

# Choroby Rzadkie

Dzień Badań Klinicznych 20 Maj 2014

Katarzyna Żubka, Tomasz Kowalczyk  
Polski Związek Pracodawców Firm Prowadzących Badania Kliniczne  
na Zlecenie POLCRO

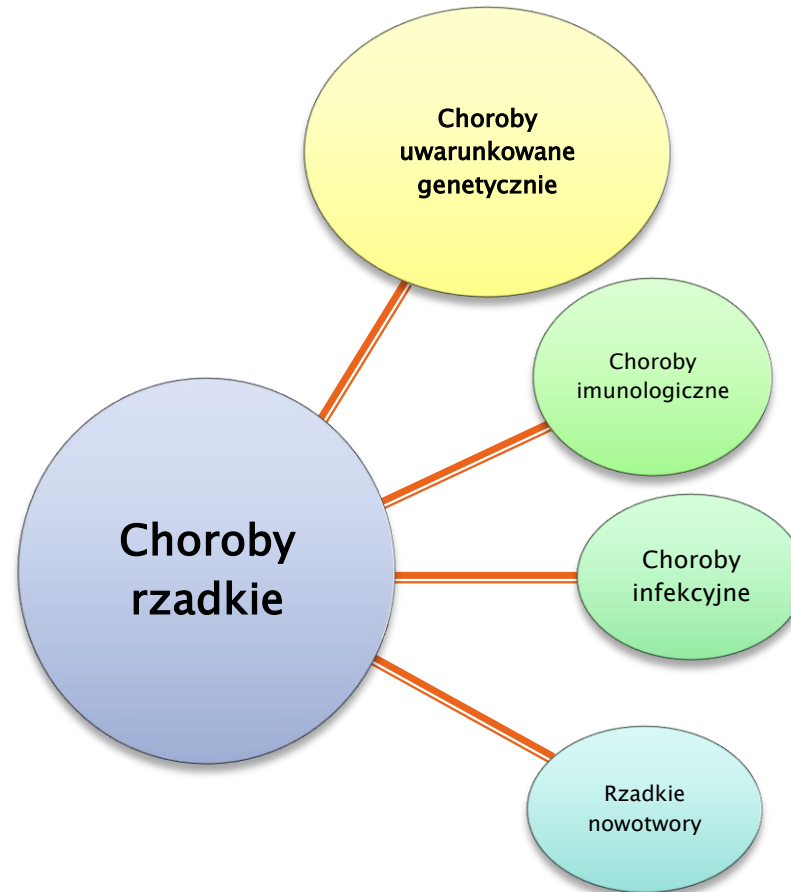
***O Chorobach Rzadkich  
najczęściej wiemy że są  
... rzadkie.....***



# Definicja

Rzadkie choroby to choroby, które dotyczą niewielką liczbę osób w porównaniu do całej populacji i spełniają pewne kryteria odnośnie swojej rzadkości. W Europie choroba uznawana jest za rzadką, jeśli dotyka nie więcej niż 5 osób na 10 000

# Choroby rzadkie



# Choroby rzadkie

- ▶ różnorodna grupa chorób – różnią się objawami i skutkami, łączy je bardzo ciężki przebieg
- ▶ cierpią na nie osoby w każdym wieku, jednak aż 50–75% z nich dotyka dzieci
- ▶ 50% rzadkich chorób ujawnia się klinicznie w wieku dorosłym (choroba Huntingtona, choroba Crohna, rak tarczycy)
- ▶ ostatniego dnia lutego obchodzony jest **Światowy Dzień Chorób Rzadkich**

# Choroby rzadkie w liczbach

- na całym świecie żyje ponad 350 milionów ludzi z chorobami genetycznymi
- w Europie na choroby rzadkie cierpi około 36 milionów osób
- jeżeli wszyscy ludzie z chorobą genetyczną mieliby zamieszkać w jednym kraju, byłby to trzeci co do wielkości kraj na świecie
- co 25 dziecko rodzi się z chorobą rzadką
- jest ponad sześć tysięcy rodzajów chorób rzadkich
- na 95% chorób rzadkich nie ma skutecznej terapii

