

Vizija / Vision

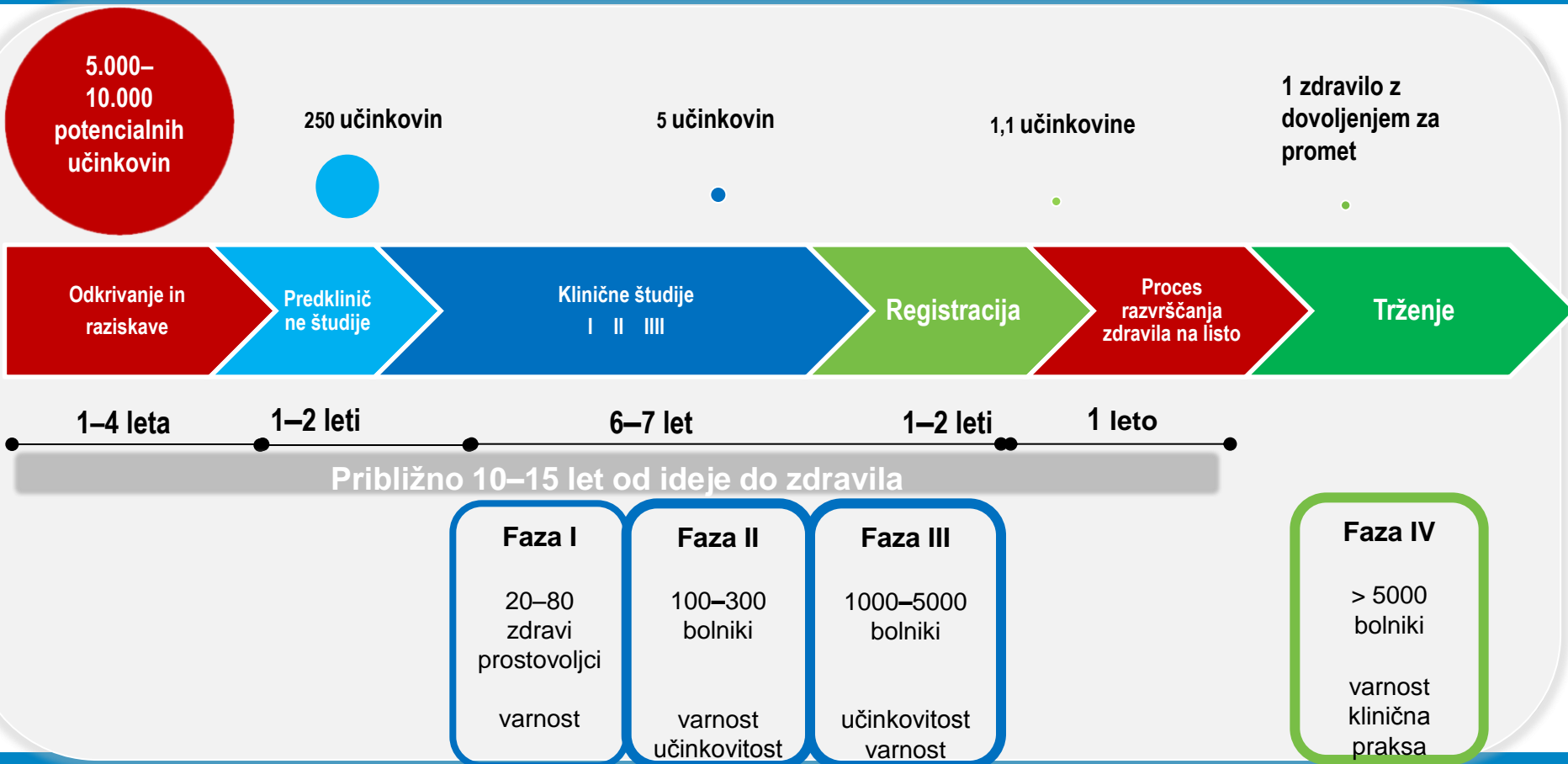


Vrednote / Values

Inovativnost	Osredotočenost na bolnika	Preglednost	Trajnost	Partnerstvo
<i>Innovation</i>	<i>Patient focus</i>	<i>Transparency</i>	<i>Sustainability</i>	<i>Partnership</i>

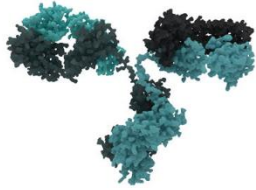
●●●) FORUM OF INTERNATIONAL
●))) RESEARCH & DEVELOPMENT
●●●))) PHARMACEUTICAL COMPANIES, EIG

