



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

Registrace léčivých přípravků: záruka účinnosti, bezpečnosti a kvality?

Registrací to nezačíná ani nekončí...

Michal Burger



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERSITA S. SYRKY
MASARUKA BRUNENSIS

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Farmaceutický trh v EU

Business kolem zdraví- jedno z nejdůležitějších odvětví EU!

Obrovský trh – ročně:

214 mld Euro celkově

340 Euro na jednoho občana EU (náklady na LP)

Extrémně důležité odvětví pro zdraví občanů EU-
stárnoucí populace, civilizační choroby

Dva základní typy farmaceutických společností -
vývojové (inovativní, originální, etické) a generické

Postupné splývání rozdílů

Velký význam obou typů firem:

Inovativní- stále existují onemocnění bez účinné léčby (Ochrana
duševního vlastnictví – klíčová podpora inovace, motivuje inovativní
firmy k vývoji)

Generické společnosti – pomáhají udržet rozpočty na zdravotní péči

Originální přípravky

Vyplatí se obchodovat s originálem?

Originální léky

Jsou chráněny patenty, mohou být chráněny i tzv. exkluzivitou registračních dat, která umožňuje podání žádosti k registraci generika až po uplynutí určité doby od registrace originálního léku.

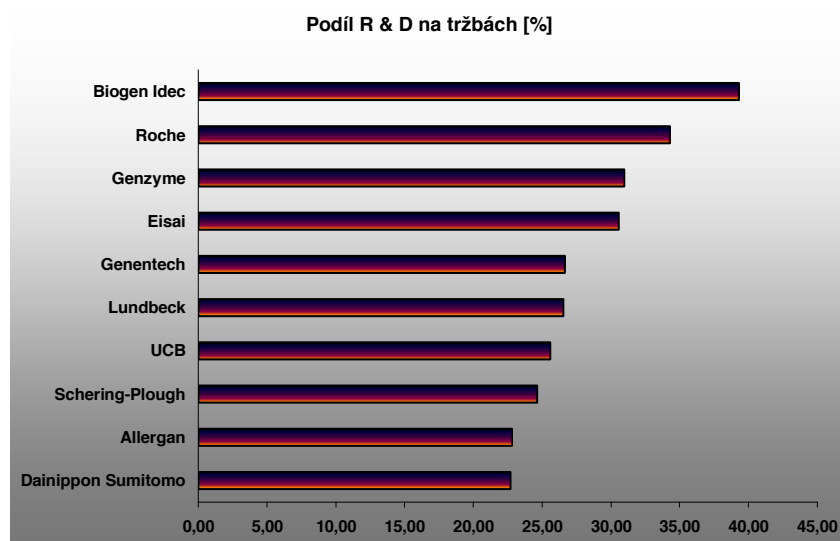
Využívání těchto práv se pro inovativní firmy zaměřené na výzkum stává hlavním zdrojem příjmů.

Jestliže chci vyvinout originální přípravek musím investovat do výzkumu.

Výše investic do výzkumu ve farmacii

Ačkoliv v posledních dvou lze sledovat pokles výdajů na R&D a optimalizaci investicemi do vývoje u menších biotechnologických společností či změnou priorit v terapeutických oblastech, je jeho výše stále obrovská a někde tvoří i třetinu obrátu ...

Rok 2008 (%) – podíl na tržbách



Rok 2009 (mld USD)- výše investic

1. Roche - \$8.7
2. Pfizer - \$7.4
3. Novartis - \$7.06
4. Johnson & Johnson - \$6.66
5. Sanofi-Aventis - \$6.25
6. GlaxoSmithKline - \$5.59
7. Merck - \$5.58
8. Takeda Pharmaceuticals - \$4.64
9. AstraZeneca - \$4.23
10. Eli Lilly - \$4.13
11. Bristol-Myers Squibb - \$3.48
12. Boehringer Ingelheim - \$3.03
13. Abbott Laboratories - \$2.61
14. Daiichi Sankyo - \$1.89
15. Astellas Pharma - \$1.63

http://dspace.upce.cz/bitstream/10195/37182/1/KarlasA_Odvetvova%20analyza_IK_2010.pdf