# Choroby rzadkie w Polsce

- ▶ 8 tysięcy chorób
- ▶ 6 procent społeczeństwa
- ▶ CHOROBY RZADKIE dotyczą ponad 2 miliony Polaków

# Do chorób rzadkich należą:

- ▶ aspartyloglikozaminuria
- ▶ ceroidolipofuscynoza
- ▶ leukodystrofia metachromatyczna
- ▶ mukowiscydoza
- ▶ hemofilia
- ▶ nowotwory dziecięce



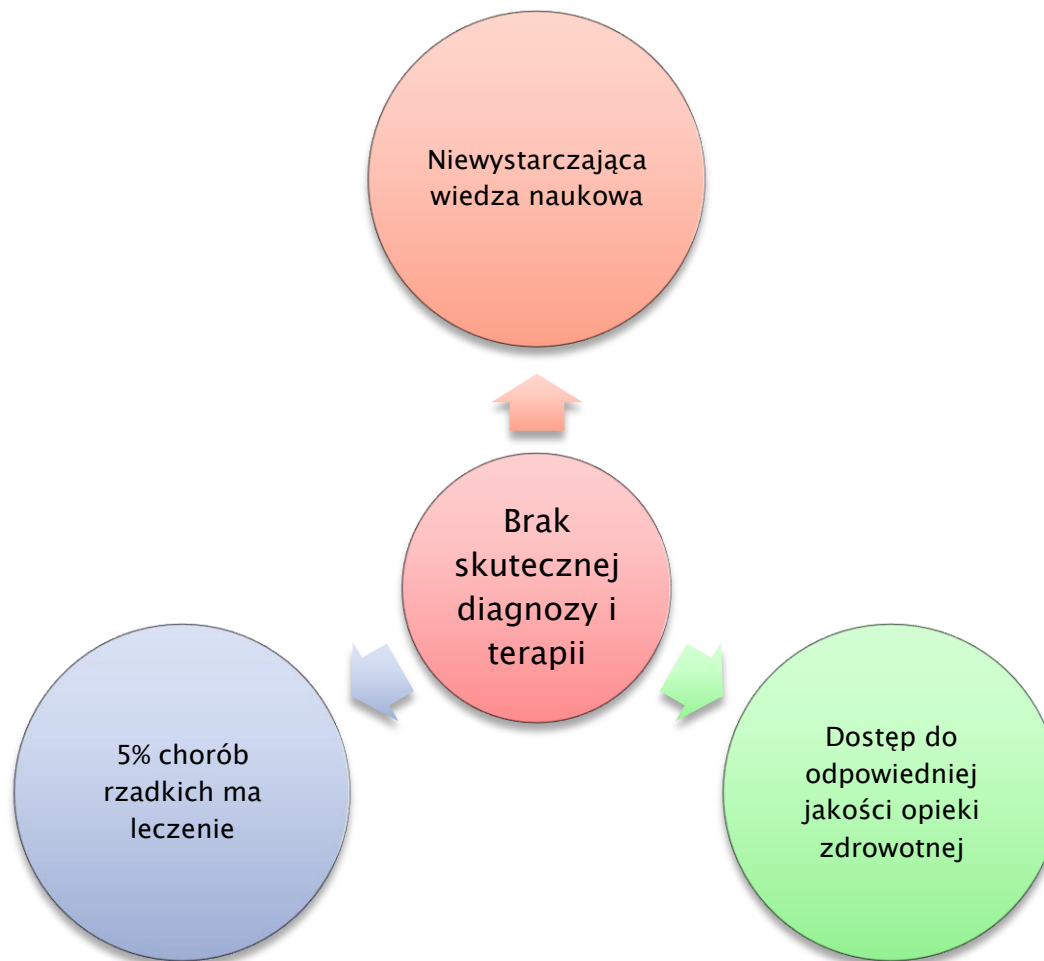
# Choroby rzadkie w prawodawstwie międzynarodowym:

