

Karri Penttilä

Med dr., specialistläkare i invärtesmedicin och klinisk hematologi
Överläkare, Fimea
Medlem i kommittén för särsläkemedel (COMP)

Utvecklingen av särsläkemedel stöds i Europa

Syftet med lagstiftningen om särsläkemedel i Europa är att bidra till utvecklingen av nya särsläkemedel. Europeiska kommissionen har beviljat över 1 500 preparat särsläkemedelsstatus under åren 2000–2015. Mer än 100 preparat har fått försäljningstillstånd som särsläkemedel.

Förordningen om särsläkemedel trädde i kraft inom EU i april 2000 [Regulation (EC) No. 141/2000]. I enlighet med förordningen beviljar Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) på ansökan särsläkemedelsstatus (Orphan Drug Designation) för preparat som används för att utveckla läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar. Ansökningarna bedöms av kommittén för särsläkemedel (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products).

Det är fråga om en sällsynt sjukdom inom EU-området då sjukdomen förekommer hos högst fem av 10 000 medborgare inom EU, sjukdomen är livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande, och det ännu inte finns någon bra behandlingsform. Det finns uppskattningsvis 5 000–8 000 olika sällsynta sjukdomar, som 6–8 procent av befolkningen har insjuknat i. Således finns det 27–36 miljoner

människor som insjuknat i sällsynta sjukdomar inom EU-området.

Det finns en stor mångfald av sällsynta sjukdomar. Symtomen kan framträda redan hos nyfödda eller i tidig barndom, såsom vid cystisk fibros (Lukkarinen, i detta nummer). Som sällsynta sjukdomar som framträder i vuxen ålder betraktas bland annat många sällsynta cancersjukdomar. **Tabell 1** innehåller exempel på läkemedel, för vilka det beviljats tillstånd för försäljning som särsläkemedel.

Det har funnits knapphändigt med läkemedel tillgängliga för sällsynta sjukdomar. Syftet med EU:s lagstiftning för särsläkemedel är att främja läkemedelsutvecklingen på många sätt. Över 100 preparat har fått försäljningstillstånd med särsläkemedelsstatus inom EU-området under åren 2000–2015.

Utvecklingen av särsläkemedel görs lockande

Människor som insjuknat i sällsynta sjukdomar har rätt att få vård på samma nivå som andra patienter för sin sjukdom. Utvecklandet av särsläkemedel intresserar inte nödvändigtvis läkemedelsföretagen, eftersom det i en normal marknadssituation kan vara svårt att täcka utvecklings- och marknadsföringskostnaderna med intäkterna av läkemedelsbehandlingar av sällsynta sjukdomar.

Syftet med EU:s lagstiftning om särsläkemedel är att underlätta forskningen och utvecklingen av läkemedel samt att påverka marknadsförhållandena så att det blir lockande att utveckla särsläkemedel. Det är avgiftsfritt att ansöka om särsläkemedelsstatus, och statusen kan ansökas om i vilket skede av läkemedelsutvecklingen som helst. Sökanden kan vara antingen ett företag eller en enskild person.

Tabell 1. Preparat som fått försäljningstillstånd som sär läkemedel inom EU-området fr.o.m. år 2011. Källa: www.ema.europa.eu. Preparat som utmärkts med en asterisk (*) finns till salu i Finland (situationen enligt Fimeas läkemedelssöktjänst 4.10.2016).

