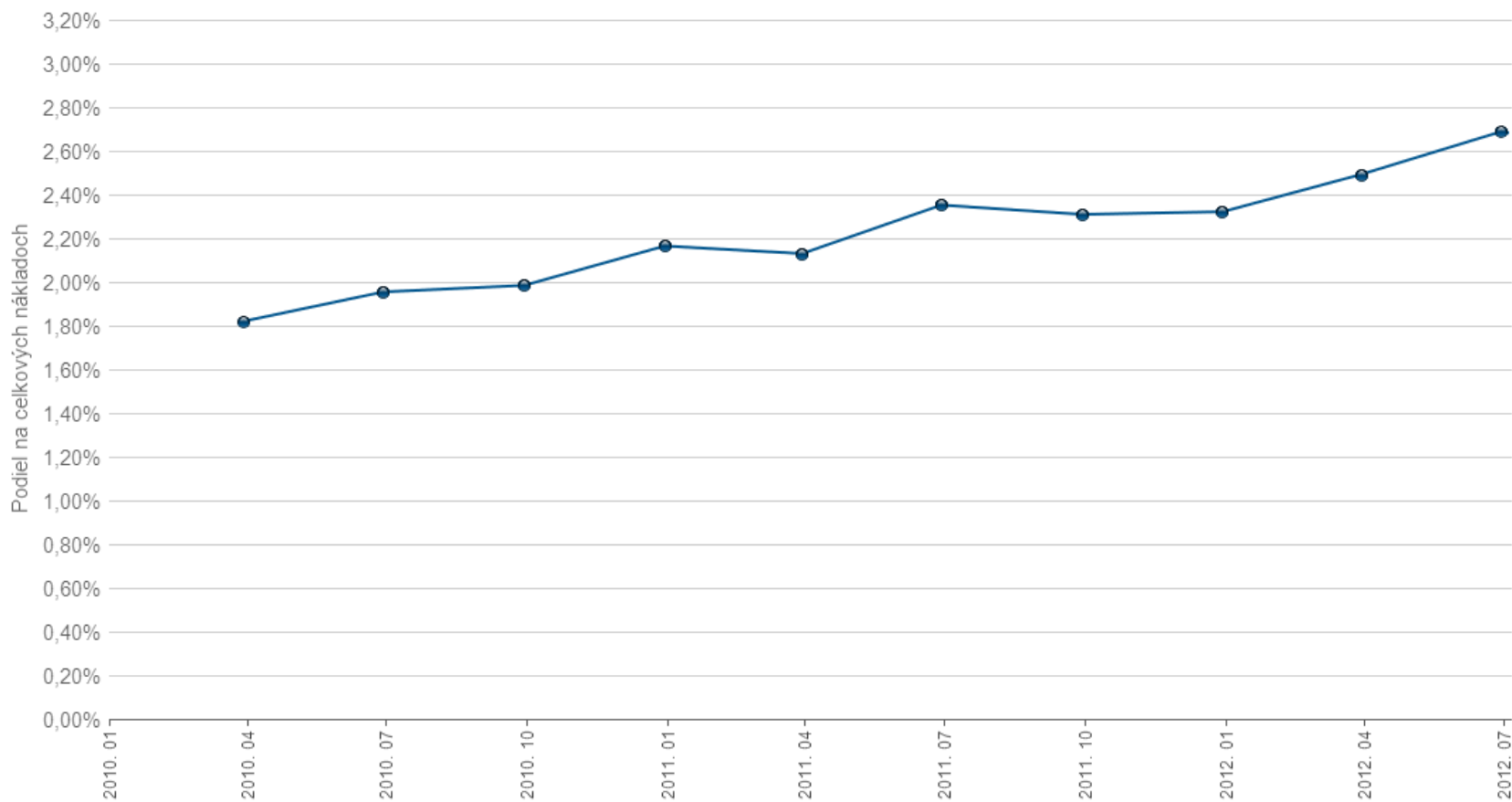
77 Orphan liečiv registrovaných celkovo, z toho 27 kategorizovaných

Litak	cladribine	L01BB04
Kuvan	sapropterin dihydrochloride	A16AX07
Revolade	eltrombopag	B02BX05
Tobi Podhaler	tobramycin	J01GB01
Tasigna	nilotinib	L01XE08
Myozyme	alglucosidase alfa	A16AB07
Nexavar	sorafenib	L01XE05
Volibris	ambrisentan	C02KX02
Revatio	sildenafil	G04BE03
Sprycel	dasatinib	L01XE06
Vidaza	azacitidine	L01BC07
Torisel	temsirolimus	L01XE09
Lysodren	mitotane	L01XX23
Increlex	mecasermin	H01AC03
Nplate	romiplostim	B02BX04
Firazyr	icatibant	C01EB19
Revlimid	lenalidomide	L04AX04
Inovelon	rufinamide	N03AF03
Aldurazyme	laronidase	A16AB05
Naglazyme	galsulfase	A16AB
Zavesca	miglustat	A16AX06
Somavert	pegvisomant	H01AX01
Tracleer	bosentan monohydrate	C02KX01
Ventavis	iloprost	B01AC11
Exjade	deferasirox	V03AC03
Jakavi	ruxolitinib (as phosphate)	L01XE18