- ▶ Podstawy regulacji prawnych leczenia chorób rzadkich zostały utworzone w 1983 w USA w ramach *Aktu o Lekach Sierocych* ( 4 stycznia 1983)
- ▶ 1993 przystąpienie do Aktu Japonii
- ▶ 1997 przystąpienie do Aktu Australii
- ▶ 1999 Europa wdraża wspólną politykę dotyczącą leków sierocych w państwach Członkowskich

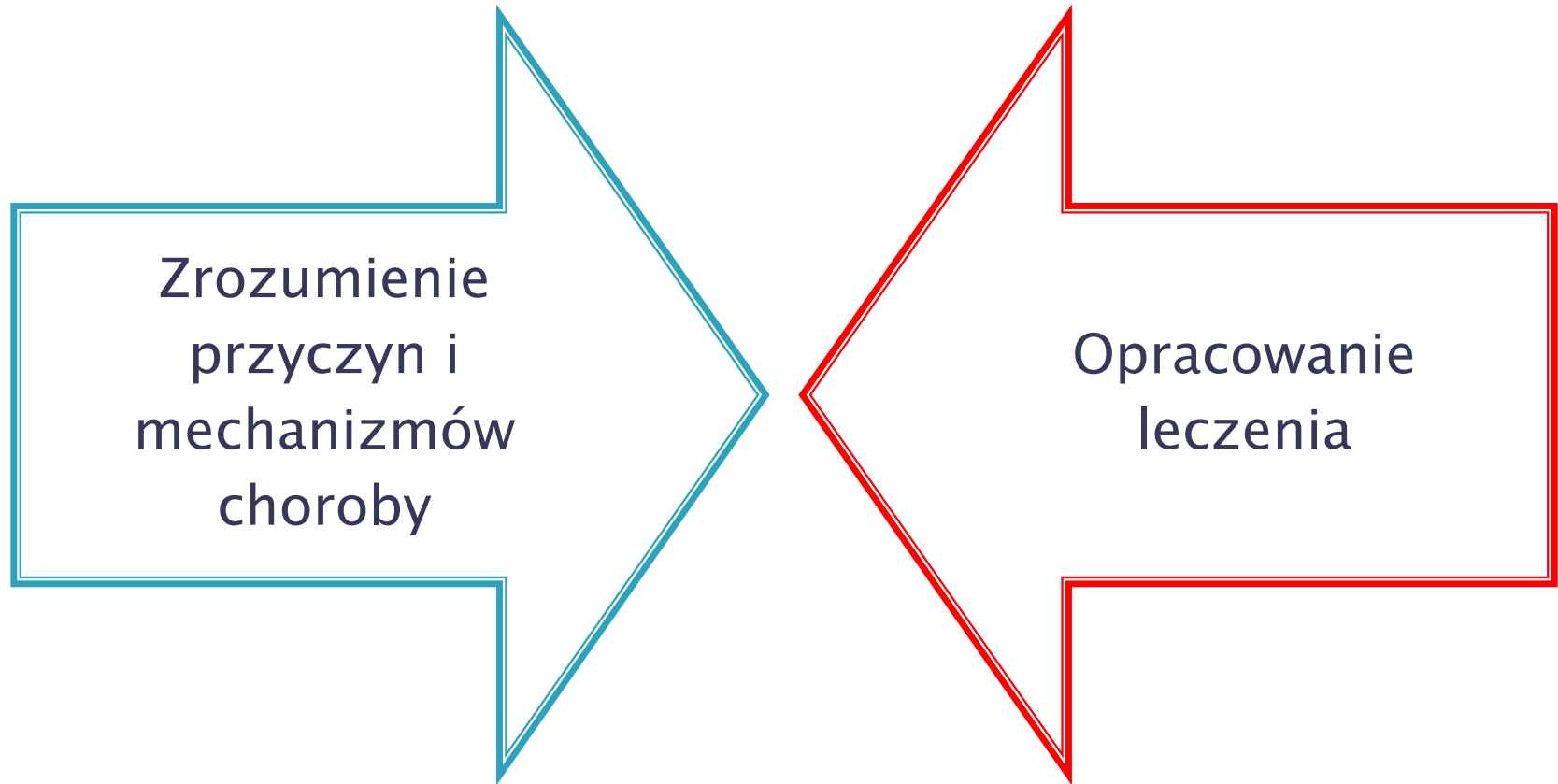
# Choroby rzadkie w świetle prawodawstwa Unii Europejskiej

