¿Qué es un medicamento huérfano y cómo se obtiene la designación? ¿Cuáles son los beneficios de la designación?

Jornada CIBERER
Josep Torrent-Farnell
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

21 de octubre de 2019

¿Qué es un medicamento huérfano?

REGLAMENTO (CE) Nº 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 16 de diciembre de 1999

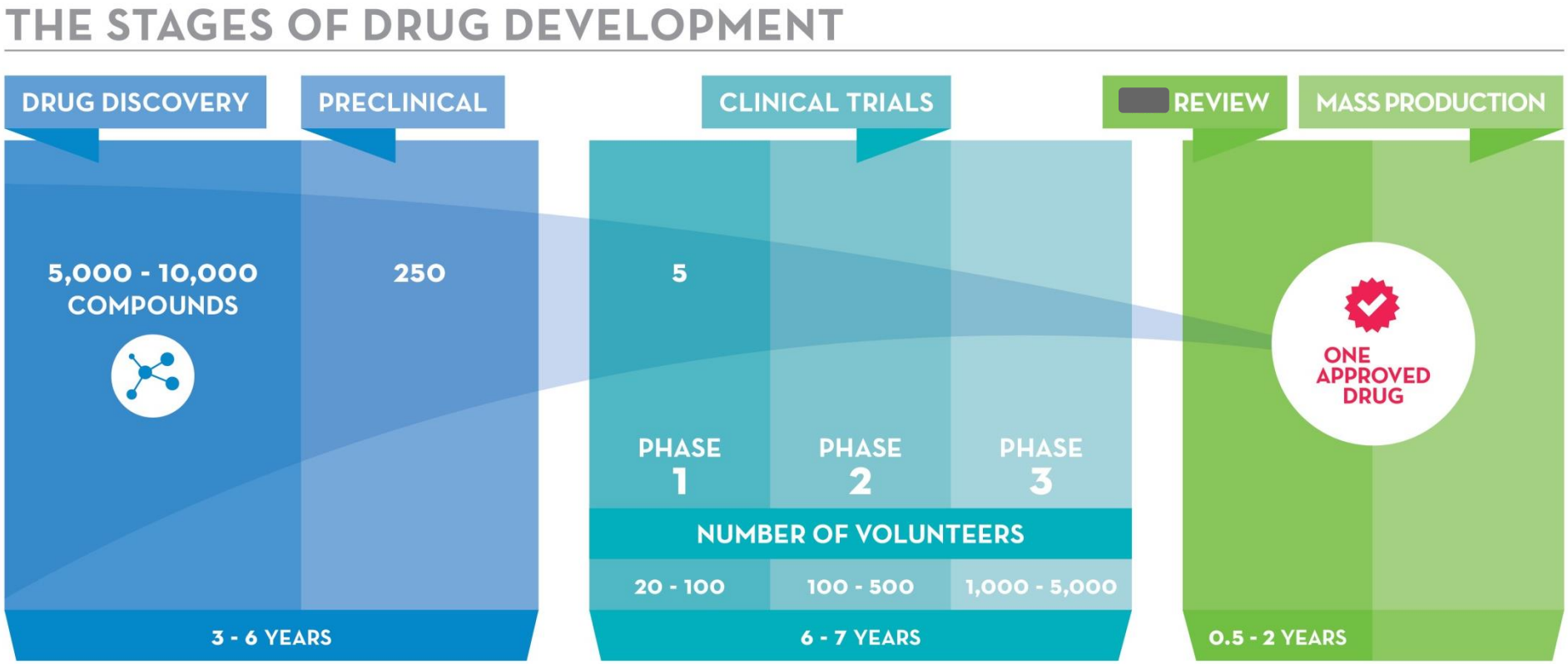
sobre medicamentos huérfanos

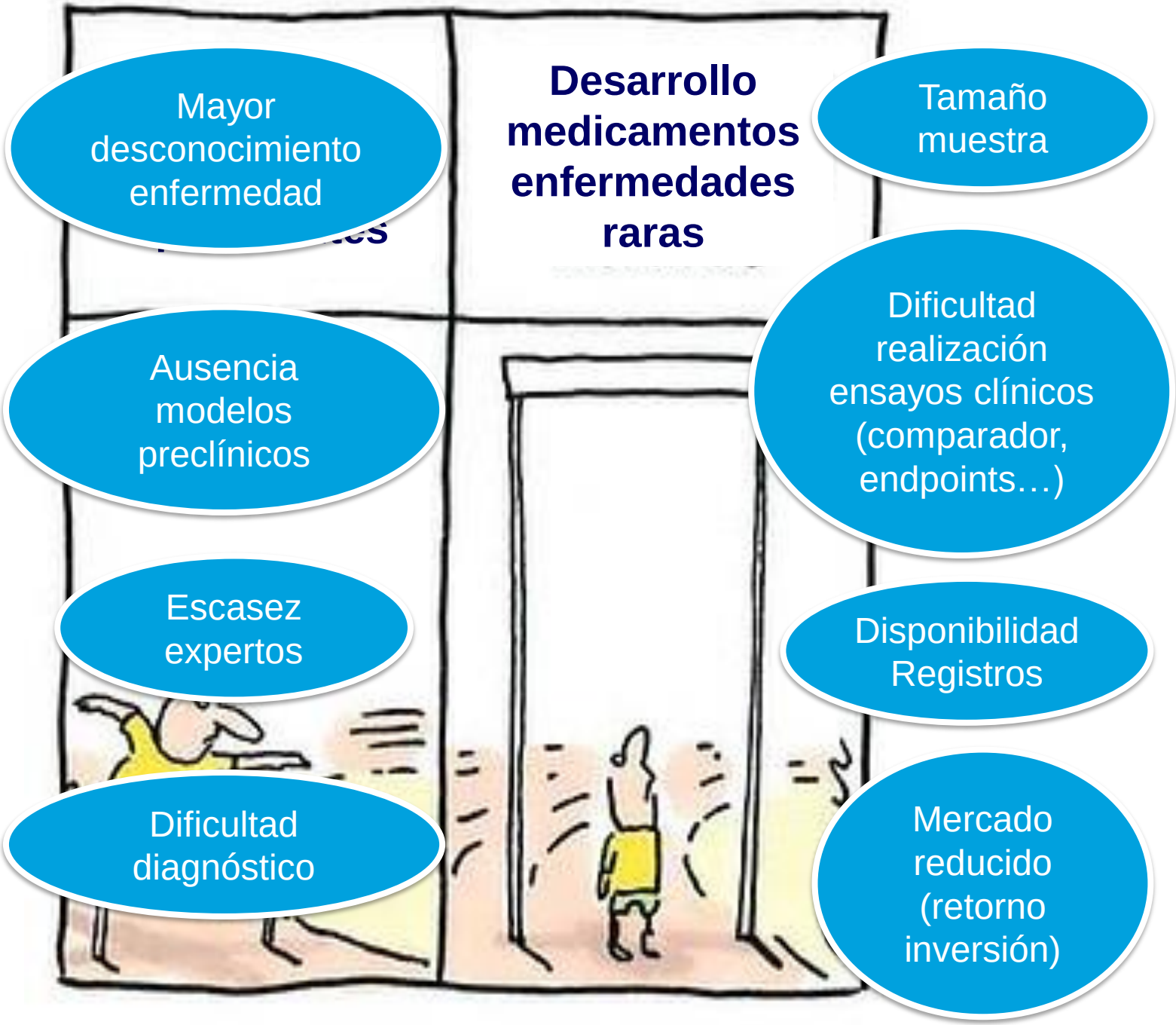
