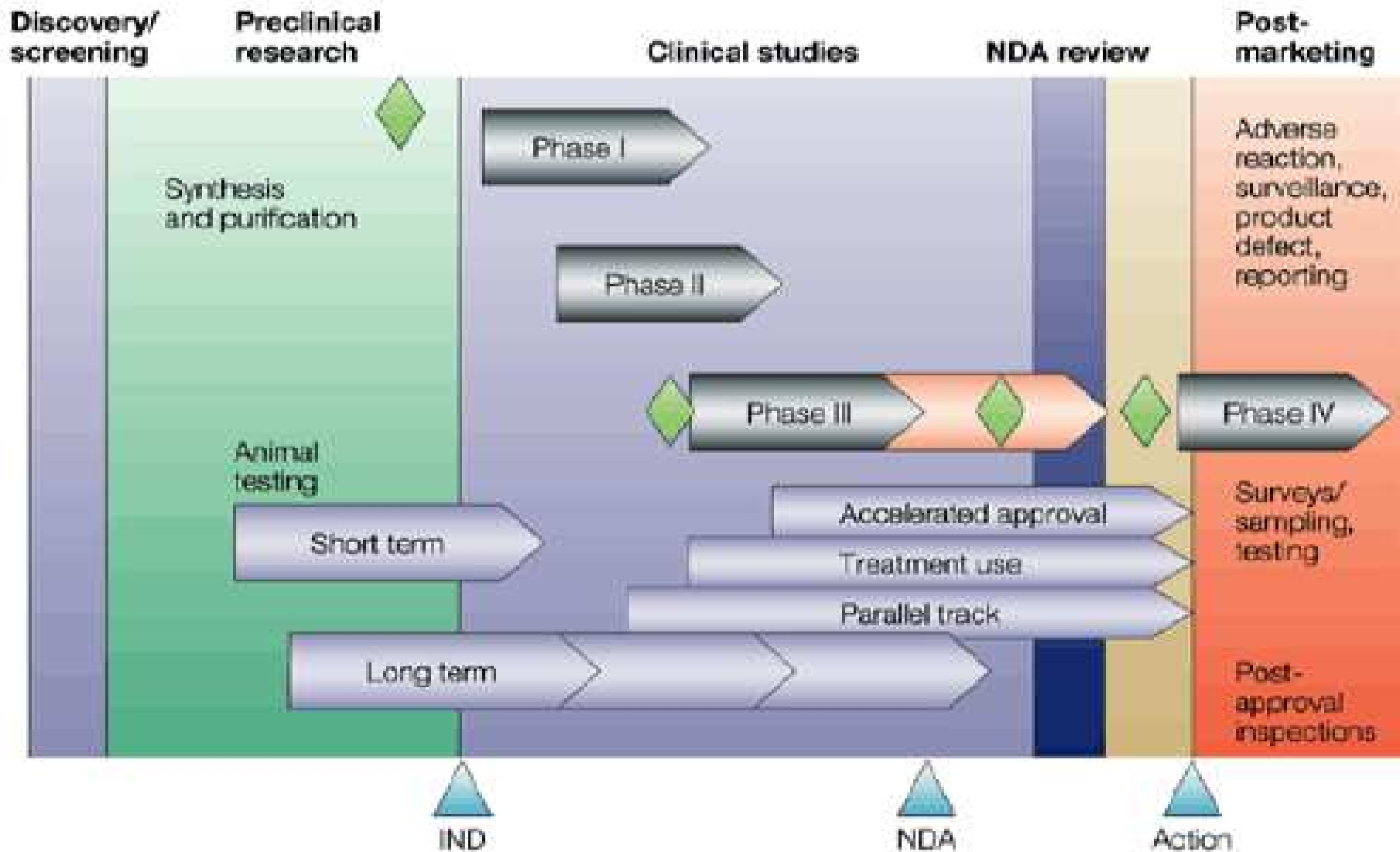


Post-authorisation Safety Studies (PASS) v návaznosti na „Adaptive licencing“

Regina Demlová, LF MU a MOÚ Brno
III. konference PharmAround
26.3.2015 Hustopeče



„Drug-life cycle“



„Marketing Authorisation“



- Každý hromadně vyráběný léčivý přípravek, podléhá před uvedením na trh v České republice registraci. V rámci registračního procesu se posuzuje dokumentace, ve které budoucí držitel registračního rozhodnutí prokazuje bezpečnost, účinnost a kvalitu přípravku.
- Typy registračních procedur:
 - národní
 - vzájemného uznávání (MRP)
 - decentralizovaná (DCP)
 - centralizovaná (CP)