Rok 2008, Výroční zprávy společností

Rok 2009: Top 15 Pharma R&D Budgets - FiercePharma <http://www.fiercepharma.com/special-reports/top-15-pharma-rd-budgets#ixzz1pb0cXnp4>

Vývoj originálního přípravku v číslech

Vývoj nového přípravku je stále dražší a náročnější

Vývoj nového léku: **0,5-2 mld USD**

Čas od objevu molekuly do uvedení na trh: **10-13 let**

Platí poměr **5000:1** (na 5000 nových chemických molekul jedna dojde až k registraci)

Výše investic na vývoj léku se za posledních 10 let zdvojnásobila- stěží pokrývá náklady:

- Akvizice nadějných start up firem (biotechnologických)
- Spolupráce více společností na vývoji
- Investiční fondy, konsorcia....

Produktivita R&D - ztracené miliardy

Nejvíce přípravků pro problémy s bezpečností a účinností ztratila v poslední fázi vývoje v roce 2010 firma Lilly (3), následována Roche, Merck a Pfizer (2)

Studie fáze III (rok 2010), které nenaplnily očekávání:

Alzheimer's Disease

- Dimebon Pfizer, Mediavation
- Semagacestat Lilly

Diabetes

- Tapsoglutide Roche, Ipsen
- Teplizumab Lilly

HIV

- Apricitabine Avexa
- Vicriviroc Merck
- Raltegravir (Isentress) UID Merck

Leg Ischemia

- NV1FGF Sanofi Aventis, Vical

Brain hemorrhage

- Clozosentan Actelion

COPD

- Aclidinium bromide Almirall, Forest

Traveler's diarrhea

- Enterotoxigenic E coli (ETEC) vaccine patch Intercell, GSK

Idiopathic Pulmonary Fibrosis

- Ambrisentan Gilead

Company/sponsor	Indication/Cancer type	IND Product/drug
Pfizer	Breast	Sutent®
	Prostate NSCLC	Figitumumab
Astra Zeneca	mCRC	Cediranib
	Glioblastoma Prostate	Zibotentan
Amgen	H&N	Vectibix®
Antisoma, Novartis	NSCLC	ASA404
Genmab	H&N	Zalutumumab
Genvec	Pancreatic	TNFerade®
Lilly	H&N Melanoma	Alimta® Tasisulam
Novelos	NSCLC	NOV-002
Novartis	Breast cancer relapse	Zometa®
Roche	Gastric Breast	Avastin®

Počty nově schválených přípravků EU

Přes stálé navyšování výše investic do vývoje počet schválených a registrovaných přípravků stagnuje na úrovni 25 ročně

Léčivé přípravky zaregistrované v EU (2011):

Generic Name	Trade Name *	Company	Indications
Ticagrelor	Brilique Possia	Astra Zeneca	Prevention of arthero-thrombotic events (clot formation, platelets aggregation inhibitor)
Pirfenidone	Esbriet	InterMune	Idiopathic Pulmonary Fibrosis
Paliperidone	Xeplion	J&J	Schizophrenia
Fingolimod	Gilenya	Novartis	Multiple sclerosis
Retigabine	Trobalt	GSK, Valeant	Seizures (epilepsy)
Cabazitaxel	Jevtana	Sanofi Aventis	r, m Prostate Cancer
eribulin mesylate	Halaven	Eisai	Breast cancer
tegafur, gimeracil, oteracil	Teysuno	Taiho	advanced gastric cancer
Apixaban	Eliquis	BMS	Venous Thromboembolic Events (VTE)
Collagenase clostridium histolyticum	Xiapex	Pfizer, Auxilium	Dupuytren disease
Ipilimumab	Yervoy	BMS	metastatic Melanoma
Belimumab	Benlysta	HGSI, GSK	Lupus/SLE
Fampridine	Fampyra Ampyra	Acorda, Biogen	MS walk
Exenatide	Bydureon	Lilly, Amylin, Alkermes	diabetes T2D
Boceprevir	Victrelis	Merck	HCV, Hepatitis C
Linagliptin	Trajenta	Boehringer Ingelheim, Lilly	Type 2 Diabetes
Denosumab	Xgeva	Amgen	Prevention of bone complications in cancer patients
Abiraterone	Zytiga	J&J	Prostate cancer
Telavancin	Vibativ	Astellas	MRSA
Vandetanib	Caprelsa	Astra Zeneca	Medullary Thyroid Cancer
Tafamidis	Vyndagel	Pfizer	Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy.
Fidaxomicin	Dificlir	Astellas, Optimer	Clostridium difficile gut infections