Handelsnamn	Aktiv substans	Indikation i korthet
Adcetris*	brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom, storcelligt anaplastiskt lymfom
Adempas*	riociguat	pulmonell arteriell hypertension
Alprolix	eftrenonacog alfa	hemofili B (medfödd brist på koagulationsfaktor IX)
Blinicyto*	blinatumomab	akut lymfatisk leukemi
Bosulif*	bosutinib	kronisk myeloisk leukemi
Bronchitol	mannitol	cystisk fibros
Cerdelga	eliglustat	Gauchers sjukdom typ 1
Coagadex	human koagulationsfaktor X	ärftlig brist på koagulationsfaktor X
Cometriq*	cabozantinib	sköldkörtelcancer
Cresemba	isavukonazol	invasiv aspergillus, mukormykos
Dacogen*	decitabin	akut myeloisk leukemi
Darzalex*	daratumumab	multipelt myelom
Defitelio*	defibrotid	hepatisk veno-ocklusiv sjukdom
Delyba	delamanid	multiresistent lungtuberkulos
Esbriet*	pirfenidon	idiopatisk lungfibros
Farydak	panobinostat	multipelt myelom
Galafold	migalastat	Fabrys sjukdom
Gazyvaro*	obinutuzumab	kronisk lymfatisk leukemi, follikulärt lymfom
Glybera	alipogentiparvovek	familjär lipoproteinlipasbrist
Granupas*	para-aminosalicylsyra	multiresistent tuberkulos
Hetlioz	tasimelteon	sömnstörningen non-24 hos helt blinda
Holoclar	korneala epitelceller, av vilka en del är stamceller	brännskada i ögat
Iclusig*	ponatinib	kronisk myeloisk leukemi, akut lymfatisk leukemi
Idelvion	albutrepenonakog alfa	hemofili B (medfödd brist på koagulationsfaktor IX)
Imbruvica	ibrutinib	mantelcellslymfom, kronisk lymfatisk leukemi, Waldenströms makroglobulinemi
Imnovid*	pomalidomid	multipelt myelom
Kalydeco	ivacaftor	cystisk fibros
Kanuma	sebelipas alfa	brist på lysosomalt surt lipas
Ketoconazole HRA*	ketokonazol	Cushings sjukdom
Kolbam	cholsyra	vissa rubbningar i syntesen av primära gallsyror
Kyprolis*	carfilzomib	multipelt myelom
Lenvima*	lenvatinib	sköldkörtelcancer
Lynparza*	olaparib	ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer
NexoBrid	koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain	avlägsnande av brännskadad hud
Ofev*	nintedanib	Idiopatisk lungfibros
Opsumit*	macitentan	pulmonell arteriell hypertension
Orphacol	cholsyra	vissa rubbningar i syntesen av primära gallsyror
Plenadren	hydrokortison	binjuresvikt
Procysbi*	merkaptamin	nefropatisk cystinos
Ravicti	glycerolfenylbutyrat	ureacykelrubbningar (urea cycle disorder, UCD)
Raxone*	idebenon	Lebers hereditära optikusneuropati (LHON)
Revestive*	teduglutid	korttarmssyndrom
Scenese	afamelanotid	erytropoetisk protoporfyri
Signifor*	pasireotid	Cushings sjukdom
Sirturo*	bedakilin	multiresistent lungtuberkulos
Strensiq	asfotas alfa	benmanifestationer hos patienter med hypofosfatasi
Strimvelis	genetiskt modifierade autologa CD34+-celler	svår kombinerad immunbrist på grund av adenosindeaminasbrist (ADA-SCID)
Sylvant*	siltuximab	Castlemans sjukdom
Tobi Podhaler*	tobramycin	kronisk Pseudomonas aeruginosa -lunginfektion hos patienter med cystisk fibros
Translarna*	ataluren	Duchennes muskeldystrofi
Unituxin	dinutuximab	neuroblastom
Vimizim	elosulfase alfa	mukopolysackaridos typ IVA
Votubia*	everolimus	vissa tumörer i anslutning till tuberös skleros
Vyndaqel	tafamidis	transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos)
Wakix	pitolisant	narkolepsi
Xaluprine*	6-merkaptopurin	akut lymfatisk leukemi
Zalmoxis	Genetiskt modifierade allogena T-celler	adjuvant behandling till stamcellstransplantation

För läkemedelspreparat som erhållit sär läkemedelsstatus erbjuds vetenskaplig och administrativ rådgivning och lättnader i försäljningstillstånds- och övriga läkemedelstillsynsavgifter. Särskild då det gäller små och medelstora aktörer är rabatterna betydliga. Efter att försäljningstillstånd beviljas garanteras sär läkemedlet dessutom ett tio år långt skydd mot generiska preparat för behandlingen av den aktuella sällsynta sjukdomen.

