

21. Dickinson T, Malhi S, Painter S et al. Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2000;320:1406.
22. Møller AM, Villebro N, Pedersen T et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications. *Lancet* 2002;359:114-7.
23. Schlienger RG, Fischer LM, Jick H et al. Current use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute myocardial infarction. *Drug Saf* 2004; 27:1157-65.
24. Monster TBM, Johnsen SP, Olsen ML et al. Antidepressants and risk of first time hospitalization for myocardial infarction. *Am J med* 2004;117:732-7.
25. Meier CR, Schlienger RG, Jick H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:179-84.
26. Tata LJ, West J, Smith C et al. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. *Heart* 2005;91:465-71.
27. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:3123-9.
28. Hippisley-Cox J, Fielding K, Pringle M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men. *BMJ* 1998;316:1714-9.
29. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:4-11.
30. Van Melle JP, Buikema H, van den Berg MP et al. Sertraline causes strong coronary vasodilation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:441-7.
31. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
32. Lægemedelstyrelsen. www.laegemiddelstyrelsen.dk/marts 2005.

Orphan drugs – lægemidler til patienter med sjældne sygdomme

Læge Desirée Thielke, læge Jacob Pontoppidan Thyssen & læge Bo Jesper Hansen

Lægehuset, Nivå, Amtssygehuset i Gentofte, Dermatologisk Afdeling, og Swedish Orphan International AB

Maroteaux-Lamys syndrom, Fabrys sygdom og Lennox-Gastauts syndrom er nogle af mere end 5.000 sjældne sygdomme og tilstande defineret som sygdomme med prævalens på færre end en ud af 2.000 mennesker [1]. Sjældne sygdomme er forbundet med væsentlige medicinske og menneskelige konsekvenser, idet en korrekt diagnose ofte stilles sent, og behandlerekspertisen er spredt. Internationalt anvendes betegnelsen *orphan drugs* (OD) for lægemidler til behandling af sjældne sygdomme. Lægemedelindustrien (LI) har traditionelt udviklet få OD, da udgifter til forskning og udvikling ofte ikke dækkes som følge af markedets begrænsede størrelse. Konsekvensen er langvarige udrednings- og behandlingsforløb samt øget morbiditet og mortalitet. For at tilbyde patienter med sjældne sygdomme adgang til kvalificeret diagnostik og behandling er det bl.a. afgørende, at LI får yderligere incitamenter til forskning, udvikling og markedsføring af egnede lægemidler [2].

I denne artikel beskrives kort grundlaget for og udformningen af de forskellige tiltag, der skal fremme udviklingen af OD. Desuden belyses foreløbige resultater af den øgede fokus på OD.

Baggrund

I 1983 vedtog man i USA en særlig lovgivning, The Orphan Drug Act (ODA), hvori den amerikanske stat valgte at støtte udviklingen af OD gennem særlige ordninger og tilskud [2]. En lignende europæisk forordning blev indført i EU i 2000 [3].

Godkendelsesproceduren for OD i Europa følger samme retningslinjer som for almindelige lægemidler dog med en række særlige lempelser. Den centrale europæiske myndighed under Det Europæiske Lægemedelagentur (EMA) tilbyder protokolassistance, og der er mulighed for nedsættelse af både ansøgningsafgift og den årlige afgift, der opkræves efter godkendelse og udstedelse af markedsføringstilladelse. Endvidere tilbydes producenterne mulighed for central godkendelse, hvilket indebærer, at registrerede produkter får udstedt markedsføringstilladelse til alle EU's 25 medlemslande. I forordningen findes desuden et påbud til de enkelte medlemslande om at støtte udviklingen og tilgængeligheden af OD vha. individuelle, lokalt udformede tiltag. I forordningen er LI's væsentligste incitament til udvikling af OD ti års markeds eksklusivitet på godkendte lægemidler. For at hindre misbrug af vedtægten er eksklusiviteten begrænset til substansen og den terapeutiske indikation, der ligger til grund for godkendelsen. Markeds eksklusiviteten kan brydes eller afkortes til fem år, såfremt indehaveren samtykker eller i øvrigt ikke er i stand til at producere tilstrækkelige mængder af lægemidlet. Derudover brydes eksklusiviteten, hvis andre ansøgere kan påvise, at deres lægemiddel er sikrere, mere effektivt eller på anden vis markant klinisk overlegent. Endelig kan eksklusivitetsperioden forkortes, såfremt det fastslås, at kriterierne for OD-status ikke længere er opfyldt, eller hvis et medlemsland kan påvise, at det økonomiske udbytte er tilstrækkelig højt til, at det ikke længere berettiger til eksklusivaftalen.