Razvoj in vstop inovativnega zdravila na trg



Razvoj generičnega in podobno biološkega zdravila

Podobno
biološko
zdravilo



Odkrivanje in
raziskave

Predklinične
študije

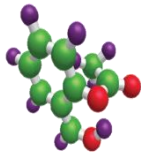
Klinične študije
I II III

Registracija

Proces
razvrščanja
zdravila na
listo

Trženje

Generično
zdravilo



Bioekvivalenčne
študije

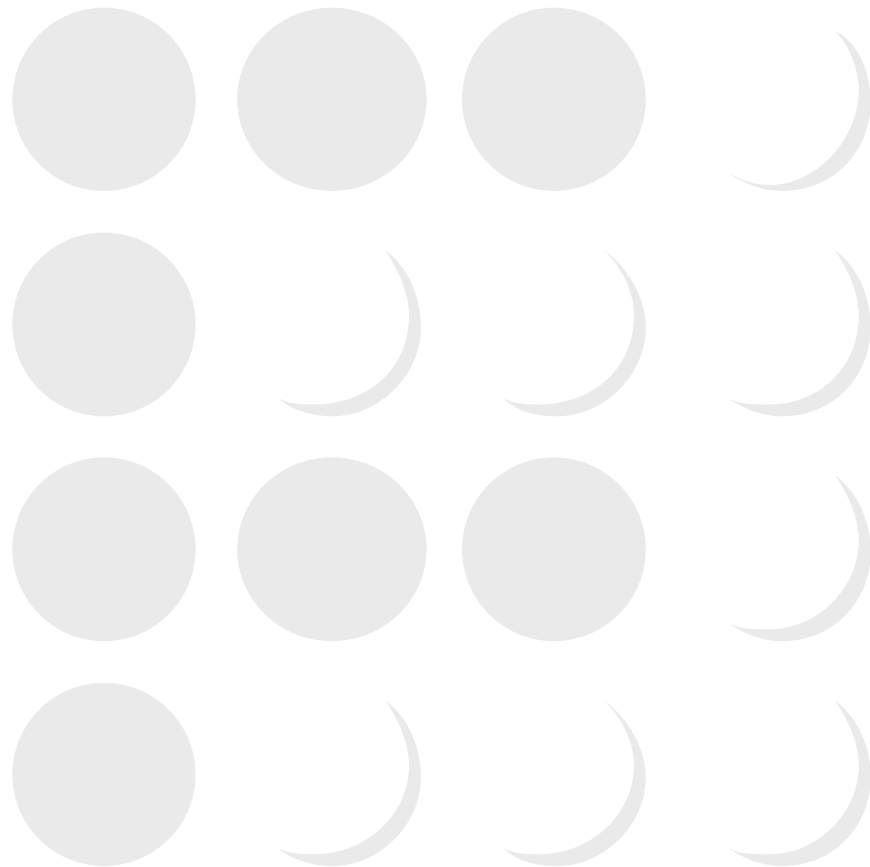
Regist
racija

Trženje

Pot zdravila do pridobitve dovoljenja za promet

Zdravila na trgu:

- Dokazana varnost, kakovost, učinkovitost
- Dovoljenje za promet



Temelj za nadaljnji razvoj inovativnih zdravil – ustrezen sistem varovanja intelektualne lastnine

- Sistem varovanja intelektualne lastnine in patentna zaščita sta namenjena temu, da se inovatorjem povrne njihova investicija in v zakonodaji dodeli pravično povračilo za razvoj, ki je časovno omejeno.
- Od več kot 16.000 kemičnih entitet, ki so trenutno v razvoju, se jih več kot 80% osredotoča na degenerativne bolezni, raka in druge nenalezljive bolezni ter zlasti tista terapevtska področja, kjer bolniki še pogrešajo učinkovite farmakološke rešitve.