De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ([3]),

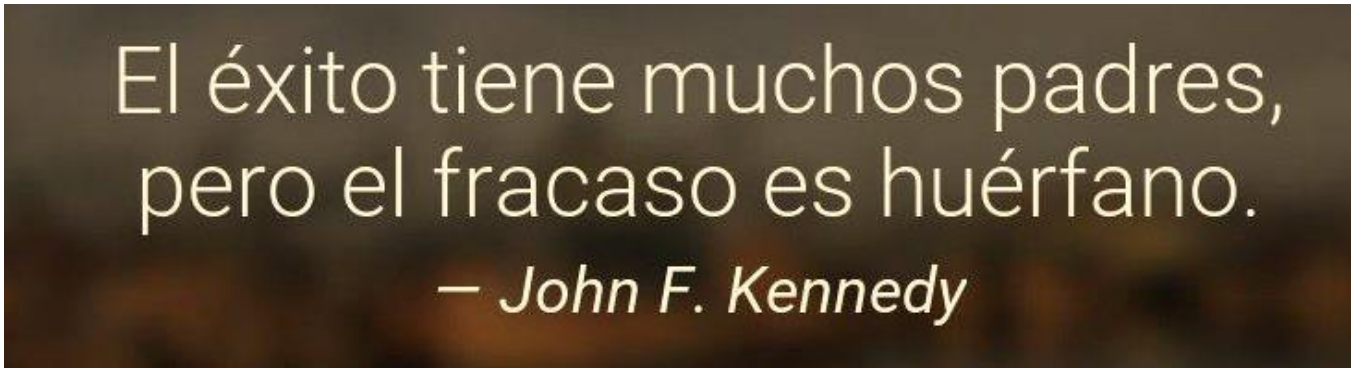
- Prevalencia inferior a 5 casos / 10.0000 habitantes
- Diferente en otros ámbitos reguladores (USA, Japón...)

... excepciones no ... las ventas previstas del producto; la industria farmacéutica sería poco propensa a desarrollar dicho medicamento en las condiciones normales del mercado; tales medicamentos se denominan de hecho «medicamentos huérfanos».