Agentury FDA a EMA v posledních 4. letech schvalují každá cca 20-25 nových LP ročně:

V roce 2010 EMA schválila historicky nejméně – 14 - LP.

V roce 2011 EMA schválila 22 nových přípravků- viz tab. 42 přípravků má pozitivní doporučení CHMP- čeká

Generické přípravky

Generika

Ekvivalenty originálních přípravků, jsou uváděna na trh po uplynutí patentové ochrany .

Obsahují stejnou účinnou látku, jejich vývoj a výroba se řídí stejnými předpisy a standardy jako u léků originálních a vykazují stejnou kvalitu, bezpečnost a účinnost.

Jejich hlavní význam pro zdravotní systém spočívá v nižší ceně, která zvyšuje dostupnost moderních terapií - léčba pro více pacientů.

Podíl generik v EU a USA

Evropská Unie plně nevyužívá potenciálu generik.

Podíl na trhu

Penetrace v objemu (ks) v EU je různá od 10% v Itálii a Španělsku do 50% ve Skandinávii

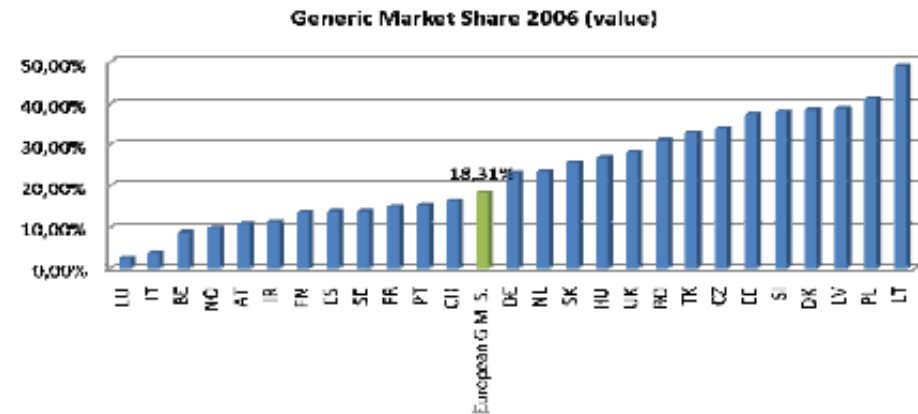
Průměr EU 42% vs USA 63%

Rozdílný přístup ke vstupu generických přípravků v zemích EU

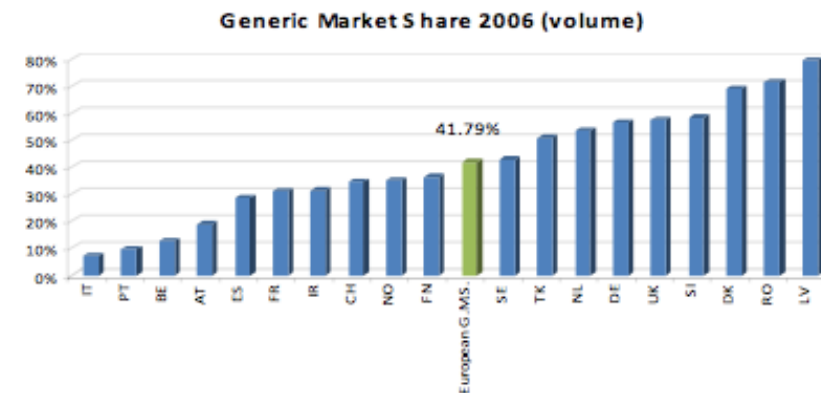
Úspora v průměru 20% v prvním roce od uvedení generika