Alle ansøgninger behandles og vurderes af The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Såfremt kravene til OD-status er opfyldt, indstiller COMP til Europa-Kommissionen at præparatet tildeles OD-status, hvormed producenten får adgang til ovennævnte støttemuligheder. Modsat ODA, som er en lovgivning, er den europæiske model en forord-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ning. Som følge heraf er det ikke op til de enkelte lande at implementere ovennævnte punkter, idet de udspringer af en central beslutning, der skal følges.

Den danske lægemiddelstyrelse har foreløbig valgt at indføre reduktion ved ansøgning om produktgodkendelse og nedsættelse af den årlige produktafgift. Derudover videreføres informationer om forordningen til patientforeninger, lægemiddelfirmaer og forskningsorganisationer.

Produktkrav

Et lægemiddel kan udpeges som OD, hvis ansøgeren kan bevise, at det opfylder følgende kriterierne [3]: 1) at lægemidlet er beregnet til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af en livstruende eller kronisk invaliderende lidelse, der afficerer højst fem ud af 10.000 personer i EU på det tidspunkt, hvor ansøgningen fremsættes, eller 2) at lægemidlet er beregnet til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af en livstruende, alvorlig invaliderende lidelse hos personer i EU, og at det er usandsynligt, at markedsføring af lægemidlet i EU uden incitament vil give tilstrækkelig afkast til at gøre den nødvendige investering berettiget, og 3) at der ikke af den pågældende lidelse findes nogen tilfredsstillende metode til diagnosticering, forebyggelse eller behandling, som er blevet tilladt i EU, eller, såfremt en sådan metode findes, at lægemidlet vil være til væsentlig gavn for personer med denne lidelse. Såvel punkt et som punkt tre skal være opfyldt, alternativt punkt to og punkt tre. I EU er der foreløbig ikke godkendt OD i henhold til punkt to.

Amerikanske erfaringer

I USA har resultaterne af ODA været positive, før 1983 var ti OD markedsført til diagnostik og behandling. Efterfølgende er i alt 242 produkter blevet godkendt af Food and Drug Administration (FDA), hvilket har betydet behandlingstilbud til ca. 11 mio. mennesker [4]. I USA er andelen af unge, der dør af relativt sjældne sygdomme reduceret fra 22% til 16% i perioden 1979-1998, mens andelen, der dør som følge af almindelige sygdomme, kun er reduceret fra 13% til 11% [5]. Mortalitetens fald er netop sket inden for lidelser, hvor der er stor tilgængelighed og anvendelse af OD [5]. Det er ukendt for forfatterne, hvorvidt der er korrigeret for anvendelsen af prænatal diagnostik.

Europæiske resultater og erfaringer

Europea-Kommissionens vedtægt synes foreløbig at være succesfuld. COMP har pr. 1. februar 2005 modtaget 340 ansøgninger. I alt 254 produkter har fået OD-status, 20 produkter autorisation til markedsføring som OD og endnu 16 forventes godkendt i nærmeste fremtid [6, 7].

Konsekvenser for lægemiddelindustrien

For LI er forordningen fordelagtig med markedseksklusiviteten som tungestvejende årsag. En stor tilvækst er sket blandt

Patenter med sjældne sygdomme har historisk set haft få behandlingstilbud

For at øge udviklingen af lægemidler til sjældne sygdomme (*orphan drugs*) er etablering af særlige incitamenter for lægemiddelindustrien nødvendige

Siden 1983 har en særlig lov, The Orphan Drug Act, eksisteret i USA og resulteret i behandlingstilbud til over 11 mio. amerikanske patienter

I 2000 blev en tilsvarende forordning indført i EU

Den største forhindring for anvendelsen og udbredelsen af *orphan drugs* er prisen

Det er nødvendigt med flere tiltag og afgiftsnedsættelser, for at patienterne kan få adgang til diagnostik og behandling

mindre firmaer, da vedtægten har lettet markedsadgangen. 77% af de OD, der er udviklet i Europa, er således fremstillet af mindre bioteknologiske firmaer [8].

Konsekvenser for patienterne

De 5.000-8.000 sjældne sygdomme berører 24-36 mio. EU-borgere, svarende til 6-8% af befolkningen [1]. Forordningen er i patientforeninger blevet modtaget med forventninger om en ny og bedre medicinsk behandling og en forbedret livskvalitet. Der forventes større interesse for sjældne sygdomme og tilstande fra specielt sundhedssystemerne, etablering af internationale netværker og større gennemslagskraft for små patientforeninger. Patientforeningerne har haft stor indflydelse på etableringen af forordningen og har desuden arbejdet for en koordineret behandlingsindsats. Man har i Danmark oprettet ekspertcentre på Rigshospitalet og Skejby Sygehus. Tillige forventes det, at LI's engagement vil få en afsmittende effekt på landets læger og sygehuse via repræsentantmøder og kurser.