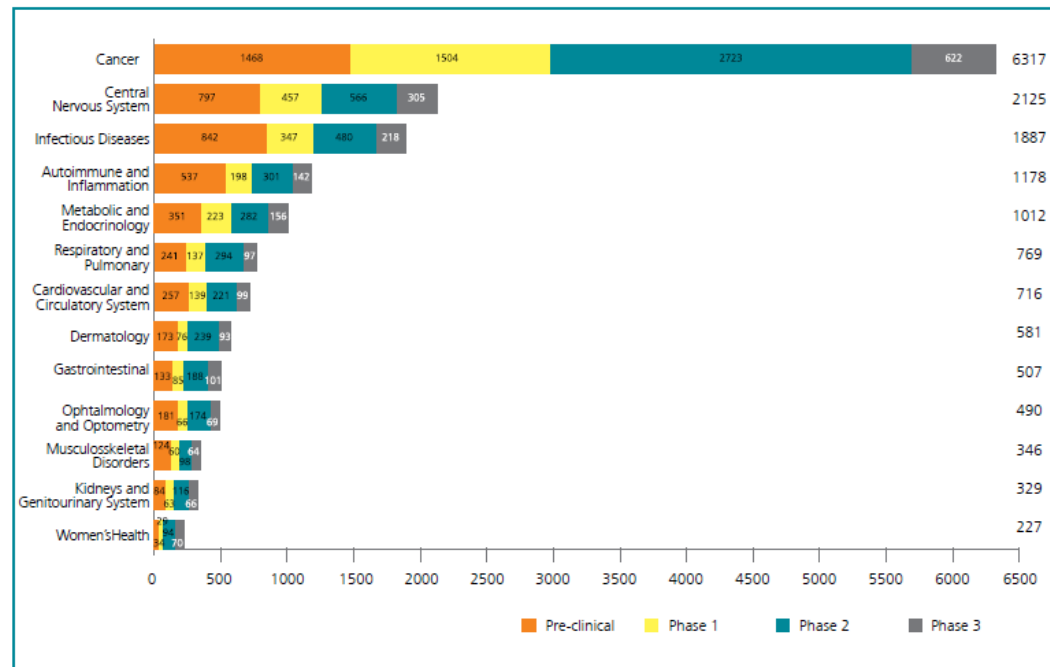


Figure 11: Registered Pipeline Compounds end of year 2011¹⁰

Pot zdravila do pridobitve dovoljenja za promet

Polona Župec Jereb, vodja regulatornega oddelka, MSD

- Dovoljenje za promet z zdravilom



Dovoljenje za promet

Organ pristojen za registracijo zdravil

- Slovenija: JAZMP (Javna Agencija za zdravila in medicinske pripomočke)
- EU/EEA: EMA (European Agency for Medicinal Products)



Zakonodaja

Upoštevati je potrebno nacionalno zakonodajo ter direktive in uredbe EU:

- **Zakon o zdravilih**
- **Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom**
- **Uredba Komisije (ES) št. 726/2004** z dne 31. marca 2004 o postopkih za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila; zadnjič spremenjeno z **Uredbo (EU) št. 1027/2012** z dne 25. oktobra 2012 o spremembi Uredbe (ES) št. 726/2004, kar zadeva farmakovigilanco
- **Direktiva 2001/83/ES** z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini; zadnjič spremenjena z **Direktivo 2012/26/EU** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 25. oktobra 2012 o spremembi Direktive 2001/83/ES, kar zadeva farmakovigilanco
- **Uredba Komisije (ES) št. 1234/2008** z dne 24. novembra 2009 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini; zadnjič spremenjena z **Uredbo Komisije (ES) št. 712/2012** z dne 3. avgusta 2012



Registracijska dokumentacija

- **Administrativni sklop**
 - podatki o izdelovalcih, dovoljenja, certifikati, navodilo za uporabo, povzetek glavnih značilnosti zdravila, izgled embalaže
- **Kakovostni sklop**
 - informacije o lastnostih, postopkih izdelave in preverjanja za zdravilo in zdravilno učinkovino, pomožne snovi in embalažo
- **Varnostni sklop**
 - informacije o škodljivih učinkih zdravila na plod, o izločanju v materino mleko, o pospeševanju razvoja rakavih celic in o strupenih učinkih dolgotrajnega jemanja ali jemanja prevelikih odmerkov zdravila
- **Klinični sklop**
 - informacije o učinkovitosti zdravila, neželenih učinkih, kdaj se tega zdravila ne sme jemati, tveganje ob jemanju drugih zdravil ali ob prevelikem odmerku, posebna opozorila (npr. glede jemanja zdravil in vožnje avtomobila)



Postopek pridobitve dovoljenja za promet

- Vloga za pridobitev dovoljenja za promet pri pristojnem organu
- Pregled dokumentacije s strani ustreznih strokovnjakov
- Inšpekcije
- Izdaja / zavrnitev dovoljenja za promet na podlagi ocene varnosti, kakovosti in učinkovitosti ter razmerja med koristjo in tveganjem



Dovoljenje za promet

- **Odločba s prilogami:**
 - Povzetek glavnih značilnosti zdravila
 - Besedilo ovojnine (embalaže)
 - Navodilo za uporabo
- **Veljavnost 5 let**
- **Pogojno dovoljenje za promet**
 - Na podlagi manj popolnih podatkov
 - Zdravila za zdravljenje, preprečevanje ali diagnozo hudo izčrpljajočih ali smrtno nevarnih bolezni



Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Summary of Product Characteristics (SmPC)

Namenjen strokovni javnosti. Vsebina in format natančno predpisana. Uporaba zdravila le v skladu z njim (drugače **off-label use**).