Průměrná doba vstupu generik po zániku exkluzivity 4,5 měsíce

Urychlením vstupu – úspora až 3 mld Euro (nově od 2004 lze žádat o registraci 2 roky před zánikem exkluzivity – projeví se od 2013)



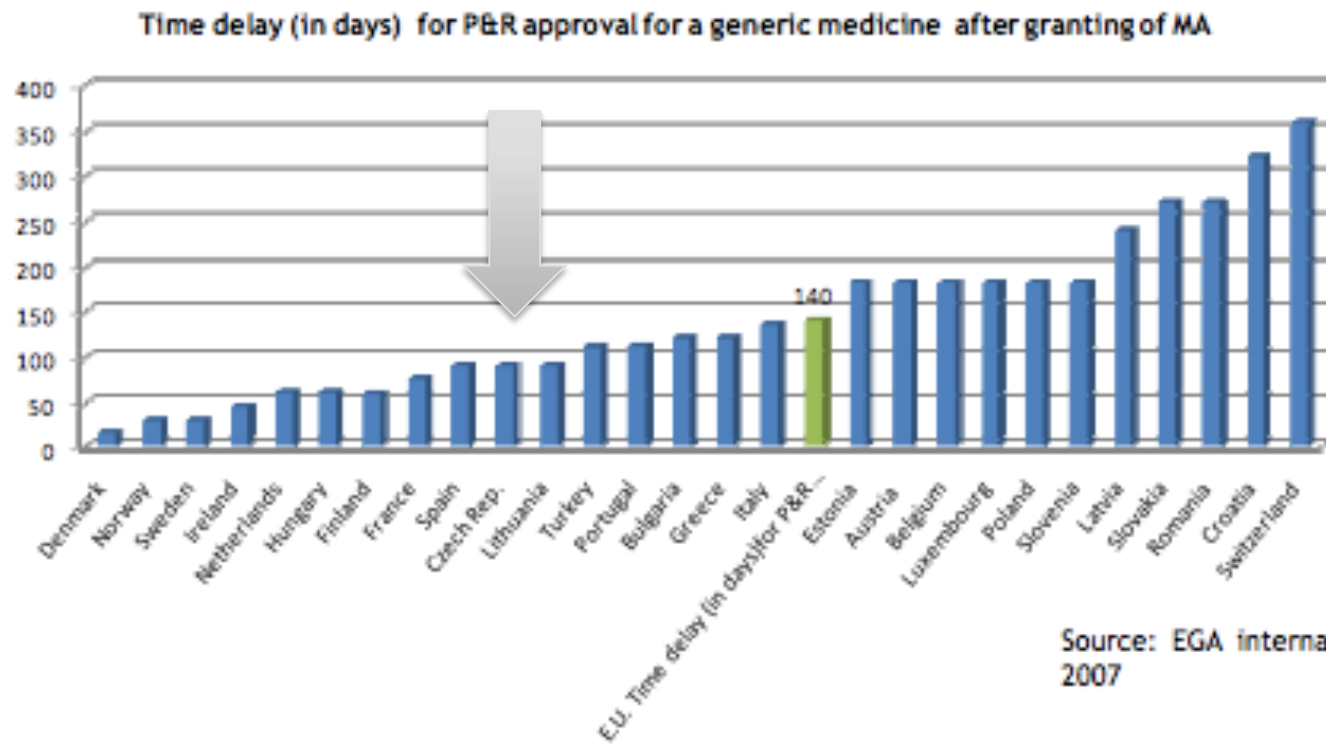
Source: EGA internal survey



Source: EGA internal survey

Doba od registrace generik po uvedení na trh v EU

Zpoždění vstupu generik na trh je dáno (ne)příznivými podmínkami v dané zemi EU- hlavní je systém nastavení úhrad vs originál a případná možnost volné cenové soutěže.



Generika – různé prostředí v USA a EU

V EU existuje více barier pro vstup generických přípravků.