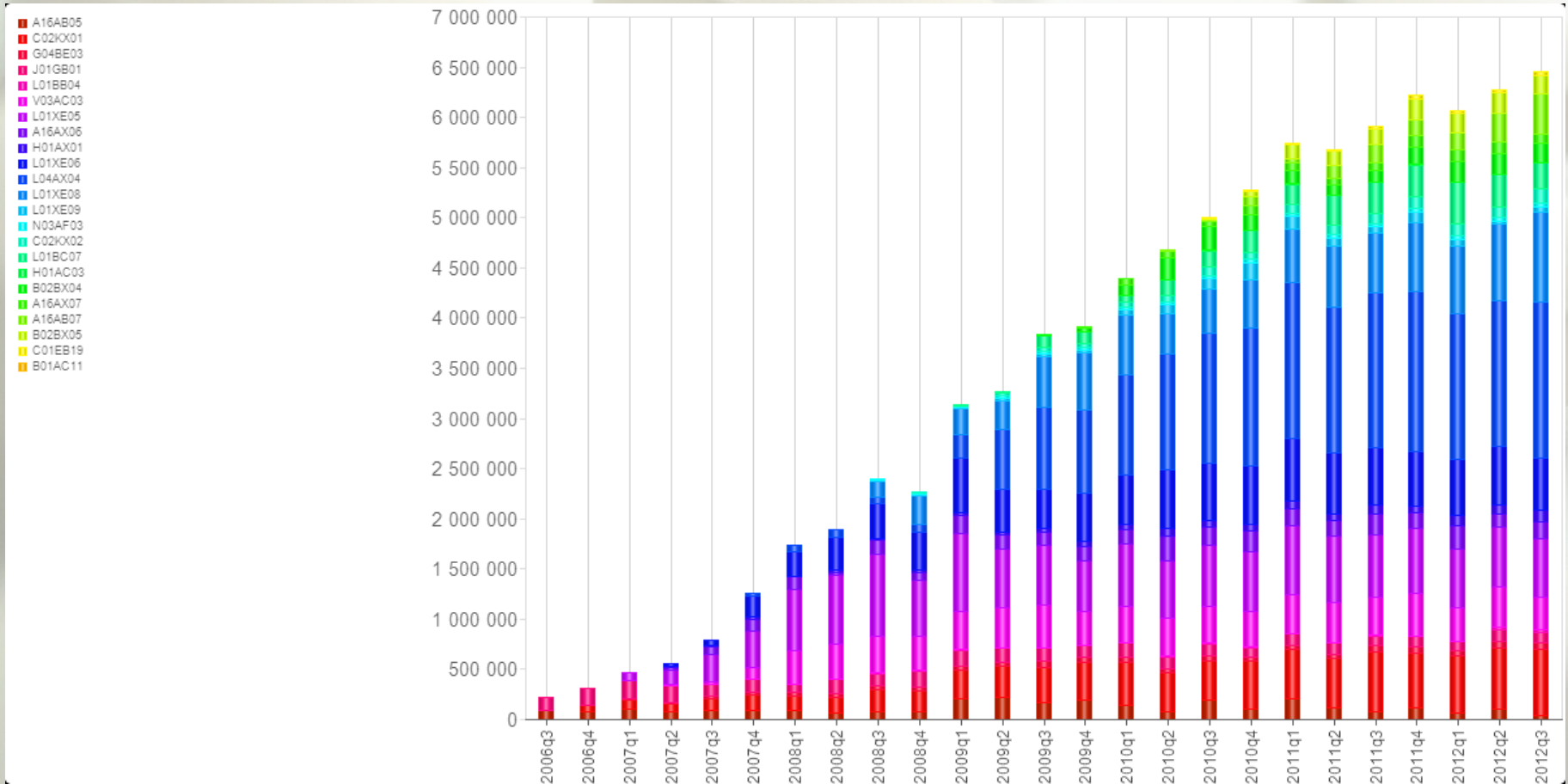
Porovnanie celkových nákladov zdravotných poisťovní a vybraných Orphan liekov a vývoj nákladov v SR