- **Ime zdravila**
- **Kakovostna in količinska sestava**
- **Farmacevtska oblika**
- **Klinični podatki**
 - indikacije, odmerjanje in način uporabe, kontraindikacije, previdnostni ukrepi in opozorila, medsebojno delovanje z drugimi zdravili, uporaba med nosečnostjo in dojenjem, neželeni učinki, preveliko odmerjanje
- **Farmakološke lastnosti**
 - farmakodinamika, farmakokinetika, predklinični podatki
- **Farmacevtski podatki**
 - pomožne snovi, rok uporabnosti, shranjevanje, številka dovoljenja za promet, imetnik dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo in ovojnina

- Namenjeno bolniku
- Razumljivo bolniku (preverjanje berljivosti)
- Vsebina in format natančno predpisana (Pravilnik o označevanju zdravil)



Postopki pridobitve dovoljenja za promet

- Centraliziran postopek
- Postopek z medsebojnim priznavanjem
- Decentraliziran postopek
- Nacionalni postopek



Centraliziran postopek

- EMA (EU/EEA) – Evropska agencija za zdravila
- CHMP – Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (iz Slovenije prof. Stanislav Primožič, namestnica Nevenka Tršinar)
- Zdravila, ki vsebujejo novo zdravilno učinkovino in za zdravljenje določenih bolezni, zdravila sirote, biološka zdravila, bistvene inovacije, generična zdravila
- Približno 1 leto
- Lokalno samo prevodi informacij o zdravilu (kratki časovni roki)

Postopek z medsebojnim priznavanjem

- Mutual recognition procedure
- dovoljenje za promet v več kot eni državi
- 1 država članica nastopa kot referenčna država članica (RMS)
- RMS pripravi poročilo o oceni (Assessment Report)
- ostale države v 90 dnehodobrijo
- nacionalna faza (izdaja odločbe) 30 dni



Decentraliziran postopek

- Dovoljenje za promet v več kot 1 državi članici (zdravilo še nima dovoljenja za promet v nobeni državi)
- 1 država članica je RMS
- Postopek traja približno 1 leto (RMS: 120 dni, države članice: 90 dni, nacionalna faza: 30 dni)

Nacionalni postopek

- Vloga na JAZMP
- 60 dni za odločitev glede popolnosti vloge
- Agencija preveri izpolnjevanje načel smernic dobrih praks pri osebah iz tretjih držav
- Komisija za zdravila pripravi mnenje o kakovosti, varnosti, učinkovitosti in razmerju med koristjo in tveganjem
- Dovoljenje za promet se izda v 210 dneh za obdobje 5 let

Vzdrževanje dovoljenja za promet

- Podaljšanje dovoljenja za promet
- Spremembe dovoljenja za promet



Razlike med inovativno in generično industrijo

- zahteve za kakovost podatkov in dokumentacije na enako visoki ravni
- za generična zdravila občutno manjši klinični in predklinični del – sklic na referenčno zdravilo
- za kakovostni sklop enake zahteve
- za generično zdravilo, ki se sklicuje na referenčno zdravilo, potrebna bioekvivalenčna študija (raziskava, v kateri z merjenjem koncentracij učinkovine v krvi pri zdravih prostovoljcih primerjajo farmakokinetične parametre generičnega in originalnega zdravila; možna 20 – 25 % odstopanja)

Razlike med biološkimi in podobnimi biološkimi zdravili

- zahteve za kakovost podatkov in dokumentacije na enako visoki ravni
- za podobna biološka zdravila manjši klinični in predklinični del (a več kot pri generičnih zdravilih), možna ekstrapolacija indikacij
- za kakovostni sklop enake zahteve
- dokazana podobnost in učinkovitost ter varnost (vendar ne nujno za vse indikacije) – analitika, klinične študije, študije na živalih (vendar v manjšem obsegu kot pri referenčnem zdravilu)

Informacije o dovoljenjih za promet z zdravilom

- CP: European Commission – Community Register*

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm

– Poleg SmPC-jev in Navodil za uporabo tudi EPAR (European Public Assessment Report)

- NP / MRP /DCP: Centralna baza zdravil (CBZ)

[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)