Sär läkemedelsstatus ska ansökas hos sär läkemedelskommittén

Ansökningar om sär läkemedelsstatus behandlas på sär läkemedelskommitténs möten. Sär läkemedelskommittén består av en ordförande, en representant för vart och ett av de 28 EU-medlemsländerna, tre representanter för patientorganisationer, tre representanter som rekommenderats av EMA och en representant från Norge respektive Island. När beslut fattas ska två tredjedelar av de röstberättigade ledamöterna vara närvarande.

Sär läkemedelsstatus förutsätter att sjukdomen eller tillståndet uppfyller villkoren för en sällsynt sjukdom. Den som ansöker om sär läkemedelsstatus ska ange sjukdomens förekomst ($\leq 5/10\,000$ /år). Sökanden ska vidare på ett behörigt sätt motivera läkemedlets användbarhet i den föreslagna indikationen. Om det redan existerar en läkemedelsbehandling för sjukdomen ska det nya preparatet kunna erbjuda en väsentlig förbättring av behandlingens effekt, tolererbarhet eller användningsegenskaper.

För varje ansökan utses en egen utvärderare och EMAs koordinator. Vid den första behandlingsgången behandlas ansökan skriftligen och om den är godtagbar, avfattas ett skriftligt godkännande av ärendet. Om det kvarstår öppna frågor beträffande ansökan, vilka sökanden ska svara på, kan sökanden ombes att antingen svara på frågorna skriftligen eller att bli hörd på sär läkemedelskommitténs följande möte. Efter hörandet fattas beslut om godkännande eller avslag. Sökanden kan även själva ta tillbaka sin ansökan

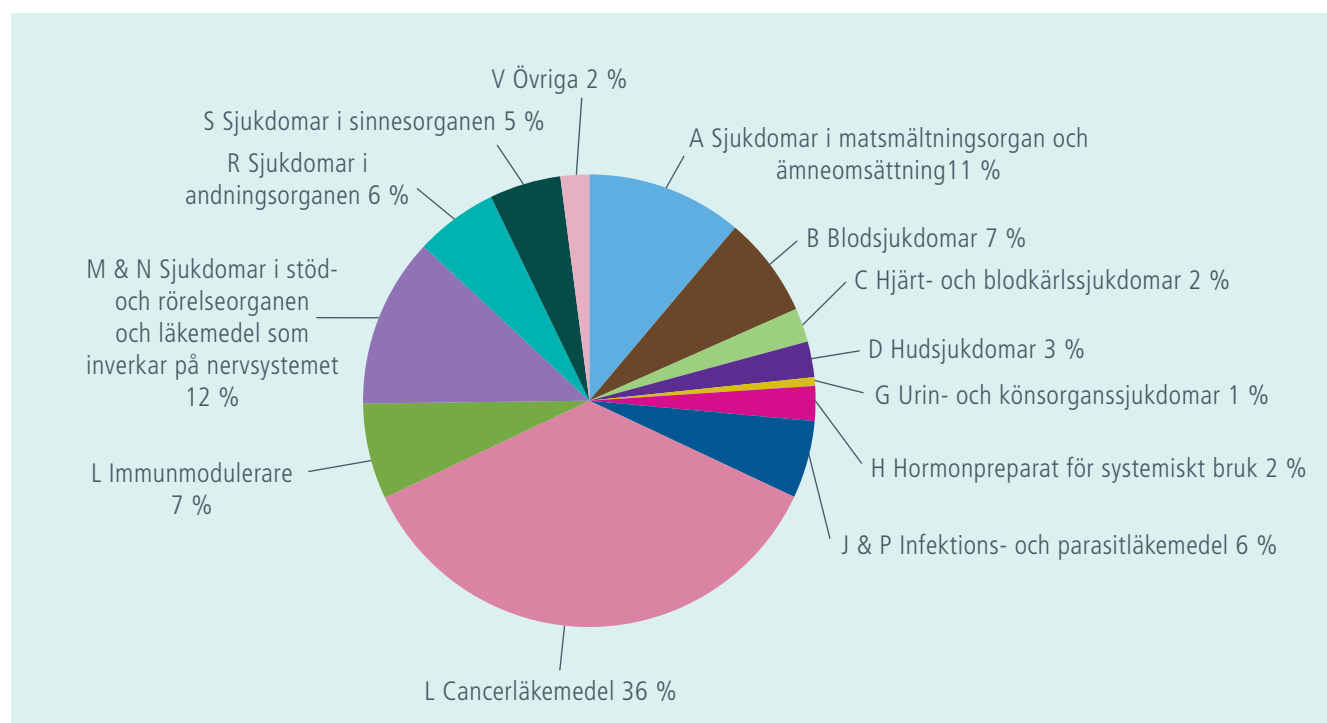
Den egentliga sär läkemedelsstatusen beviljas av Europeiska kommissionen.