Barrierer

En betragtelig forhindring for forordningen er den årlige patientudgift på OD, som i gennemsnit ligger på 140.000-150.000 euro [8]. Prisen på OD i Danmark ligger højt med en ratio på 1,4-1,6 i forhold til EU-gennemsnittet [7]. Eksempelvis koster behandling med agalsidase beta til behandlingen af Fabrys sygdom 1-1½ mio. kr. årligt. For at vurdere prissætningen og tilgængeligheden af OD i Europa anmodede Europa-Kommissionen et uafhængigt bureau om at udføre en undersøgelse heraf [8]. Det konkluderedes, at tilgængeligheden af OD varierer betydeligt, og primært afhænger af det enkelte EU-lands sundhedssystem. Det koster LI det samme at udvikle et OD-produkt som at udvikle et konventionelt produkt, anslået til ca. 330 mio. euro [10]. Da udgifterne til udvikling af OD skal deles mellem en signifikant mindre patientpopulation, medfører det uundgåeligt højere udgifter pr. patient [8].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Medicinalindustrien fastsætter prisen for OD på samme måde som for andre lægemidler, nemlig ud fra forventede omkostninger og indtjeningskrav. Efterfølgende forhandles prisen ud fra det medicinske behov og patienternes forventede resurser og endelig reguleres prisen i forhold til landets regler mht. prisadministration og sygesikring [8]. Indtil videre har alle patienter, der er sat i behandling med OD fået medicinen udleveret gratis fra sygehusene.

Ved sammenligning af medicinudgifterne til lignende sjældne sygdomme som f.eks. hiv er de fortsat begrænsede [7]. Muligheden for at sænke prisen er lille, da den er en konsekvens af sygdommens sjældenhed. Såfremt prisen skal sænkes, kan det f.eks. ske via afgiftsned sættelser.

Det synes nødvendigt at anskue udgifterne i et større perspektiv. Patienter med sjældne sygdomme koster ofte samfundet store summer. Sen diagnosticering, dyre udredningsforløb, talrige patienthenvendelser, evt. behandlinger, udgifter til behandling af patienternes mulige følgesygdomme og handicap, tabt arbejdskraft for samfundet mv. giver samlet store omkostninger. Ved bl.a. at oprette centraliserede lægecentre, øge uddannelsen af familie og sundhedspersonale og påbegynde tidlig relevant medicinsk behandling kan man forestille sig, at der kan spares flere mia. kroner på europæisk plan.

Konklusion

Med OD-vedtægten er det første skridt taget til både bedre og ligeværdig behandling af patienter med sjældne sygdomme. Den synes at være succesfuld for både patienter og LI, men det er for tidligt at konkludere noget ud fra bare fire års resultater. De involverede parter foretager løbende evalueringer og stiller forslag til yderligere at optimere og udnytte forordningen. I en nylig publiceret rapport opstilles der ni forslag til optimering af det europæiske »OD-system« [7].

På det lægevidenskabelige område skal den medicinske ekspertise udvikles inden for sjældne sygdomme ved primært at øge og koordinere det europæiske samarbejde om uddannelse og kendskab til sjældne sygdomme, udvikle diagnostiske redskaber og programmer til diagnosticering af sjældne sygdomme, samt smidiggøre fremtidige kliniske forsøg. Da 70-80% af alle sjældne sygdomme har genetisk oprindelse med stor heterogenecitet i fænotype og kliniske symptomer, er det oplagt at forsøge at udnytte den større fælles genpulje [7].

Derudover skal LI's forståelse for og udnyttelse af forordningen og dens potentiale øges, og evt. eksisterende fejlfortolkninger og misforståelser skal udryddes.

Der ligger således fortsat et stort arbejde for at udbrede kendskabet til samt anvendelsen og tilgængeligheden af lægemidler til patienter med sjældne sygdomme.

Litteratur

1. http://www.eurordis.org/article.php?id_article=252 / juni 2005.
2. <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm/juni> 2005.
3. http://europa.eu.int/eur-lex/en/archive/2000/l_01820000122en.html/juni 2005.
4. Haffner ME. Treatments for inborn errors: incentives available to the clinician. *Mol Genet Metab* 2004;81(suppl 1):63-6.
5. Lichtenberg FR, Waldfoegel J. Does misery love company? Evidence from pharmaceutical markets before and after the Orphan Drug Act. NBER Working Paper No. 9750.2003
6. <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm/juni> 2005.
7. [http://www.ebe-biopharma.org/docs/pdf/Orphans Whitepaper.pdf/juni](http://www.ebe-biopharma.org/docs/pdf/Orphans%20Whitepaper.pdf/juni) 2005.
8. [http://pharmacos.eudra.org/F2/orphanmp/doc/pricestudy/Final final report part 1 web.pdf/juni](http://pharmacos.eudra.org/F2/orphanmp/doc/pricestudy/Final%20final%20report%20part%201%20web.pdf/juni) 2005.
9. http://www.mpa.se/observanda/obs04/O40610_orphandugs.shtml/juni 2005.
10. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003;22:151-85.