El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso largo, complejo y arriesgado




Desarrollo medicamentos enfermedades raras
Mayor desconocimiento enfermedad
Tamaño muestra
Ausencia modelos preclínicos
Dificultad realización ensayos clínicos (comparador, endpoints…)
Escasez expertos
Disponibilidad Registros
Dificultad diagnóstico
Mercado reducido (retorno inversión)



Medicamentos convencionales

Medicamentos huérfanos

¿Cómo ayudar a superar las barreras en el desarrollo de medicamentos huérfanos?

Regulación específica MMHH

Artículo 1

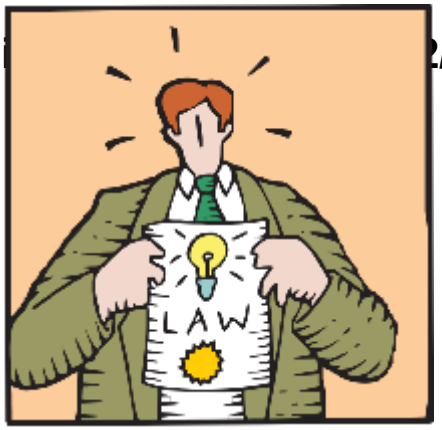
Objeto

EI presente Reglamento tiene por objeto establecer un procedimiento comunitario para declarar determinados medicamentos como medicamentos huérfanos, y establecer incentivos para fomentar Ia investigación, el desarrollo y la comercialización de los medicamentos declarados huérfanos.

- **<u>Procedimiento:</u>** Papel clave del Comité de Huérfanos de la Agencia Europea del Medicamento (COMP)
- **<u>Designación huérfana</u>**
- **<u>Incentivos</u>**

Orphan Regulations in the EU

<u>Regulation (EC) No 141/2000</u> of the EP on Orphan Medi 2/1999)



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

Commission <u>Regulation (EC) 847/2000</u> of 27/04/2000

- Criteria for designation
- Similarity
- Clinical superiority

<u>Regulation (EC) 726/2004</u> of 20/11/2005

- Mandatory centralised MA application for orphans

La designación huérfana (ODD) como ayuda a la investigación

La designación de medicamento huérfano de la EMA (Orphan Drug Designation - ODD) es la ayuda (incentivos) que facilitaran el desarrollo de los medicamentos

DESIGNACIÓN HUÉRFANA

Principales características de la designación huérfana

•Evaluación solicitudes y opinión por el COMP (EMA) (Decisión CE)

•Destinado a medicamentos de uso humano (no medical devices)

•Procedimiento libre de costes

•Puede ser solicitado en cualquier fase de desarrollo del medicamento

- Siempre antes de la autorización de comercialización

•El solicitante puede ser una empresa o individuo (¡¡investigadores independientes o institutos de investigación!!) (establecido en Comunidad Europea)

Criterios para la designación de medicamentos huérfanos

1. **Rareza / Retorno de la inversión**

   Condición médica que afecta a no más de 5 personas cada 10.000 personas en la UE, o

   Sin incentivos es improbable que la comercialización del medicamento genere suficiente retorno que justifique la inversión necesaria

2. **Gravedad**

   Amenazante para la vida o crónicamente debilitante

3. **Tratamientos alternativos autorizados**

   No existen tratamientos para la condición, o

   Existiendo tratamientos para la condición, el producto presenta beneficios significativos ("**significant benefit**")

Procedimientos:
¿Cómo obtener una designación huérfana?

- Solicitudes realizadas a la EMA: consultable en web EMA procedimientos (pre-submission meetings, templates, calendars… IRIS platform)

- Application form:
  - Descripción de la condición
  - Descripción del medicamento
  - Cálculo de la prevalencia de la condición
  - Justificación de la gravedad
  - Justificación del “significant benefit”
  - Descripción del desarrollo del medicamento (actual y futuro)