Patenty

Delší platnost patentů: základní patent, data exkluzivity a prodloužený patent

Nedostatečná implementace ustanovení Bolar (směrnice 27/2004/ES)- možnost práce na generiku již v době existence patentu

Finanční bariery

Vysoké platby za získání registrace generika v EU (cca 2-3 M Kč)

V EU v některých zemích neexistuje volná cenová soutěž (nastavení úhrady generika na % z úhrady originálu...)

Situace na trhu s generiky v roce 2006 v EU a USA:

Market Environment for Generic medicines	USA	EU
Generic Medicines as % of Total Pharmaceutical Market Volume	63%	42%
Basic Product Patent	Yes 20 years	Yes 20 years
Data Exclusivity Blocks market authorisation procedures for generics	5 years	8+2+(1) years
Patent Extensions Supplementary Protection Certificates, etc.	Yes 14 years Maximum	Yes 15 years
Bolar Provision Right to perform generic R&D before patent expiration	Yes	Yes (but no correctly implemented in all member states)
Immediate Generic Competition Upon patent expiration	Yes	No (due to Price & Reimbursement procedures in many member states)
Fees for Generic Registrations	No	Yes (between 80.000 - 120.000 Euros)
Free Price Competition	Yes	No (not in most member states)
Harmonized Regulatory and IP Requirements	Yes	No

http://www.egagenerics.com/doc/ega_FuturePharmaceuticals.pdf

http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/exec_summary_cz.pdf

Farmaceutický trh v EU

EK vyvíjí snahu o harmonizaci prostředí v EU – plány se rozcházejí s realitou.

Evropská komise pro farmaceutické odvětví

Větší kontrola práva volné hospodářské soutěže (kontrola akvizic, marketinkových aktivit- cenové politiky...)

Jednotný systém projednávání patentů, vytvoření evropského patentu Společenství

Zjednodušení postupu registrace (podpora vzájemného uznávání, zefektivnění práce regulačních agentur, zesílení jejich spolupráce, harmonizace na poli registrací mezi EU a USA...)

Zlepšení systémů stanovování cen a úhrad a vytvoření konkurenčního prostředí při šíření generických léčiv

Farmaceutický trh v EU

Obranné strategie inovativních společností při vstupu generik

Patentové spory- patentové strategie (primární/sekundární patent, patenty na technologické postupy...)- náklady na patentové spory cca 420 M Euro/ročně

Napadání registrací ve správních řízeních – zpochybnění účinnosti, bezpečnosti... (v průměru zpoždění o 4 měsíce)

Zpochybnění kvality generických přípravků u lékařů

Ovlivňování distributorů- řízené distribuční kanály...

Marketinkové aktivity – “loading” skladů u distributorů a v lékárnách v době před nástupem generického přípravku na trh

Patentová ochrana v přehledu

Patent- právní forma ochrany vynálezu a vyjádření vlastnictví

- musí být nový
- musí být výsledkem tvůrčí duševní činnosti
- musí být využitelný

Zahrnuje patent samotný i způsob jeho vytvoření

Výhody pro majitele patentu:

Garance práv na výhradní práva, využití a prodej patentovaného výrobku

Čas na zhodnocení vynaložených investic

Motor pro další investice

Klíčový je timing- kdy podá firma návrh na patentovou ochranu – pokud příliš brzo, zbývá jí méně času na samotný prodej po registraci a vstupu na trh –

Effective patent life (společnost může zažádat a získat patent na léčivo nebo proces výroby léčiva zaručující výhradní práva obvykle po dobu 20 let avšak často úřady vše schválí až po důkladném zdokumentování a klinickém hodnocení, které trvá 10-15 let)

Patentová ochrana v přehledu- LP

Základní patent – 20. let

SPC – 5. let

Základní patent může být prodloužen o 5. let – SPC (Supplementary Product Patent-
dodatkové ochranné osvědčení)- od roku 1992 na kompenzaci příliš *krátkého Effective patent life*

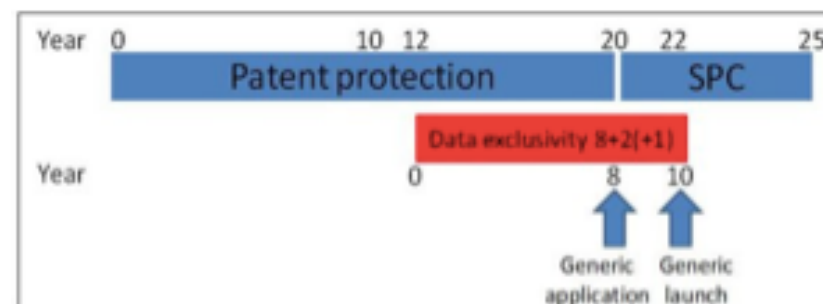
Evergreening

Na novou indikaci, lékovou formu
Používá se po vypršení základního patentu
– př. OMNIC TOKAZ

Data exkluzivity (EU 8+2+1)

Dodatkové k základnímu patentu-
generikum nemůže využít data originálu
pro registraci

Market exkluzivity



Patentová ochrana - ČR

V ČR – zákon č. 527/1997 sb (+ aktualizace)

Patent na látku samotnou – pouze na novou látku

Patent na výrobní postup

Ochrana užití látky-indikace

Patentem nejsou způsoby ošetřování ,chirurgické postupy, diagnostické metody atd...

HLAVA 4-UDĚLOVÁNÍ DODATKOVÝCH OCHRANNÝCH OSVĚDČENÍ PRO LÉČIVA A PRO PŘÍPRAVKY NA OCHRANU ROSTLIN

Patentový úřad uděluje na látky chráněné na území České republiky platným patentem dodatková ochranná osvědčení (dále jen "osvědčení"), jestliže jsou účinnými látkami přípravků, které před uvedením na trh podléhají registraci

Žádost o udělení osvědčení se podává do šesti měsíců ode dne rozhodnutí o registraci

Úřad udělí osvědčení, jestliže k datu podání žádosti jsou splněny tyto podmínky:

- a) základní patent platí na území České republiky;
- b) přípravek obsahuje účinnou látku chráněnou základním patentem a je platně registrován jako léčivo
- c) na látku dosud nebylo uděleno osvědčení;
- d) registrace podle písmene b) je prvním povolením k uvedení hromadně vyráběného léčiva v ČR

Platnost osvědčení

(1) Osvědčení platí po dobu odpovídající době, jež uplynula mezi dnem podání přihlášky základního patentu a dnem první registrace umožňující uvést přípravek na trh v České republice jako léčivý přípravek či jako přípravek na ochranu rostlin, zkrácené o pět let, nejdéle však pět let ode dne, kdy toto osvědčení nabylo účinnosti.

Zánik vypršením osvědčení, nezaplacením správních poplatků atd, zánikem základního patentu ...

Exkluzivita dat (1)

Exkluzivita jsou exkluzivní marketingová práva udělená FDA při schvalování léčiva. Může běžet souběžně s patentem nebo také ne.

Udělena žadateli pokud splní zákonné požadavky pro schválení léčiva

Zjištění rovnováhy mezi originálními výrobci a generickou konkurencí

Nyní ostré diskuse ohledně délky – nejsou nová léčiva, expirují “blockbusters”

Exkluzivita dat (2)

Exkluzivita má různou délku v různých zemích

USA

- 5 let u zcela nových léčiv, entit (*New Chemical*)
- 3 roky pro nové indikace již schválených léčiv, např. změny, které mají vliv na jejich účinné látky, sílu, lékovou formu apod. („*Other*“ *Exclusivity*)
- 7 let pro *Orphan Drug* (léčivé přípravky určené pro diagnózu, prevenci a léčbu život ohrožujících nebo velmi závažných onemocnění, které postihují méně než 5 z 10000 osob)
- 12 let pro biosimilars
- 6 měsíců navíc ke stávající exkluzivitě (*Pediatric Exclusivity*)
- 180 dní pro prvního generického žadatele, který podá žádost o schválení podle pravidla IV schvalovacího procesu (*Patent Challenge*)

Zákon Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act z roku 1984 (známý jako „Hatch-Waxmanův“ zákon po svých předkladatelích) stanoví budoucím generickým výrobcům určitou „prémii“ za prolomení patentu spojené se schválením léčiva.

Tato prémie spočívá v 180-denní exkluzivitě na trhu udělené americkou lékovou agenturou FDA prvnímu generickému žadateli, který podá žádost o schválení podle pravidla IV schvalovacího procesu.

180-denní exkluzivita obvykle začíná dřívějším ze dvou termínů: (1) dnem, kdy bylo léčivo poprvé uvedeno na trh, nebo (2) v den, kdy soud rozhodne, že patent, který je předmětem schválení je neplatný nebo nebyl porušen.

Evropská unie

- 10 let + 1 rok za novou indikaci (dříve podle zemí 6-10 let)

Kanada- 8 let nebo - 6 měsíců navíc ke stávající exkluzivitě (*Pediatric Extension*)

Austrálie- 5 let. Japonsko- 6 let. Čína- vláda slíbila 6 let pro léčiva

Farmaceutický trh v EU

Když ztratí význam patentová strategie, dalším možným nástrojem bojem s generiky je stát se jedním z nich a využívat výhod jak originálního tak generického.

Smívání rozdílů mezi originálními a generickými společnostmi

Originální firmy- akvizice generických (Sanofi/Zentiva, Servier/Egis, Novartis/Sandoz...)

Early entry agreements – dohody o exkluzivitě v uvedení generického léčiva na trh před vypršením exkluzivity – řízený switch (př. Pfizer NORVASC/Pliva ZOREM- amlodipin)

Autorizovaná generika/značková generika

Autorizovaná generika

Autorizované generické léčivé přípravky (autorizovaná generika) jsou vyráběny originálními farmaceutickými výrobci a uváděné na trh pod vlastní značkou za generické ceny.

Konkurují generickým přípravkům tím, že jsou totožné s jejich originálním protějškem co se týče účinných i pomocných látek, protože podle Úřadu pro generická léčiva (součást FDA, Center for Drug Evaluation and Research) musejí generika obsahovat pouze identické účinné látky jako originální přípravek. Jsou uváděna na trh pro spotřebitele v průběhu a po uplynutí tzv. 180-denní exkluzivity.

Př. Sildenafil Pfizer, Oxaliplatin Sanofi

Nucené licence, LP zdarma

Podle pravidel Světové obchodní organizace (WTO) mají rozvojové země možnost získat potřebná léčiva na základě tzv. nucené licence (vládou vynucené poskytnutí patentu od jeho majitele určitému státu nebo jiným osobám, obvykle za určité stanovené kompenzace, výhradně pro domácí trh, týká se většinou životně důležitých jinak nedostupných léčiv) nebo dovozem levnějších verzí léčiv. Na základě dohody členů WTO i před uplynutím patentu.

Farmaceutické společnosti proto logicky často nabízejí životně důležitá léčiva rozvojovým zemím raději zcela zdarma nebo za snížené náklady v rámci různých charitativních programů. Je to pochopitelné, protože toto řešení je vždy výhodnější než ztráta patentové ochrany.

Patentová ochrana - pros and cons

Existence patentové ochrany zvyšuje konkurenci v oboru; napomáhá rozvoji farmaceutického průmyslu; zvyšuje důvěryhodnost země, kde je zavedena; zajišťuje firmám návratnost investic; motivuje místní vědce k přijetí většího rizika spojeného s výrobou léčiv

X

zkrácení patentové ochrany léčiv snížilo ceny a zvýšila by se dostupnost léků ve společnosti

Jak poznám, že přípravek je registrovaný/hrazený v ČR?

[http://www.sukl.cz/databáze léků](http://www.sukl.cz/databáze_léků)

Seznam všech registrovaných přípravků v ČR

Po registraci ještě žádá výrobce SUKL o úhradu ze zdrav. pojištění– proces trvá 6 měsíců- 1 rok

Přípravky s aktivním výskytem na českém trhu (dle pravidelného hlášení dodávek distributorů v předchozím čtvrtletí) jsou označeny symbolem ✓ a jsou uvedeny tučně.