Podiel vybraných Orphan liekov z celkových nákladov zdravotných poisťovní v SR v %

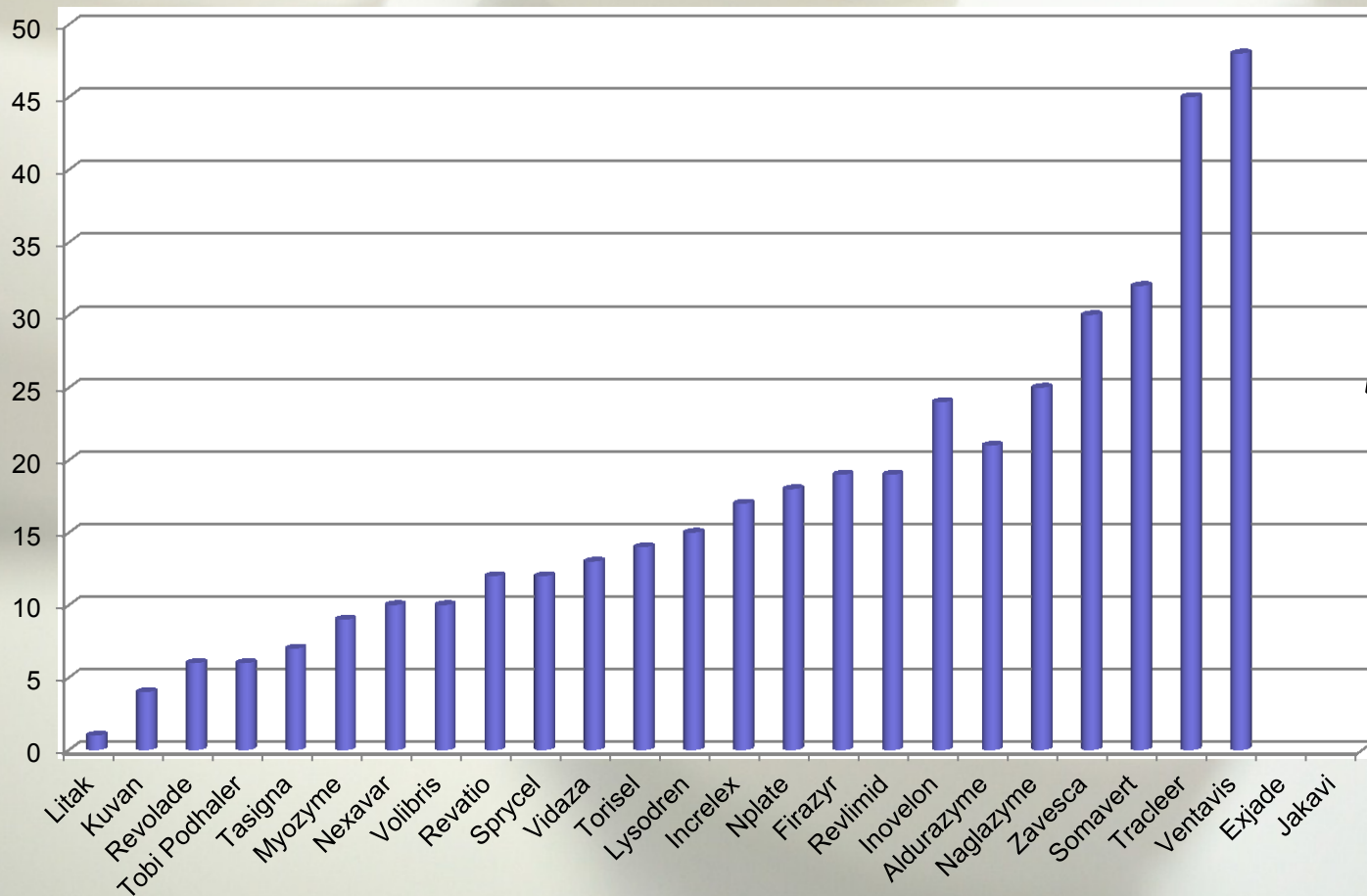


Vývoj nákladov na Orphan lieky v kategorizácii v SR



Je čas od registrácie Orphan lieku po reálnu dostupnosť pre pacientov OK ?

(registrácia, rozhodnutie výrobcu dodať liek na SR, kvalita samotných žiadostí , blockbusterblockbusters vs orphan, objektívne informácie pre liečbu, proces cenotvorby a kategorizácie – max. 180 dní



ĎAKUJEME ZA POZORNOSŤ

Štátny ústav pre
kontrolu liečiv,

Dr. Ján Mazag

Kvetná 11
825 08
Bratislava 26

www.sukl.sk