* informacije v jezikih vseh držav članic EU

Statistika centraliziranih postopkov

	2011		2012		2013		2014 [†]	
	Finalised	Started	Finalised	Started	Finalised	Started	Finalised	Started
Non-orphan medicinal products								
New products	46	37	44	35	48	46	12	12
Advanced-therapy medicinal products	1	0	1	0	0	2	0	0
Advanced-therapy Art. 29 transition products	1	0	2	0	N/A	0	N/A	0
Paediatric-use (PUMA) products	1	1	0	0	1	0	0	1
Well-established use, abridged, hybrid and non-prescription switch products	8	8	5	6	6	4	5	5
Generic products	25	34	16	13	5	16	1	3
Similar biological products	3	0	8	0	1	4	0	1
Sub-total product applications	85	80	76	54	61	72	18	22
Orphan medicinal products								
New products	19	11	16	14	16	14	1	8
Advanced-therapy medicinal products	0	0	2	0	2	0	1	0
Total product applications	104	91	92	68	77	86	20	30

Statistika centraliziranih postopkov

	2011		2012		2013		2014 [†]	
Type IA variations	2,875	2,847	2,889	2,798	2,922	2,886	944	929
Type IB variations	1,260	1,193	1,468	1,416	1,958	1,597	622	671
Type II variations	873	918	1,012	906	961	946	415	354
Extensions of marketing authorisation	31	24	16	17	16	18	5	3
Grouped applications*	61%	61%	63%	61%	61%	61%	58%	56%
Multi-product Type IA groups	99	101	111	108	119	118	36	34
Worksharing variation applications	112	115	120	123	123	112	64	51
Annual reassessments	18	16	16	14	18	16	2	9
Renewals**	67	62	76	77	98	77	56	48

Tjaša Burnik, Market Access/Policy Manager, MSD

- Patentna zaščita



Intelektualna lastnina se sklicuje na zakonske pravice



Zaščita intelektualne lastnine je rezultat vladne politike:

- Zaščititi in spodbuditi inovatorje, da razvijajo nove produkte in vlagatelje, da financirajo inovativna prizadevanja
- Zagotoviti hitro razširjanje novega znanja in s tem zagotoviti stalen pretok
- Zagotoviti čimvečji dostop do javne rabe inovacij (po poteku obdobja ekskluzivnosti)

Intelektualna lastnina je lahko v obliki:

- **avtorskih pravic, patentov, blagovnih znamk, zaščite podatkov (“Data Exclusivity”) in poslovnih skrivnosti**

Ustvarjanje le teh zahteva intelektualna vlaganja, znanje, kreativnost in denar

Zaščita intelektualne lastnine in pravic je ključnega pomena za inovacije v farmacevtski industriji

Značilno za inovativne farmacevtske izdelke so:

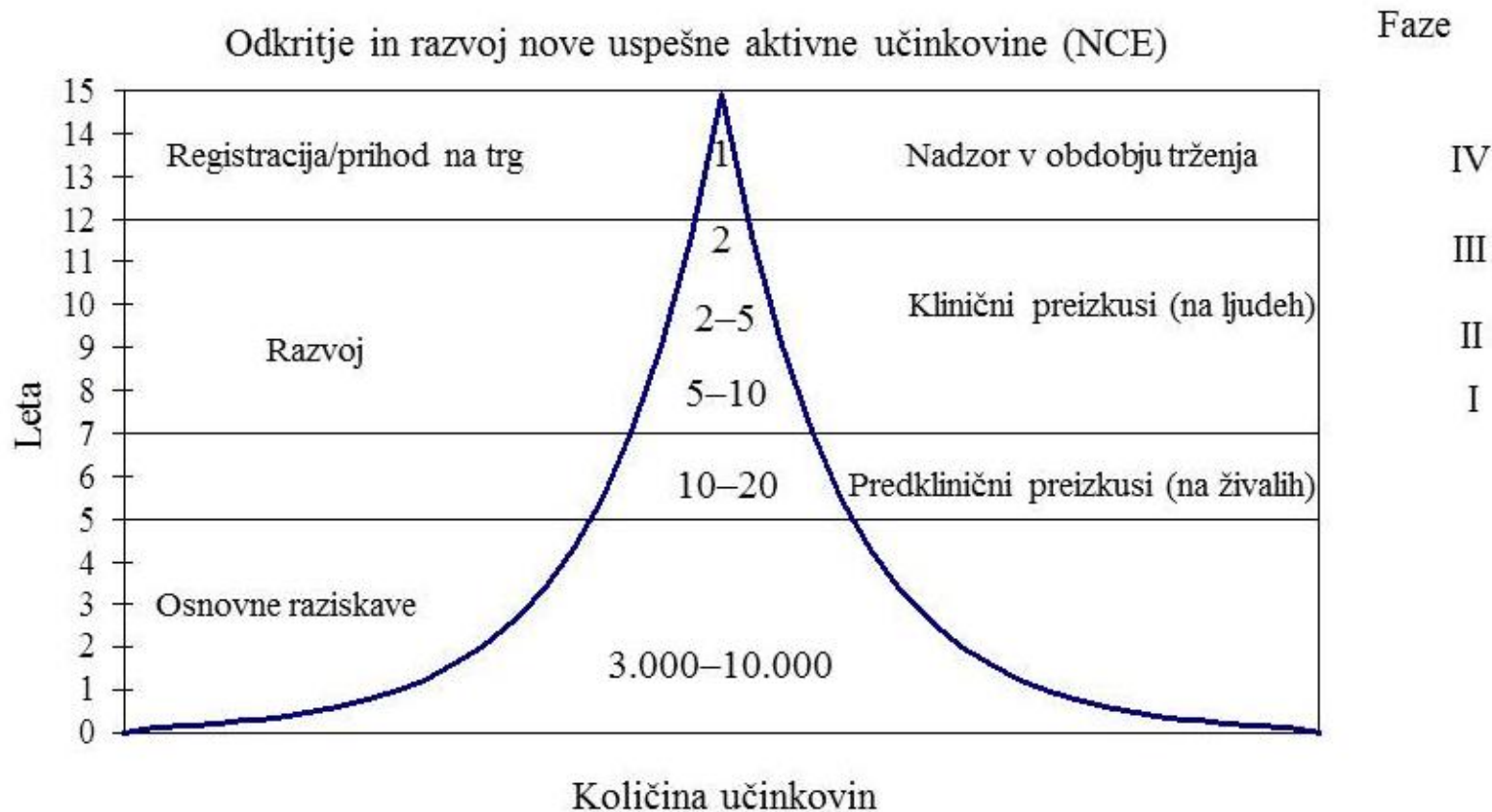
- Visoki stroški raziskav in razvoja
 - 1,5 milijarde USD je ocena skupnih stroškov uvedbe novega zdravila na trg v letu 2012 ¹
 - V Evropi je farmacevtska industrija leta 2012 v raziskave in razvoj vložila 30 milijard EUR²
- Dolgotrajen razvojni proces
- Zelo visoko tveganje za neuspeh