under processen. Den egentliga sär läkemedelsstatusen beviljas av Europeiska kommissionen.

Fram till år 2016 har sammanlagt 2 385 ansökningar inlämnats till COMP för bedömning. Europeiska kommissionen har beviljat 1 596 av dessa status som sär läkemedel. Antalet ansökningar har stigit stadigt under de senaste åren, under toppåret 2014 behandlades över 300 ansökningar. Ifjol var antalet ansökningar 258.

Under åren 2000–2015 har COMP rekommenderat att sär läkemedelsstatus beviljas sammanlagt 1 607 prepa-

Figur 1. Sär läkemedelsstatus som sär läkemedelskommittén (COMP) rekommenderat åren 2000–2015 per terapiområde (n = 1 607).



rat (figur 1). Över en tredjedel av de tillstyrkta ansökningarna gällde olika cancersjukdomar.

Särskilda egenskaper vid bedömningen av ansökningar om försäljningstillstånd för säräkemedel

I undersökningar som har siktet inställt på försäljningstillstånd för säräkemedel stöter man på problem i anslutning till undersökning av små populationer. I många sällsynta sjukdomars fall är antalet patienter i Europa eller globalt så litet att det är nästan omöjligt att få med flera hundra patienter i undersökningarna. Det kan även visa sig vara svårt att genomföra läkemedelsprövningar på ett standardiserat sätt med iakttagande av god forskningssed i många center som behandlar bara ett fåtal patienter.

EMA har upprättat riktlinjer som redogör för betraktelsesätten för att få så tillförlitlig information som möjligt när man undersöker små populationer (Guideline on clinical trials in small populations CHMP/EWP/83561/2005).

I EMAs vetenskapliga rådgivning får sökanden svar på sina frågor om planerade läkemedelsundersökningar. Det är särskilt viktigt att sökanden i ett tidigt skede beaktar om det redan finns behandlingar av sjukdomen i fråga. Önskvärt är också att man vid den vetenskapliga rådgivningen behandlar på vilket sätt sökanden kan påvisa en betydande fördel (significant benefit) jämfört med godkända preparat i samma indikation efter att försäljningstillstånd beviljats.

I bedömningen av ansökningar om försäljningstillstånd för säräkemedel iaktas samma principer som i fråga om andra läkemedel. Ansökningar om försäljningstillstånd för sällsynta läkemedel bedöms alltid genom det centraliserade förfarandet, dvs. det koordineras av EMA inom hela EU-området. Utvärderarna är experter hos de nationella läkemedelsmyndigheterna i EU-länderna.