Condición médica

Plausibilidad médica

Prevalencia

Tratamientos alternativos

Significant benefit

Table of contents

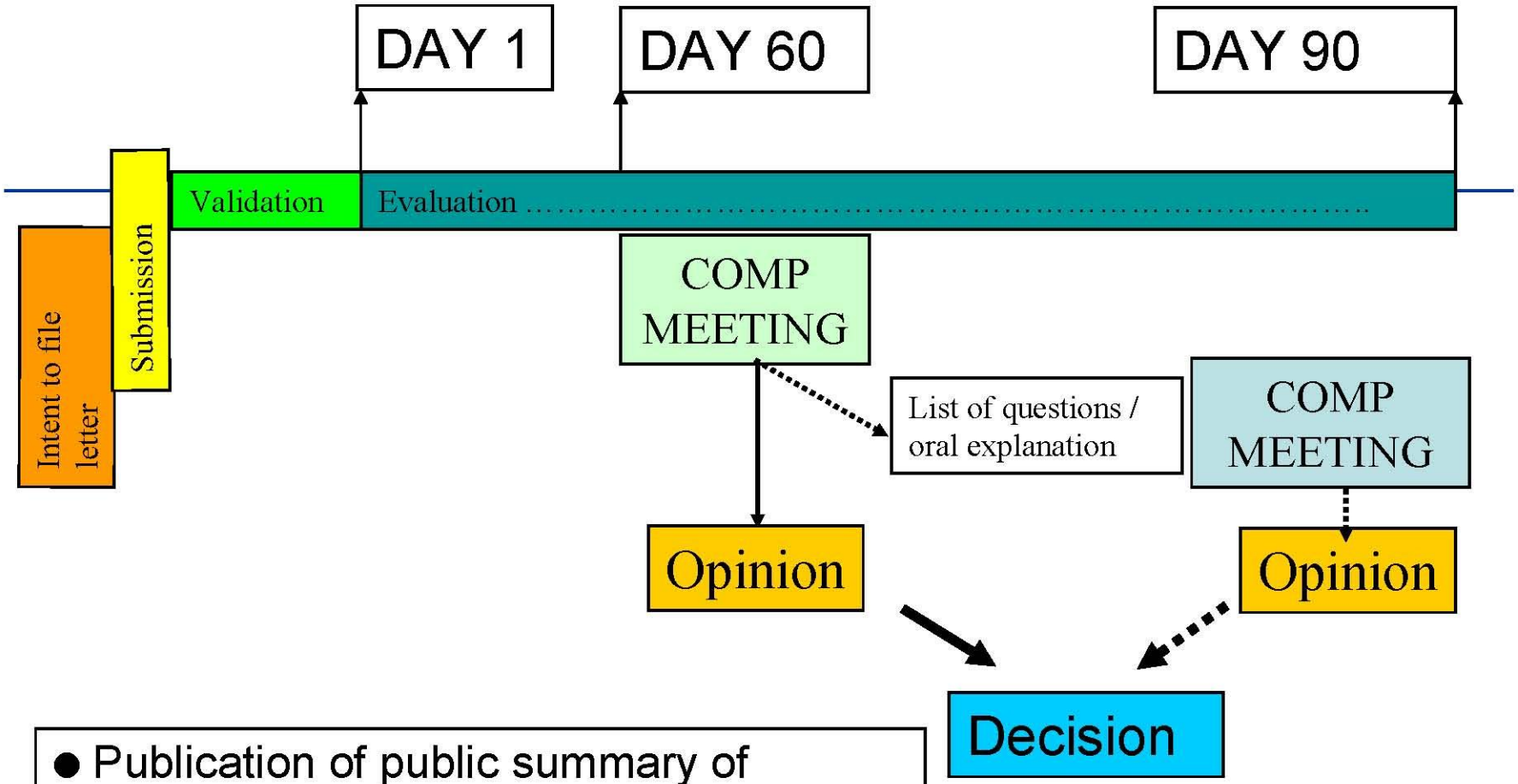
List of abbreviations **4**

Sections A-E **5**

A. Description of the condition 5
A1. Details of the condition 5
A2. Proposed orphan indication 5
A3. Medical plausibility 5
A4. Justification of the life-threatening or debilitating nature of the condition 5
B. Prevalence of the condition 5
B1. Prevalence of the orphan disease or condition in the European Union 6
B2. Prevalence and incidence of the condition in the European Union 6
C. Potential for return on investment 6
C1. Grants and tax incentives 6
C2. Past and future costs 6
C3. Production and marketing costs 6
C4. Expected revenues 6
C5. Certification by registered accountant 6
D. Other methods for diagnosis, prevention or treatment of the condition 6
D1. Details of any existing diagnosis, prevention or treatment methods 6
D2. Justification as to why methods are not satisfactory 6
D3. Justification of significant benefit 6
E. Description of the stage of development 6
E1. Summary of the development of the product 6
E2. Details of current regulatory status and marketing history in the EU and non EU countries 7

F. Bibliography **8**

Document actiu
Ctrl+clic per seguir l'enllaç



- Publication of public summary of opinion (lay language) on EMEA website

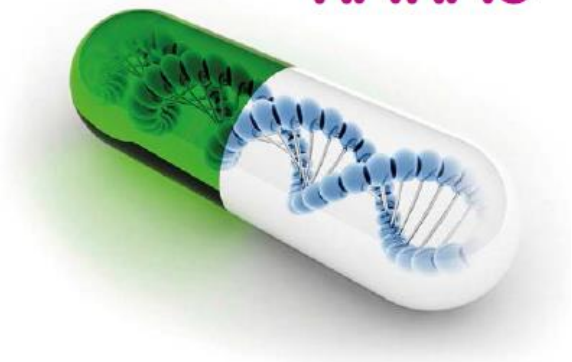
Incentivos de la Designación Huérfana

- *Únicamente si obtienen ODD (Opinión positiva COMP)*

- Económicos / Comercialización
  - Reducción / exención tasas
  - Exclusividad de mercado en la UE durante 10 años
- Desarrollo del medicamento
  - Protocol assistance
- Incentivos nacionales (Estados Miembros)
- Prioridad en los programas de investigación de la UE (p.ej. H2020)