Centralizovaná procedura (CP)

Regulation (EC) No 726/2004



– Povinná pro:

- Biotechnologická léčiva (recombinant DNA technology, monoklonální protilátky...)
- Léčba specifických onemocnění (AIDS, cancer, neurodegenerative disorders, autoimmune diseases, viral infections)
- LP pro vzácná onemocnění (Orphan medicinal products)

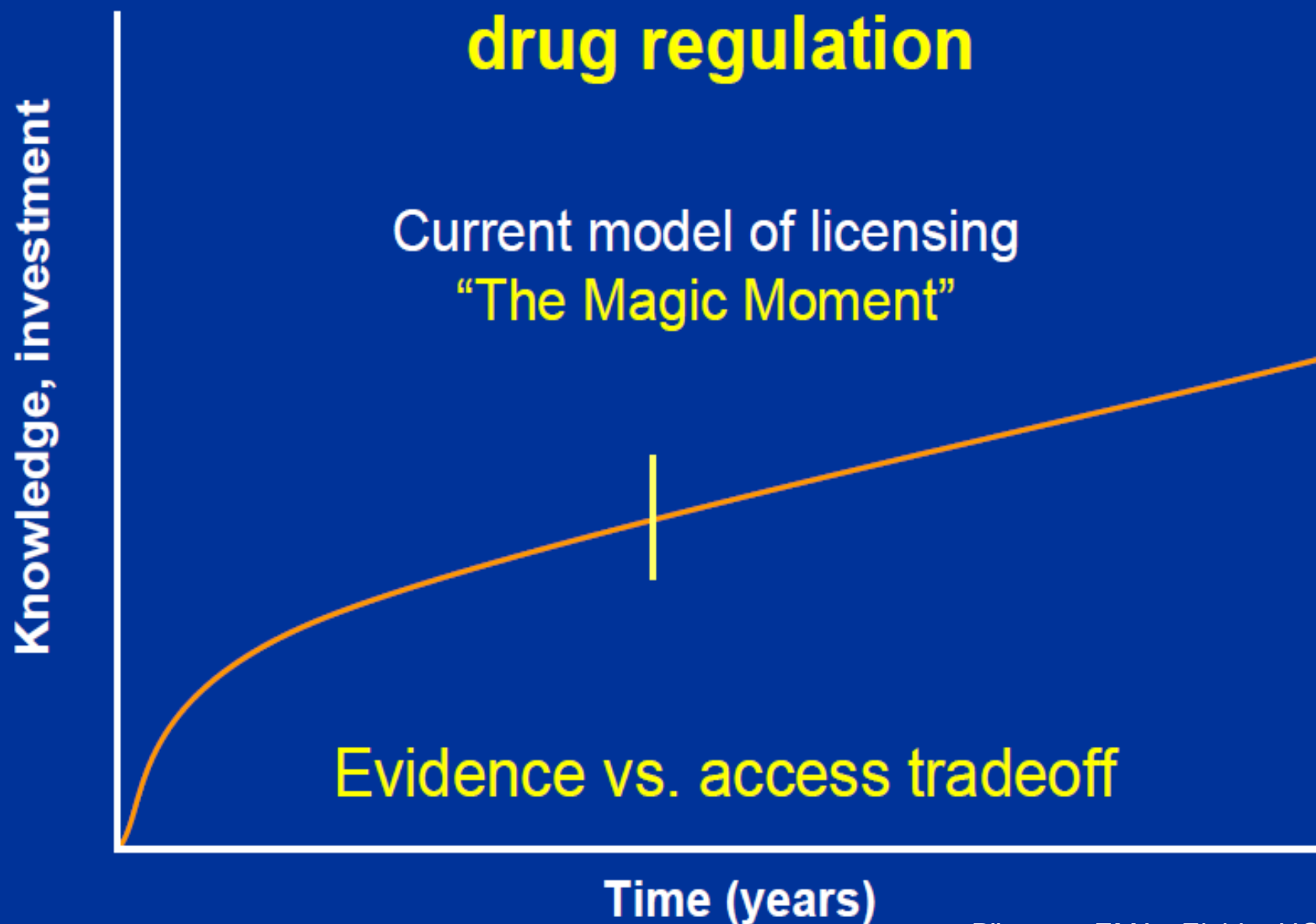
Centralizovaná procedura (CP)