Foto: Tommi Koskela

Försäljningstillstånd kan också beviljas villkorligt. Det innebär att innehavaren av försäljningstillstånd även efter att försäljningstillstånd beviljats bör lämna in närmare information om preparatets effekt och säkerhet.

Säräkemedelstatusen bedöms alltid på nytt efter att försäljningstillstånd beviljats

Om det inte finns någon effektiv, godtagbar behandlingsform för den sjukdom eller det tillstånd som behandlas (oftast ett preparat med försäljningstillstånd), bevarar läkemedlet i allmänhet sin status som säräkemedel efter att försäljningstillstånd bevil-

jats. Om det däremot redan finns en effektiv, godtagbar behandlingsform för den sjukdom eller det tillstånd som behandlas, är villkoret för att säräkemedelsstatusen ska bevaras att det nya läkemedlet medför en betydande fördel (significant benefit) jämfört med de preparat som godkännts för samma indikation.

Denna betydande fördel kan vara antingen en kliniskt betydande nytta (effekt fördel eller säkerhets fördel) eller en avsevärd förbättring i vården av patienten. Majoriteten, dvs. ungefär 75 procent av de läkemedel som hittills har bevarat sin status som säräkemedel har utvecklats för en

sjukdom, för vilken det inte tidigare har funnits någon godtagbar behandlingsform.

Det behövs nya läkemedelsbehandlingar för sällsynta sjukdomar

Utvecklingen av sällsynta läkemedel har blivit betydligt livligare under de senaste åren. Likväl har endast en begränsad mängd läkemedelspreparat fått försäljningstillstånd för behandlingen av sällsynta sjukdomar.

Under åren 2000–2015 har 114 preparat bevarat sin status som särpräglade läkemedel efter att försäljningstillstånd beviljats för sammanlagt 94 olika sjukdomar eller tillstånd. Cirka 40 procent av dem har godkänts för behandlingen av olika cancersjukdomar (figur 2).

Mer erfarenhet av cancers biologiska utvecklingen har påskyndat utvecklingen av läkemedelsbehandlingar för t.ex. multipelt myelom. Således har fem olika preparat fått eller kommer att få för-

säljningstillstånd för behandlingen av multipelt myelom under de senaste åren (panobinostat, carfilzomib, elotuzumab, daratumumab, ixazomib).

Prognosen för patienter med multipelt myelom har förbättrats tack vare nya behandlingar och nya läkemedel inom det kliniska arbetet förbättrar prognosen ytterligare. Då andelen diagnoser emellertid ökar i och med att befolkningen blir allt äldre, och det i fråga om sjukdomens prognos kan uppstå en situation där dess förekomst om några år kan vara > 5/1 000 patienter/år, fyller sjukdomen inte längre kriterierna för en sällsynt sjukdom.

Det finns tusentals sällsynta sjukdomar. Läkemedelsutvecklingen har för egen del vidgat vår förståelse för orsakerna till dem och om sjukdomsgången. Det skulle vara önskvärt att ens en del av de preparat som är föremål för forskning skulle leda till ett effektivt läkemedel, gärna för en sjukdom som det för tillfället inte finns någon behandlingsform för. ●

LITTERATUR

- Eichler HG, m.fl. Drug regulation and pricing – Can regulators influence affordability? *N Engl J Med* 2016; 374; 19: 1807–9.
- Hall AK, Carlson MR. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res.* 2014; 3(1): 1–7.
- Saano V. Harvinaisten sairauksien hoitoon niukasti lääkkeitä tarjolla – Uusia lääkehoitomahdollisuuksia kehitetään. *Sic!* 2011; 1(2): 16–9.
- Sällsynta läkemedel. www.fimea.fi/forsaljningstillstand/ansokan-om-forsaljningstillstand/sarlakemedel



Figur 2. Särpräglade läkemedelsstatus som Europeiska kommissionen fastställt åren 2000–2015 per terapiområde efter att försäljningstillstånd beviljats (n = 114).