GUÍA RÁPIDA
para investigadores

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS PARA ENFERMEDADES RARAS



AUTORES

Antonio Blázquez Pérez
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Beatriz Gómez González
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

Juan Luque Moruno
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

ciberer
Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Raras

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

aemps agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hitos de la regulación de medicamentos huérfanos

Year	Applications submitted	Applications discussed in reporting year	Positive COMP opinions	Applications withdrawn[2]	Negative COMP opinions	EC designations	Orphan medicinal products[3] authorised
2018[5]	236	258	163 (63%)	92 (36%)	3 (1%)	169	22
2017	260	245	144 (59%)	100 (41%)	2 (1%)	147	14
2016	330	304	220 (72%)	82 (27%)	2 (1%)	209	14
2015	258	272	177 (65%)	94 (35%)	1 (1%)	190	14
2014	329	259	196 (76%)	62 (24%)	2 (1%)	187	15
2013	201	197	136 (69%)	60 (30%)	1 (1%)	136	7
2012	197	192	139 (72%)	52 (27%)	1 (1%)	148	10
2011	166	158	111 (70%)	45 (29%)	2 (1%)	107	5
2010	174	176	123 (70%)	51 (29%)	2 (1%)	128	4
2009	164	136			0 (0%)		9
2008	119	118			1 (1%)		6
2007	125	117			1 (1%)		
2006	104				2 (2%)		9
2005	118	118			0 (0%)	88	4
2004	108	101			4 (4%)	73	6
2003	87	96			1 (1%)	55	5
2002	80	75	43 (57%)	32 (42%)	2 (3%)	49	4
2001	83	90	62 (70%)	26 (29%)	1 (1%)	64	
2000	72		26 (81%)	3 (10%)	0 (0%)	14	0
Total	**3211**	**3043**	**2134 (70%)**	**881 (29%)**	**28 (1%)**	**2121**	**164**

Más de 2100 moléculas designadas (en investigación) (70% opiniones positivas)

164 medicamentos autorizados

Categories

- [ ] Human (7)

Medicine name

Active substance / international non-proprietary name (INN) / common name

Medicine

- [x] Orphan designations

Orphan disease / condition

Decision date

From: Date

To: Date

Filter

Orphan decision number

Orphan designation status

- [ ] Expired (2)
- [ ] Positive (5)

Medicine type

7 results

Sort by Relevance

Remove all filters

MEDICINE Orphan designations ORPHAN DISEASE / CONDITION Treatment of Fabry disease

Orphan designation: 1-Deoxygalactonojirimycin hydrochloride for: Treatment of Fabry disease

Date of first decision: 22/05/2006, Positive, Last updated: 21/05/2019

Orphan designation: Adeno-associated viral vector serotype 8 containing the human alpha-galactosidase A gene for: Treatment of Fabry disease

Date of first decision: 20/03/2017, Positive, Last updated: 13/05/2019

Orphan designation: (3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]propan-2-yl}carbamate (venglustat) for: Treatment of Fabry disease

Date of first decision: 22/08/2014, Positive, Last updated: 23/03/2018

Orphan designation: Pegunigalsidase alfa for: Treatment of Fabry disease

Date of first decision: 12/12/2017, Positive, Last updated: 23/01/2018

Orphan designation: N-butyldeoxygalactonojirimycin for: Treatment of Fabry disease