- Agenda European Medicines Agency (EMA)
- The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - příprava odborného doporučení (spolupráce s „Scientific Advisory Group“)
- Stanovisko 210 dnů (clock-stops)
- Rozhodnutí - European Commission



The binary nature of drug regulation



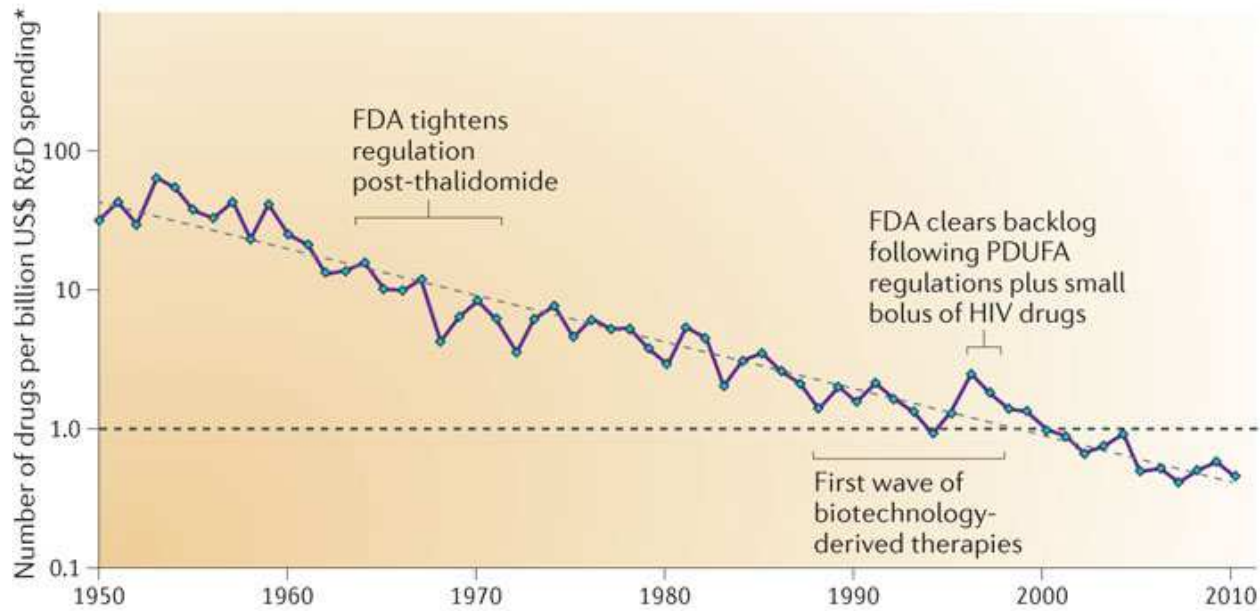
Současná regulace LP



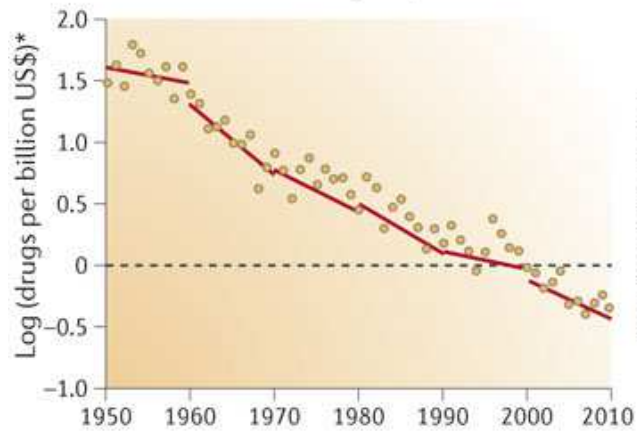
RCT x Personalised Medicine



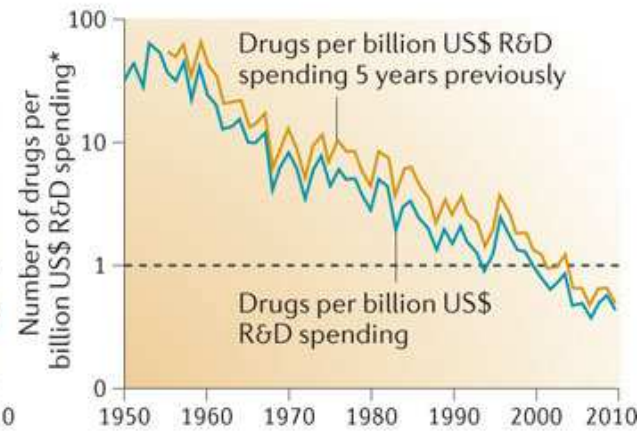
a Overall trend in R&D efficiency (inflation-adjusted)



b Rate of decline over 10-year periods



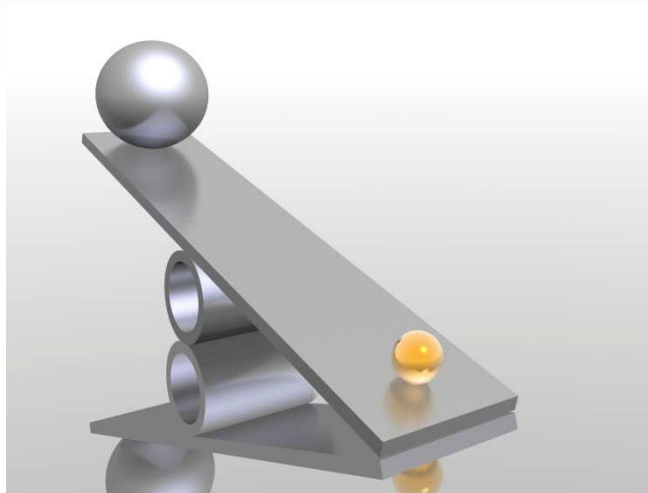
c Adjusting for 5-year delay in spending impact



Klíčová výzva posledních let



RISK / BENEFIT ASSESSMENT x EVIDENCE x TIME TO ACCESS



Stávající možnosti



- Grant (full approval)
- Accelerated Assessment (150 dní)
- Grant with conditions
 - » EMA/EC je oprávněna uložit držiteli rozhodnutí o registraci povinnost provést poregistrační studie bezpečnosti a účinnosti (PASS, PAES), jako podmínku registrace
- **Podmíněné schválení (Conditional approval)**
 - » registrace na základě méně úplných údajů, než je obvykle vyžadováno s následným sledování dat (PAES, PASS)* /
- Schválení za výjimečných okolností (Approval under exceptional circumstances)
 - » v takovém případě existují konkrétní důvody, proč společnost nemůže poskytnout úplný soubor údajů */

Conditional Marketing Authorisation



	Centrální registrace (New Active Substances)	Z toho „Conditional Marketing Authorization“
2009	29	0
2010	17	4
2011	23	2
Celkem	69	6 (= 8,7%)

Převzato EMA, London, March 2012, Eichler HG: Adaptive Licencing

Conditional Marketing Authorisation



Léčivá látka	Název LP	MAH	Diagnoza	Rok
brentuximab vedotin	Adcetris	Takeda	Hodgkin, anaplastic LCL	2013
fampridine	Fampyra	BIOGEN IDEC LTD.	Multiple sclerosis	2013
pixuvri	Pixantrone	CTI Life Sciences Ltd	Non-Hodgkin B-Cell Lymphomas	2013
vismodegib	Erivedge	Roche	Basal Ca	2013
everolimus	Votubia	Novartis Europharm Ltd	Renal Ca, breast Ca	2013
crizotinib	Xalkori	Pfizer Ltd	NSCLC	2013
bosutinib	Bosulif	Pfizer Limited	CML	2013
vandetanib	Caprelsa	AstraZeneca AB	medullary thyroid cancer	2013

Conditional Marketing Authorisation



Léčivá látka	Název LP	MAH	Diagnoza	Rok
bedaquiline	Sirturo	Janssen-Cilag	MDR-Tuberculosis	2014
cabozantinib	Cometriq	TMC Pharma Services Ltd	medullary thyroid cancer	2014
delamanid	Deltyba Delamanid	Otsuka	MDR-Tuberculosis	2014
ataluren	Translarna	PTC Therapeutics Limited	Duchenne muscular dystrophy	2014
ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells	Holoclar	Chiesi Farmaceutici S.P.A.	severe limbal stem cell deficiency (LSCD) due to physical or chemical burns	2015

Zdroj:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

Adaptive Licencing (AL)



Budován na existující základně „Conditional Approvals“ a využívaných nástrojů farmakovigilance (PhV)

„Prekurzory“ k Adaptive Licensing



- Conditional marketing Authorization
- Approval under exceptional circumstances (Directive 2001/83EC)
- Post-authorisation Efficacy Studies (PAES)
- Nová farmakovigilanční legislativa (PASS)
- „Risk Management Plans“
- „Periodic Safety Update reports“
- 5-year renewal of marketing authorization



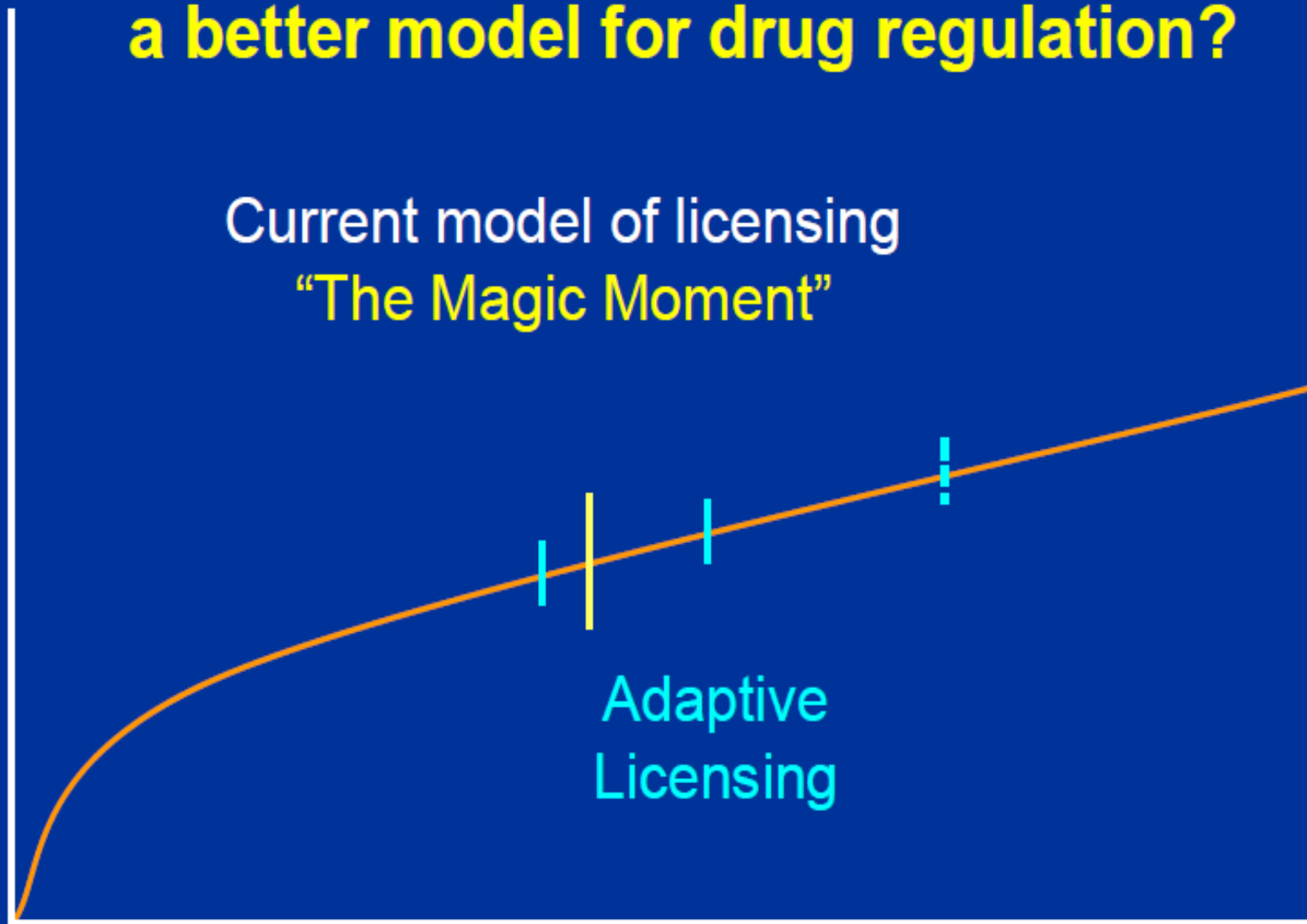
Going beyond 'binary'; a better model for drug regulation?

Knowledge, investment

Current model of licensing
"The Magic Moment"

Adaptive
Licensing

Time (years)



Adaptive Licensing - vývoj



- Diskuze na úrovni EMA (zástupci komisí - ChMP, COMP, CAT...) zahájena 2012
- Pilotní program zahájen březen 2014
 - Snaha o zapojení i HTA autorit
 - Cílem je
 - Neformální interakce a diskuze
 - Pomoc při re-definici jak by mohl AL v budoucnu fungovat
 - Co by mohlo dosaženo
 - Jak identifikovat překážky - včetně nových
- Připraven formulář a první manuál
- Realita - podzim 2014 (meeting of interested parties EMA CAT)
 - Podáno několik projektů - kapacita zcela zaplněna - překročena
 - Očekávané výstupy - snad 2015....

AL - fakta



- AL není v současnosti specifickou alternativou pro registrační proces
 - Rozhodnutí bude vždy vydáno v rámci „Conditional Approval“
 - Pilot je pouze na začátku
 - Jedná se spíše o pokus o změnu přístupu než změnu procesů
 - Napojení na skutečné zrychlení dostupnosti pro potenciální pacienty - tj včetně zrychlení procesů cen/úhrad se jeví jako problematické
-
- Nutnost získávat více validních dat a rychleji v rámci „post-approval“

AL a implikace pro PASS



- Imperativ zrychlení vstupu inovativních LP bude pokračovat
- Tlak na změnu „filozofie“ hodnocení benefit/risk vs. dostupnost pacientům jež terapii potřebují teď - je jedinou cestou
- Rizika i benefity již přestávají být „kohortní“ ale individualizují se
- Změna přístupu nesmí a nebude znamenat snížení bezpečnosti - musí být vyváženo novými nástroji (rychlost, validita, efektivnost - nejen dostupnosti ale i vyhodnocení)
- PASS (a jiné druhy PA studií) budou hrát čím dál důležitější roli - data využitelná k hodnocení terapie celkově - nejen bezpečnost
- Klíčem je změna myšlení - posun „magic moment“ jako jazýčku na vahách

AL a implikace pro PASS



- Velká výzva - kompletace procesů tak aby byla opravdu zajištěna dostupnost pro pacienty
 - nutnost zapojení HTA části - vysoce problematické díky národním kompetencím - nutno řešit národně
- Nutnost změny myšlení jak výrobců, tak především autorit - balance mezi „Gate keeper“ a „door opener“...
- „From safety to safeness, from efficacy to effectivity“

Děkuji za pozornost.