- ▶ 29 kwietnia 1999 (nr 1295/1999/EC) wspólnotowy program działania w dziedzinie chorób rzadkich (1999–2003)
- ▶ Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z 16 grudnia 1999
  - *pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci*
- ▶ Zalecenie Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02)
  - Ustanowienie i realizację planów dotyczących rzadkich chorób
  - Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich
    - *trwałą realizację polityki zdrowotnej ukierunkowanej na potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi,*
    - *systemowe rozwiązania problemów zdrowotnych i socjalnych tej grupy chorych.*

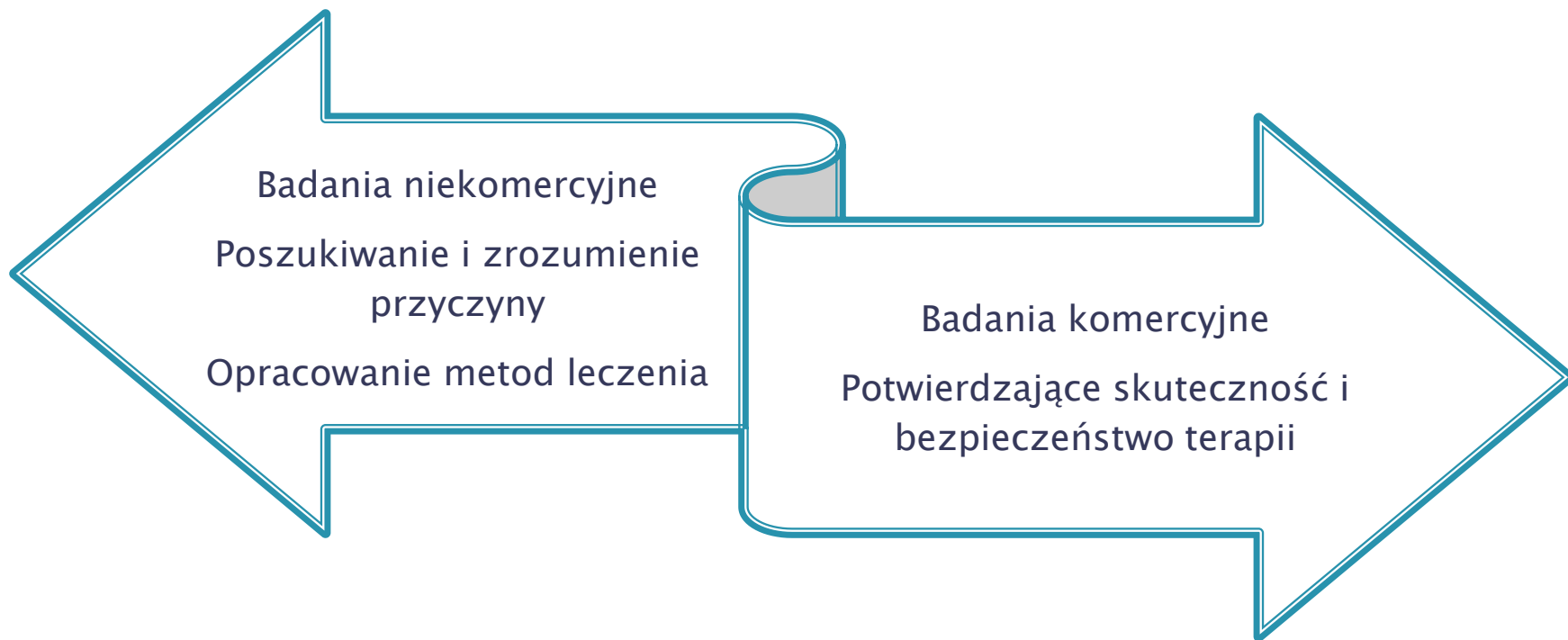
# Choroby rzadkie wyzwania



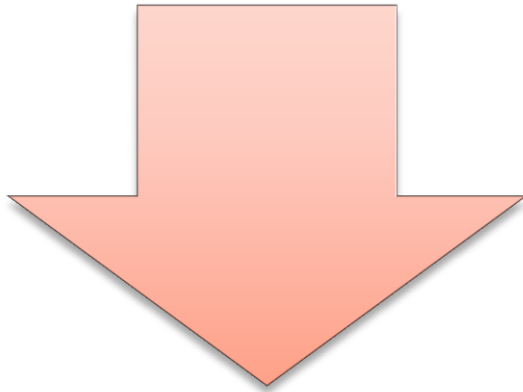