Date of first decision: 09/08/2012, Positive, Last updated: 24/03/2015

Orphan designation: Alpha-galactosidase A for: Treatment of Fabry disease

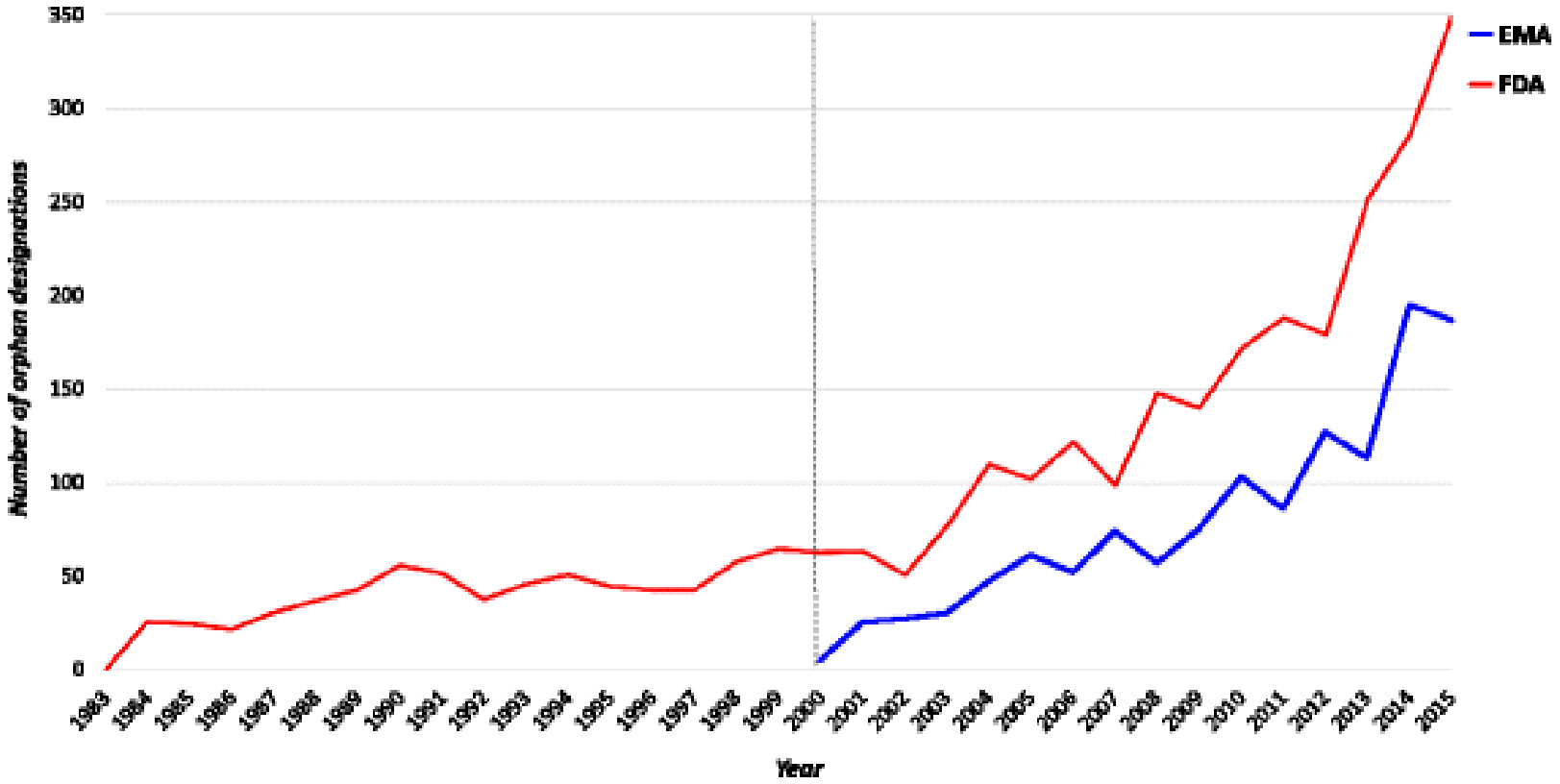
Date of first decision: 08/08/2000, Expired, Last updated: 18/11/2011

Orphan designation: Alpha-galactosidase A for: Treatment of Fabry disease

Date of first decision: 08/08/2000, Expired, Last updated: 18/11/2011

https://www.ema.europa.eu/en/medicines

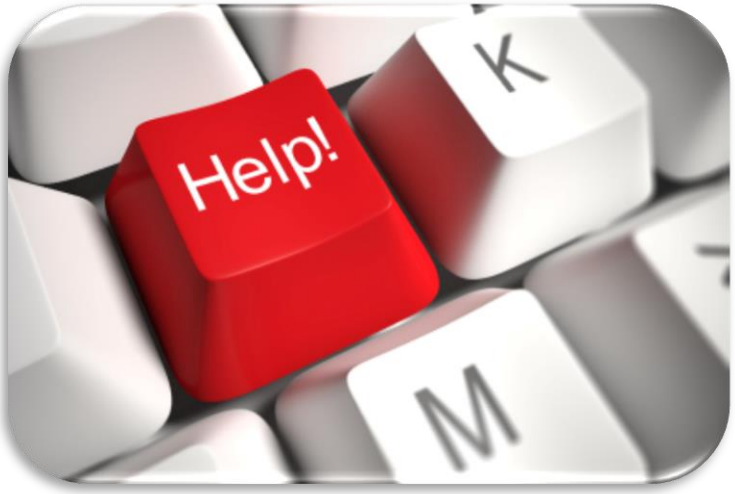
Evolución designación huérfana (EMA y FDA)



Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen.
Giannuzzi V, Conte R, Landi A, Ottomano SA, Bonifazi D, Baiardi P, Bonifazi F, Ceci A. Orphanet J Rare Dis. 2017 Apr 3;12(1):64. doi: 10.1186/s13023-017-0617-1.