Samo dober sistem zaščite intelektualne lastnine zagotavlja spodbudo za razvoj novih zdravil

1. J. Mestre-Ferrandiz, J. Sussex in A. Towse, The R&D cost of a new medicine, Office of Health Economics, December 2012 (Hansen, 1979; Wiggins, 1987; DiMasi et al, 1991; OTA, 1993; DiMasi et al, 2003; Mestre-Ferrandiz et al, 2012).
2. <http://www.efpia.eu/>

Faze procesa raziskav in razvoja NCE

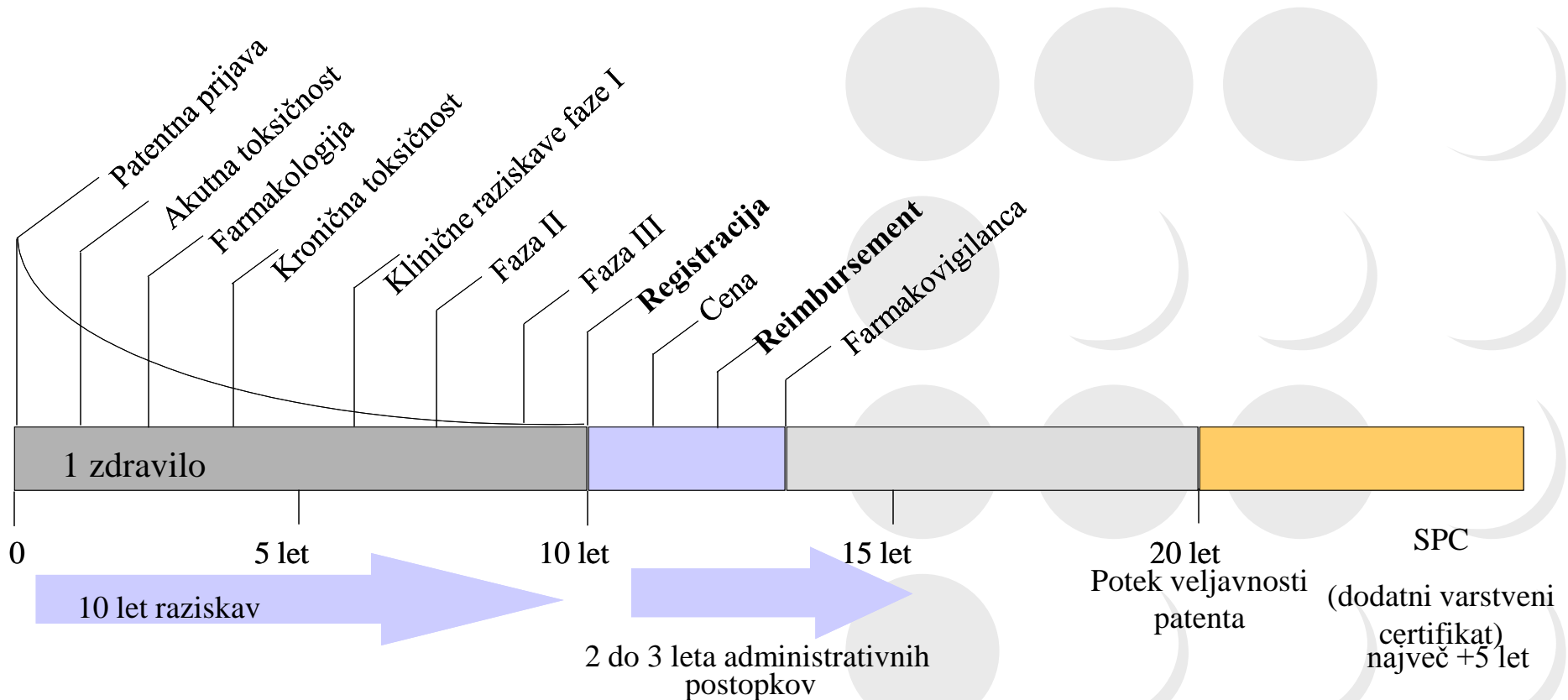


Patentno pravno varstvo v farmacevtski industriji

Patenti so za farmacevtsko industrijo **najpomembnejši predmet pravnega varstva intelektualne lastnine.**

- Patent je sporazum med imetnikom patenta in vlado, s katerim se imetnik patenta v zameno za podeljeno pravico zaveže, razkriti in dovoliti javno objavo raziskav in razvoja nove aktivne učinkovine, za katero je bil podeljen patent.
- Patentni urad s tem priznava imetniku patenta **izključno pravico** do prodaje in trženja patentno-pravnega varovanega zdravila na trgu **za določeno število let.**
- **Bistvo podeljenega patenta** je, da zakonsko prepoveduje ostalim farmacevtskim proizvajalcem, da bi prodajali in tržili zdravilo, ki vsebuje isto novo aktivno učinkovino **pred iztekom osnovnega patenta** originalnega zdravila.

Pot nove učinkovine od odkritja do bolnika



Vrste patentov v farmacevtski industriji

Farmacevtska podjetja s patentom najpogosteje zavarujejo:

1. Aktivno učinkovino s **produktnim patentom**, ta pravno varuje proizvod = **ново aktivno učinkovino** oz. zdravilo.
2. Kemijsko pot njene sinteze s **procesnim patentom**, ta varuje metodo, po kateri je proizvajalec razvil svoj proizvod in je sorazmerno šibko pravno varstvo proizvoda.
3. Kompozicijo s **kompozicijskim patentom**, ta je najširše uporabljen patent v industriji in omogoča pravno varstvo **velikega števila možnih oblik oziroma kompozicij** ene aktivne učinkovine.

Poleg teh poznamo še:

- **indikacijski patent** (patent za natančno določen namen zdravljenja)
- **izumerni patent** (novo zdravilo ima več izomerov oz. molekul, ki jih proizvajalec lahko patentira)
- **formulacijski patent** (s spremembo formulacije zdravila se lahko podaljša življenjska doba)

Patentne zakonodaje

Patentna zakonodaja na področju farmacevtskih izdelkov se v različnih državah med seboj razlikuje, vendar **pri članicah WTO-ja** izhaja iz Sporazuma o trgovskih vidikih pravic intelektualne lastnine oziroma **TRIPS-a**.

- do leta 1993 je v Sloveniji veljal jugoslovanski zakon o intelektualni lastnini, ki je dovoljeval **samo procesni patent**
- leta 1992 je bil pripravljen prvi slovenski zakon o intelektualni lastnini, dopolnjen leta 2001
 - čl. 135 pa je omogočal prehodno obdobje v katerem “uporaba snovi kot zdravila za ljudi in živali ne pomeni kršitve patenta za izum te snovi, če je patenta prijava za ta izum vložena do vključno 31.12.1992”
- TRIPS omogoča državam WTO vzpostaviti ravnotežje med spodbujanjem razvoja novih zdravil in njihovo dostopnostjo. V izrednih primerih, če je močno ogroženo javno zdravje, daje državam pravico, da lahko dovolijo proizvodnjo generičnega izdelka še pred iztekom patenta originalnega zdravila.

Patentne zakonodaje in stroški

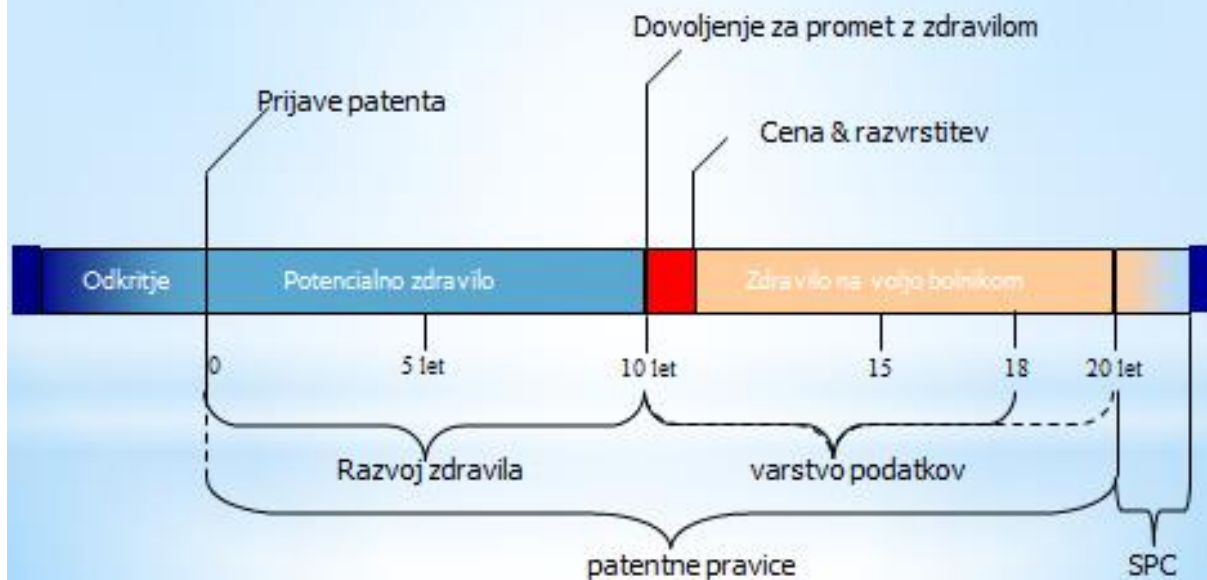
Načinov pridobivanja patentov je več:

- na podlagi **nacionalne patentne prijave**
- na podlagi vložene patentne prijave na regionalni patentni urad (**Evropski patentni urad** podeli Evropski patent; velja za podpisnice Evropske patente konvencije)
- Pridobitev evropskega patenta stane v povprečju 35.000 EUR, za farmacevtske izdelke pa 50.000 EUR. Dodatni stroški so še s potrditvijo veljavnosti patenta v posameznih državah
- Na svetovni ravni pa so stroški v poprečju 2x višji

Varstvo regulatornih podatkov (Data Exclusivity)

- “Data exclusivity” je zaščita dokumentacije za registracijo zdravila (ne pa same patentirane spojine). Je neodvisen element intelektualne lastnine, ki pokriva farmakološke in toksikološke podatke inovativnega zdravila, ki so sestavni del dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet (TRIPS 39.9)
- Podatkovna zaščita velja od novembra 2005: 8 + 2 + 1 leto od dne pridobitve prvega dovoljenja za promet v EU (do leta 2006 je v Sloveniji veljala samo 6 let)
 - Po 8 letih lahko generična družba vloži vlogo za dovoljenje za promet, vendar se do izteka 10. leta ne sme tržiti
 - V posebnih primerih se lahko podaljša še za 1 leto
- Časovna doba varovanja intelektualne lastnine patenta in podatkovne zaščite ni povezana – zaščita regulatornih podatkov velja tudi kadar patentna zaščita ne obstaja

Časovnica varstva intelektualne lastnine



Pomen patentov za farmacevtsko industrijo

Inovativne farmacevtske družbe vložijo v razvoj novega zdravila veliko znanja, časa in denarja.

V primeru da patenta ne bi bilo, bi imelo to dve posledici, ki sta med seboj tesno povezani:

- na trgu bi se hitro pojavile kopije patentno-pravnega nezavarovanega izuma, do katerega bi prišli z nižjimi stroški, kar bi povzročilo nižjo ceno proizvodov in storitev, na katere se izum nanaša. Stroški vloženi v razvoj s tem ne bi bili povrnjeni.
- ta izguba bi imela nespodbudno podlago za nove izume, kar bi zavrlo tehnološki in s tem tudi gospodarski razvoj.

V roku enega leta po prenehanju veljavnosti pravnega varstva originalnega zdravila kar 80% prometa prevzamejo zdravila generičnih farmacevtskih proizvajalcev.