# Badania kliniczne w chorobach rzadkich



# Badania kliniczne w chorobach rzadkich



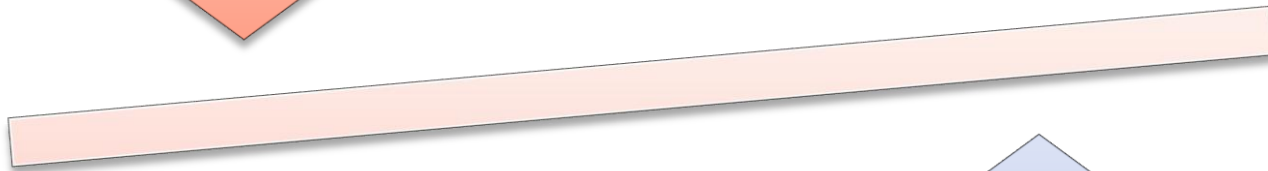
# Potwierdzenie skuteczności terapii



Dane potwierdzające skuteczność terapeutyczną leku oraz pozytywny i długotrwały wpływ na jakość życia pacjentów

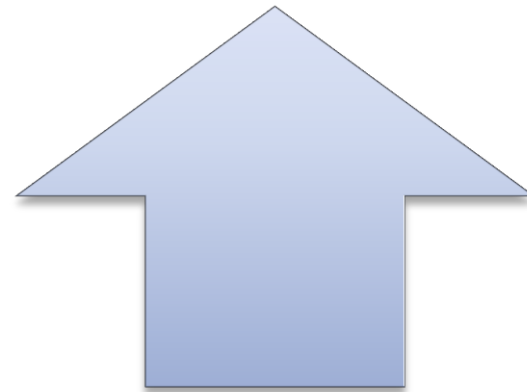
Wielośrodkowe badania

Nowoczesne metody biostatystyczne



Choroby rzadkie mają różny przebieg

Dane zebrane na grupie kilku lub kilkunastu pacjentów nie są wystarczające



# Rynek badań klinicznych w chorobach rzadkich

- ▶ Oraniczone zainteresowanie badaniami nad lekami w chorobach rzadkich
- ▶ Około 5% chorób jest w kręgu zainteresowań przemysłu farmaceutycznego
- ▶ Trudny procesu odkrywania leków
- ▶ Czasochłonność badań
- ▶ Wysokie koszty utrzymania leku na rynku (małe grupy odbiorców odkrytego farmaceutyku)

# Znaczenie badań klinicznych w chorobach rzadkich

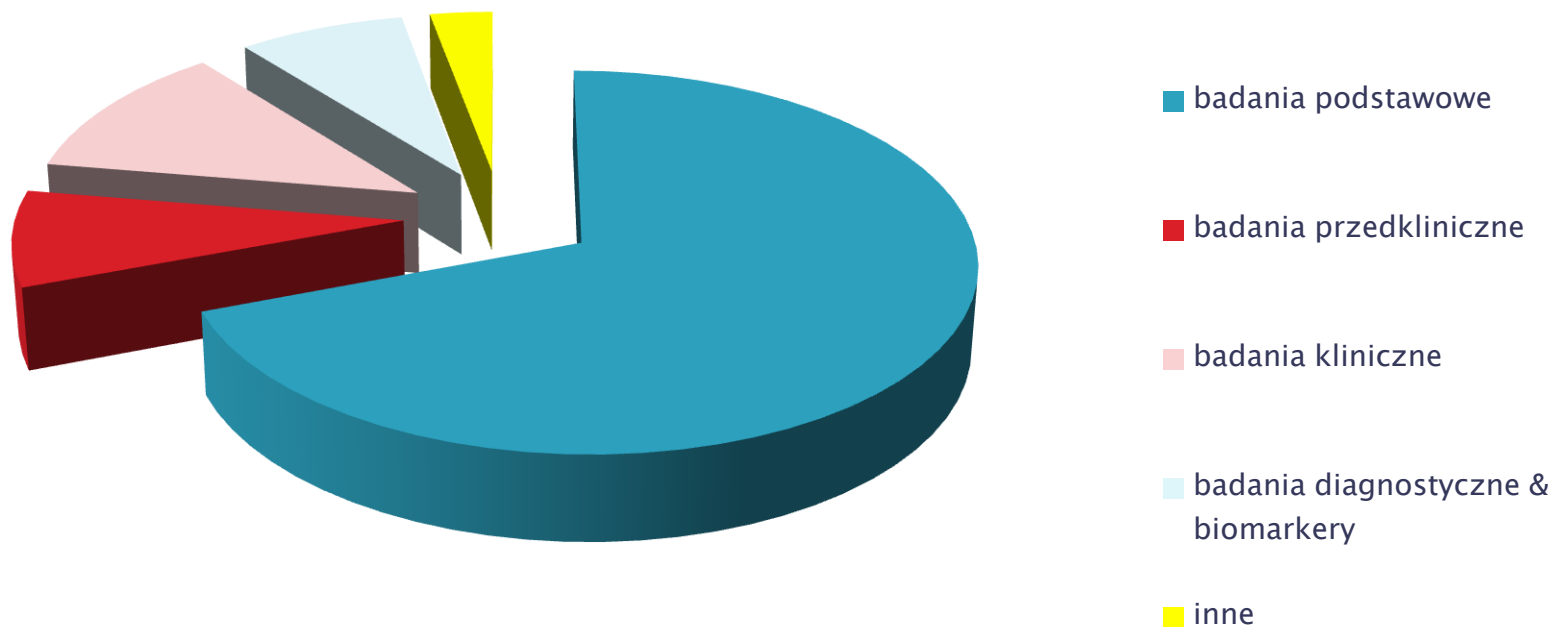
- ▶ Poznanie mechanizmów powstawania choroby i opracowanie skutecznego leczenia
  - Odwrócenie zmian chorobowych
  - Poprawa codziennego funkcjonowania pacjenta i ograniczenie niepełnosprawności
  - Wydłużenie życia
- ▶ Choroby rzadkie często są spowodowane zaburzeniem funkcjonowania jednego szlaku metabolicznego i mogą pomóc w opracowaniu metod leczenia innych chorób



# Drug Repositioning lub Drug Repurposing

- ▶ Alternatywna strategia
- ▶ Odkrywanie innego zastosowania już istniejącego na rynku leku
- ▶ Odnajdowanie powiązań pomiędzy istniejącym już na rynku lekiem, a chorobą rzadką poprzez badanie mechanizmów działania leków i porównywanie z mechanizmami uczestniczącymi w rozwoju chorób rzadkich

# Badania w chorobach rzadkich w UE



\* Orphanet Marzec 2013

# Specyfika badań w chorobach rzadkich

- ▶ 4 690 projektów w 2 177 jednostkach chorobowych jest prowadzone w 29 krajach\*
- ▶ 2055 badań klinicznych prowadzonych w 28 krajach w 560 jednostkach chorobowych\*

*\* Orphanet Marzec 2013*

# Wyzwania związane z prowadzeniem badań w chorobach rzadkich

- ▶ 7 lat wyłączności rynkowej dla leków sierocych w USA
- ▶ 10 lat JAP&EU (+2 lata jeśli dołączony jest Paediatric Investigation Plan)
- ▶ Wiele leków sierocych jest lekami biologicznymi i nie jest łatwo uzyskać produkt generyczny (biosimilar)
- ▶ EMA oczekuje się około 20–25 sierocych MMA w 2014
- ▶ \$85mld Rynek globalny leków sierocych w 2009, w 2014 szacuje się na \$112 mld

# Wyzwania związane z prowadzeniem badań w chorobach rzadkich

## Leki ze wskazaniem sierocym

- ▶ Jeśli choroba jest powszechna (np. objawia się > 200tys. os. w USA), lek może uzyskać wskazanie sieroce – “orphan subset”:
  - Niedrobnokomórkowy rak płuc
  - Wskazanie sieroce:  
Niedrobnokomórkowy rak płuc z mutacją EGFR
- ▶ Glivec posiada kilka wskazań sierocych (sprzedaż ok. 2,4mld w 2010)

# ClinicalTrialsRegister.eu

	All studies	+++ orphan IMP		Since 01-Jan-2013	+++ orphan IMP	
Rare disease	2616	1050		402		191
+Poland	121	61		39		22
++children	22	7		8		3

# ClinicalTrial.gov

	all studies	+open status	in Poland	since 01-Jan-2013
Rare diseases	1658	519	3	296
+Pharm. Industry	265	73	2	39
+Nat. Institution	525	139	0	31
+Oth. non-Industry	800	307	1	211

# Rozwój leku sierocego

1. Struktura i planowanie badania
2. Strategie rekrutacyjne pacjentów
3. Wyzwania regulacyjne
4. Inne wyzwania
5. Badania w populacji pediatrycznej
6. Badania obserwacyjne

# Rozwój leku sierocego

## Struktura i planowanie badania:

- ▶ Brak standardowych schematów badań
  - Przegląd literaturowy
  - Wykonanie badania obserwacyjnego w celu zrozumienia procesu choroby
  - Kryteria oceny skuteczności tj. biomarkery
  - Dostępność metod diagnostycznych
  - Brak zwalidowanych punktów końcowych
  - Czas trwania badania
  - Czy jest dostępne leczenie, placebo?
  - Identyfikacja ośrodków (często nie mają dużego doświadczenia klinicznego), ośrodki zastępcze
  - Bardzo dokładny proces feasibility (prescreening logs)



# Rozwój leku sierocego

## Wyzwania rekrutacyjne:

- ▶ *Mała liczba pacjentów w danej chorobie*
- ▶ *Niska świadomość o chorobie w ogólnej populacji*
- ▶ *Badania kompetycyjne*
- ▶ **Współpraca z stowarzyszeniami pacjentów: Orpha.net; portale specyficzne dla danej choroby**
- ▶ **Dla chorób ultra-rzadkich sponsor może dotrzeć do pacjentów ,bezpośrednio’, przekazywanie pacjentów**
- ▶ **Ogłoszenia internetowe/prasowe – ogłoszenia celowane**

# Rozwój leku sierocego

## Wyzwania regulacyjne:

- ▶ Ustalenie jaka teza/dowód są wystarczające dla zgody EMA/FDA
- ▶ Leki mogą być zakwalifikowane do szybkiej ścieżki oceny
- ▶ Bezpłatne lub niskie koszty „scientific advice” od EMA/FDA
- ▶ Współpraca z stowarzyszeniami branżowymi, centrami akademickimi i organizacjami pacjentów
- ▶ Mogą uzyskać rejestrację na wyjątkowych warunkach

# Rozwój leku sierocego

## Inne wyzwania:

- ▶ Motywacja ośrodków, edukacja np. ośrodek włącza tylko jednego pacjenta w ciągu roku
- ▶ Stabilny zespół badania (ośrodek/CRO)
- ▶ Założenia budżetowe, bardzo trudno jest to zaplanować koszty
  - okres rekrutacji,
  - czas trwania badania,
  - ilość ośrodków,
  - dodawanie/zamykanie nowych ośrodków w trakcie badania,
  - częste/możliwe amendmenty,
  - personel/CRA do obsługi badania
- ▶ „Compassionate use” ...

# Rozwój leku sierocego

## Inne wyzwania:

- ▶ Problemy logistyczne np. analizy laboratoryjne, dostarczanie leku i/lub przygotowywanie, pobieranie krwi (dzieci)
- ▶ Papierowy czy elektroniczny CRF?
- ▶ Większość chorób dotyczy dzieci, gdzie mamy dodatkowe kwestie etyczne, Paediatric Investigational Plan etc.
- ▶ Zwrot kosztów podróży pacjentów/rodzin – noclegi, przeloty samolotem (czasem za granicę)

# Populacja pediatriaiczna

## Grupy wiekowe wg. ICH E11:

- ▶ Preterm new born infants
- ▶ Term new born infants (0 do 27 dni)
- ▶ Infants and toddlers (28 dni to 23 mieř.)
- ▶ Children (2 to 11 lat)
- ▶ Adolescents (12 do 15–18 lat)

# Populacja pediatriaiczna

## Wyrażenie świadomej zgody przez pacjentów:

- ▶ Wiek jest zależny od kraju:
  - 13: SPA – 14: AUS, BOS, BUL, CRO, EST, GER, HUN, ITA, LIT, SER
  - 15: CZ-R, DEN, FRA, ICE, ROM, SLO, SWD
  - 16: AND, BLA, BEL, UK, FIN, LAT, LUX, NTH, NOR, POR, POL, RUS, SCO, SWT, UKR, WAL
  - 17: CYP, GRE, IRE – 18: MAL, TUR

# Populacja pediatriaiczna

## Wyrażenie świadomej zgody przez pacjentów

- ▶ Formularz akceptacyjny (Assent) dla różnych grup wiekowych: np. 8–12, 13–15, 16–17
- ▶ W Polsce dwoje rodziców musi podpisać ICF

POL	BUL	CZE	FRA	GER	ITA	ROM	UKR	ESP	HUN	UK	RUS
2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1

# Badania Obserwacyjne

## Trendy :

- ▶ Wzrost obserwacyjnych badań klinicznych:
  - Post Authorization Safety Studies (PASS) – rzadkie AE pojawią się dopiero w większej populacji
  - Interwencyjne i nieinterwencyjne badania
  - Przeglądanie retrospektywne danych medycznych
  - Poszukiwanie biomarkerów



# Badania Chorób Rzadkich w Polsce

- ▶ Duża populacja (6 kraj w EU)
- ▶ Niski dostęp do nowoczesnych terapii, często będący jedyną szansą na leczenie
- ▶ Pacjenci są zgrupowani przy centrach akademickich/institucjach
- ▶ Doświadczony Personel Medyczny
- ▶ *Kontrakty*
- ▶ *Brak preferencyjnych regulacji ws. badań niekomercyjnych*
- ▶ *Przekazywanie z wiekiem dzieci do „dorosłych placówek”*

# Badania Chorób Rzadkich w Polsce

Dziękujemy...