Designación ≠ Autorización

Designación



Autorización de comercialización

Innovación farmacológica en el entorno europeo

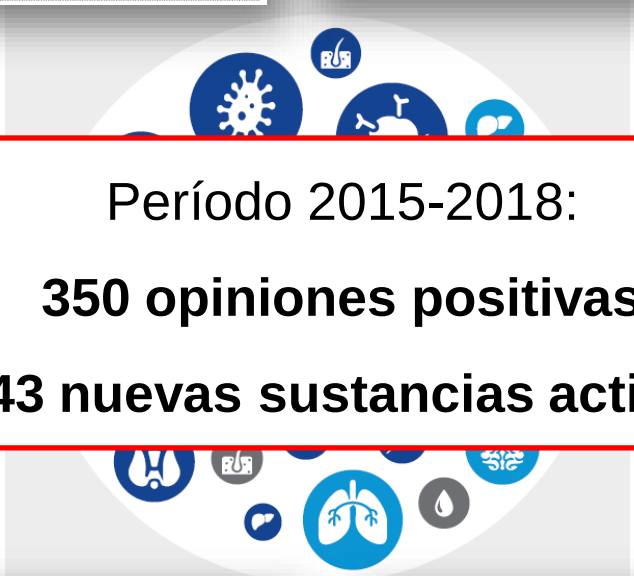
Human medicines highlights 2015

New medicines

93 positive opinions	39 new active substances	4 negative opinions	5 withdrawn applications

Human medicines highlights 2016

81 Positive opinions	27 New active substances	2 Negative opinions*	16 Withdrawn applications



Período 2015-2018:

350 opiniones positivas

143 nuevas sustancias activas

74 opiniones positivas son medicamentos huérfanos (≈20%)

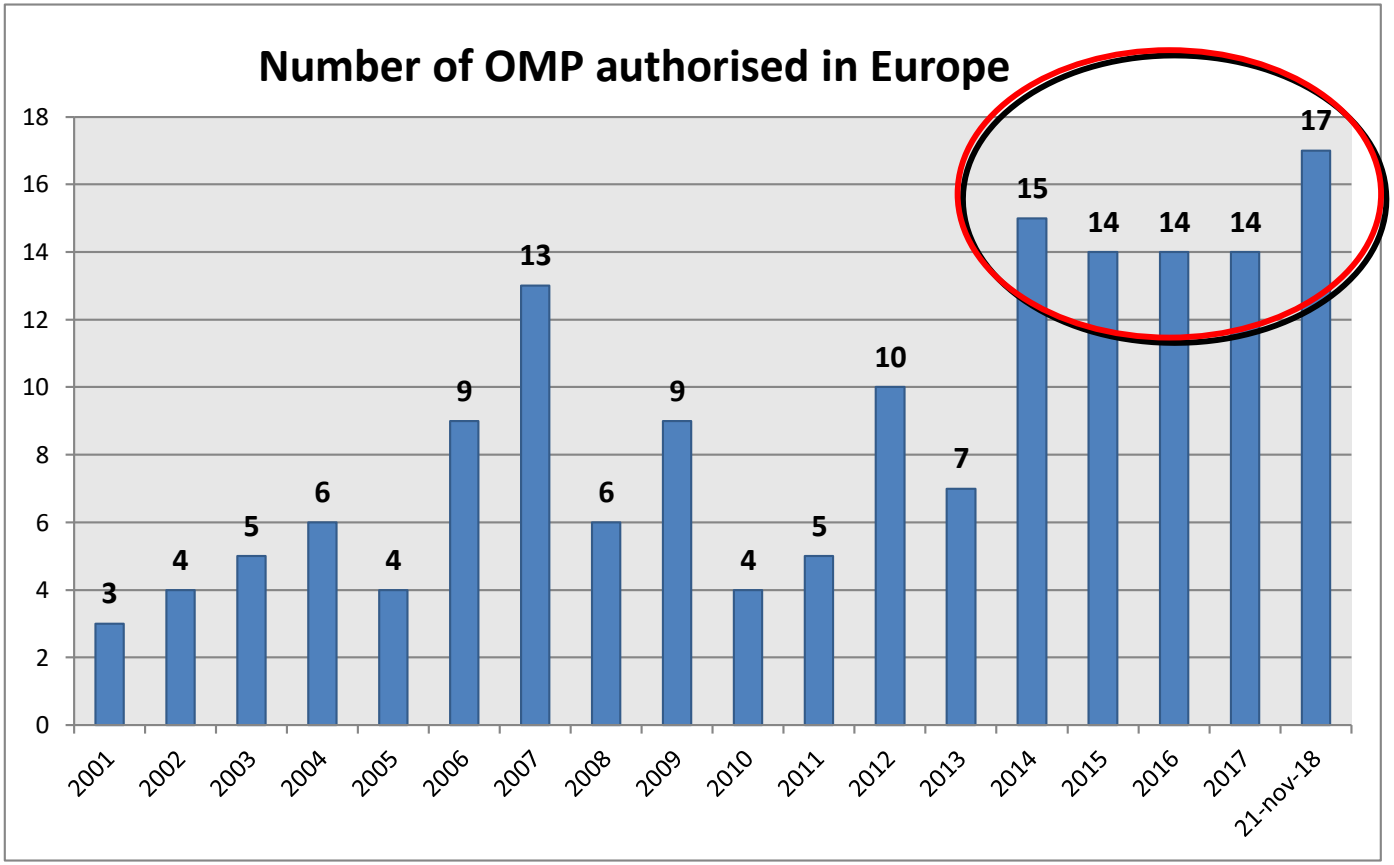
Authorisation of new medicines in 2017

92 Positive opinions	35 New active substances	6 Negative opinions	14 Withdrawn applications

Authorisation of new medicines in 2018

84 Positive opinions	42 New active substances	5 Negative opinions	10 Withdrawn applications

Medicamentos huérfanos autorizados en Europa



- **Más de 150** medicamentos huérfanos diferentes
- **Incremento** en últimos 5 años.

Why Focus on rare diseases ? Research Perspective

- **Driver of innovation** for therapies
  - 20% of all innovative products are intended for RD
- Benefit the most from the **Genomics** technologies

- Very motivated **RD community / Advocacy Groups**
  - **Fund research/ Do research/ manage registries**
  - **Motivate researchers**
  - **Patient-oriented research**

- D**isease models** for research
  - Gene expression
  - System biology

IRDiRC
INTERNATIONAL
RARE DISEASES RESEARCH
CONSORTIUM

Miller *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:114
DOI 10.1186/s13023-017-0665-6

Orphanet Journal of Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

Do investors value the FDA orphan drug designation?

Kathleen L. Miller[1,2]

Abstract

Background: The Orphan Drug Act is an important piece of legislation that uses financial incentives to encourage the development of drugs that treat rare diseases. This analysis studies the effects of a portion of the Orphan Drug Act, the orphan drug designation. Specifically, it studies the value that investors place on the orphan drug designation, by investigating how investors react to companies' announcing that their product has received the designation.

Results: The results, on average, show that the stock price of a company increases by 3.36% after the announcement of the designation, increasing the value of the company. The results are more pronounced for oncology drugs, and drugs being developed by the smallest companies.

Conclusion: The orphan designation appears to be successful at generating positive value for companies, as seen by the positive and significant average increases in stock price.

Keywords: Orphan designation, Event study, Investors, FDA

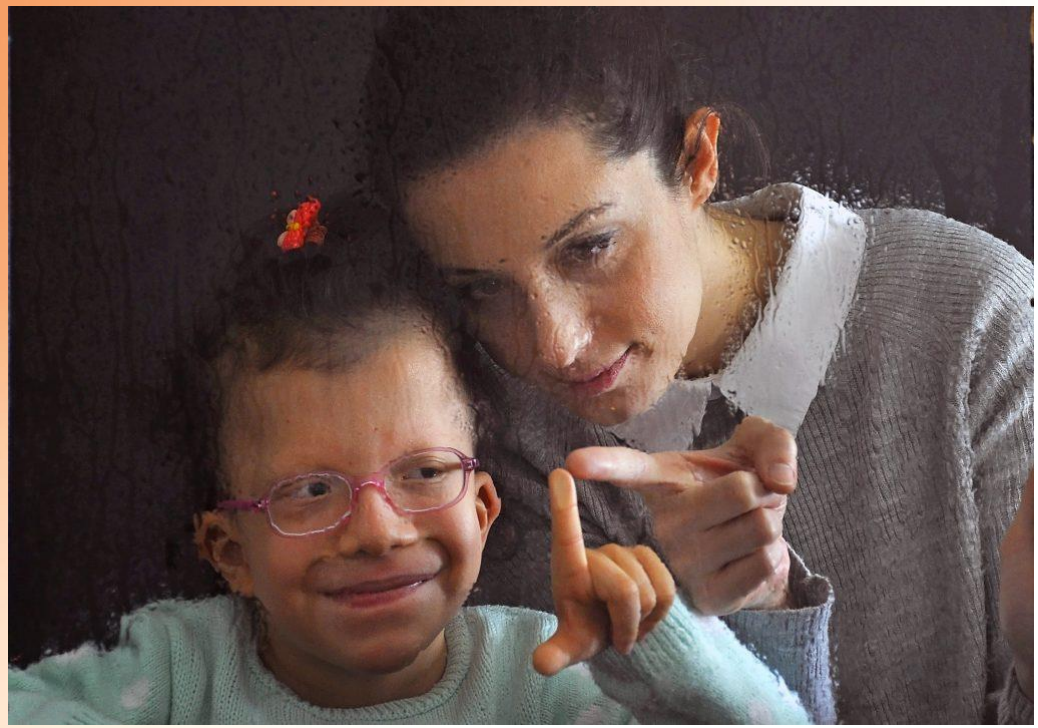
Conclusiones

- Experiencia positiva de la regulación huérfana: más de 2100 moléculas en investigación y más de 164 medicamentos autorizados

- Las enfermedades raras son un campo de trabajo que suponen una oportunidad de crecimiento para grupos de investigación básicos

- La designación huérfana es un proceso gratuito, no excesivamente complejo de abordar y que da derecho a una serie de incentivos

- La designación en si misma también “da valor” a los proyectos de investigación



DERİN. CFC Syndrome- Cardiofaciocutaneous (1st Prize EURORDIS Photo Award 2019)

Gracias por vuestra atención

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA