

Regulácia liekov v EÚ ako súčasť liekovej politiky

Základné princípy, liekové agentúry v EÚ a vo svete

JÁN MAZAG

Rezortné odborné vzdelávanie, MZ SR k predsedníctvu SR v Rade EÚ,
Bratislava, september 2015

- 1. Lieková politika ako súčasť poskytovania zdravotnej starostlivosti**
- 2. Regulácia – registrácia liekov v EÚ a SR, úlohy Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv**
- 3. Regulácia liekov – registrácia a stanovovanie úhrad pre lieky z verejného zdravotného poistenia**
- 4. Záver**

- 1. Lieková politika ako súčasť poskytovania zdravotnej starostlivosti**
- 2. Regulácia – registrácia liekov v EÚ a SR, úlohy Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv**
- 3. Regulácia liekov – registrácia a stanovovanie úhrad pre lieky z verejného zdravotného poistenia**
- 4. Záver**

Lieková politika (LP):

súbor opatrení, zákony, nariadenia, smernice, vyhlášky a samotná činnosť, ktorých obsah sa týka problematiky výroby, distribúcie, predpisovania a dispenzácie liekov pre liečbu pacientov .

Cieľ LP:

- a. lieky musia spĺňať prísne kritériá na preukázanie účinnosti a bezpečnosti
- b. zaobchádzať s liekmi na adekvátnej lekárenskej a farmaceutickej úrovni
- c. dodržiavať zásady a požiadavky na užívanie liekov, aby sa skvalitnilo poskytovanie zdravotnej starostlivosti

Zložky liekovej politiky

- 1) Lieková legislatíva
- 2) Registrácia liekov
- 3) Kategorizácia liekov
- 4) Racionálna farmakoterapia

- 5) Domáci farmaceutický výskum a priemysel
- 6) Zabezpečovanie kvality liekov
- 7) Zabezpečovanie dostupnosti liekov, ich distribúcia a výdaj
- 8) Sledovanie spotreby liekov a hodnotenie ich využitia
- 9) Cenotvorba liekov
- 10) Lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis
- 11) Informácie o liekoch
- 12) Reklama na lieky

Lekár spolu s lekárnikom sú neoddeliteľnou súčasťou liekovej politiky

Po diagnóze a zhodnotení stavu pacienta majú určit' najvhodnejší liek, poskytnúť informáciu o potrebe liečby, špecifickosti liečby, dávkovanie a iné.

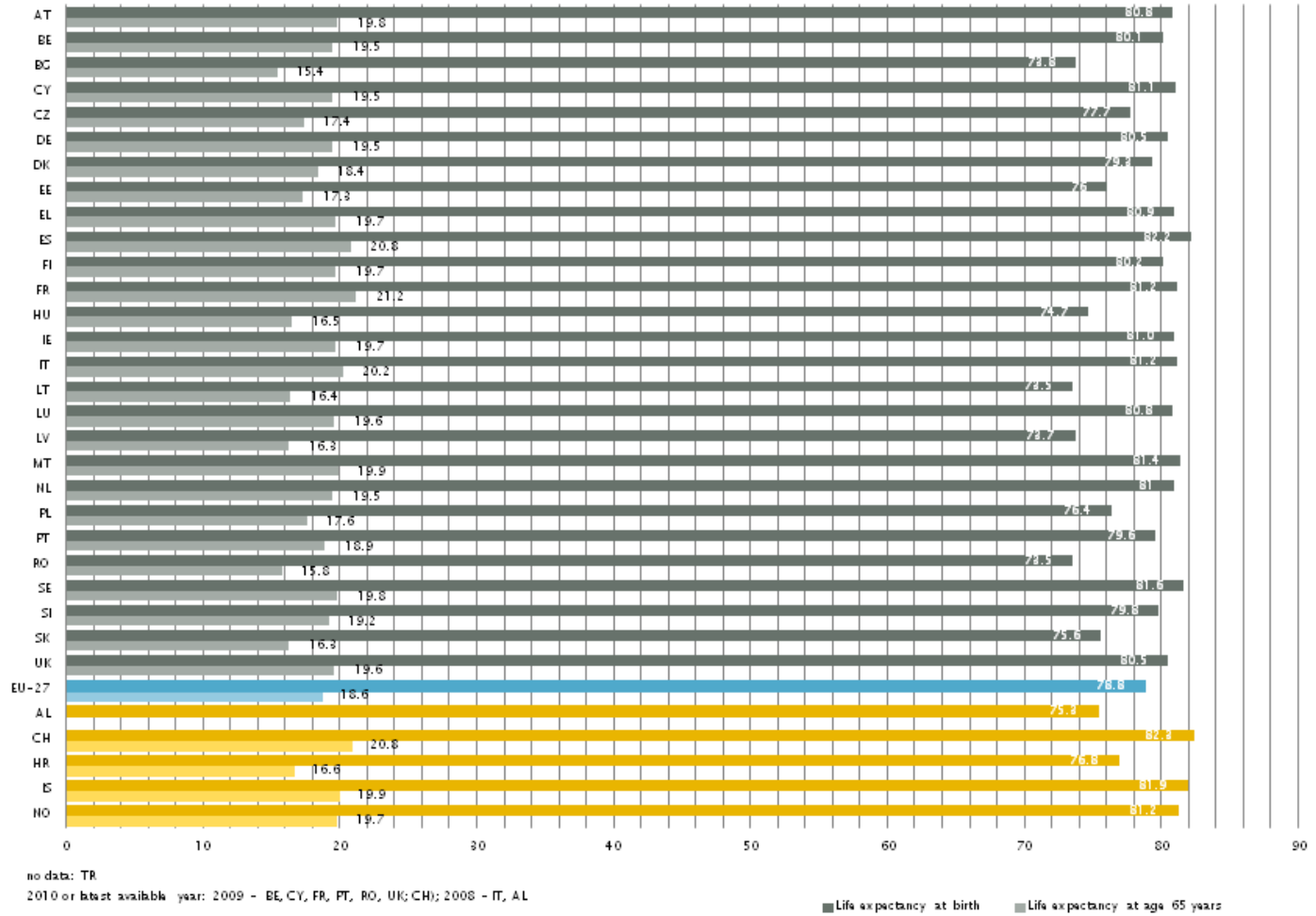
Až 50% liekov sa užíva nesprávne.

Indikátory úspešnosti liekovej politiky

- a. Zdravotné
- b. Ekonomické
- c. Indikátory kvality

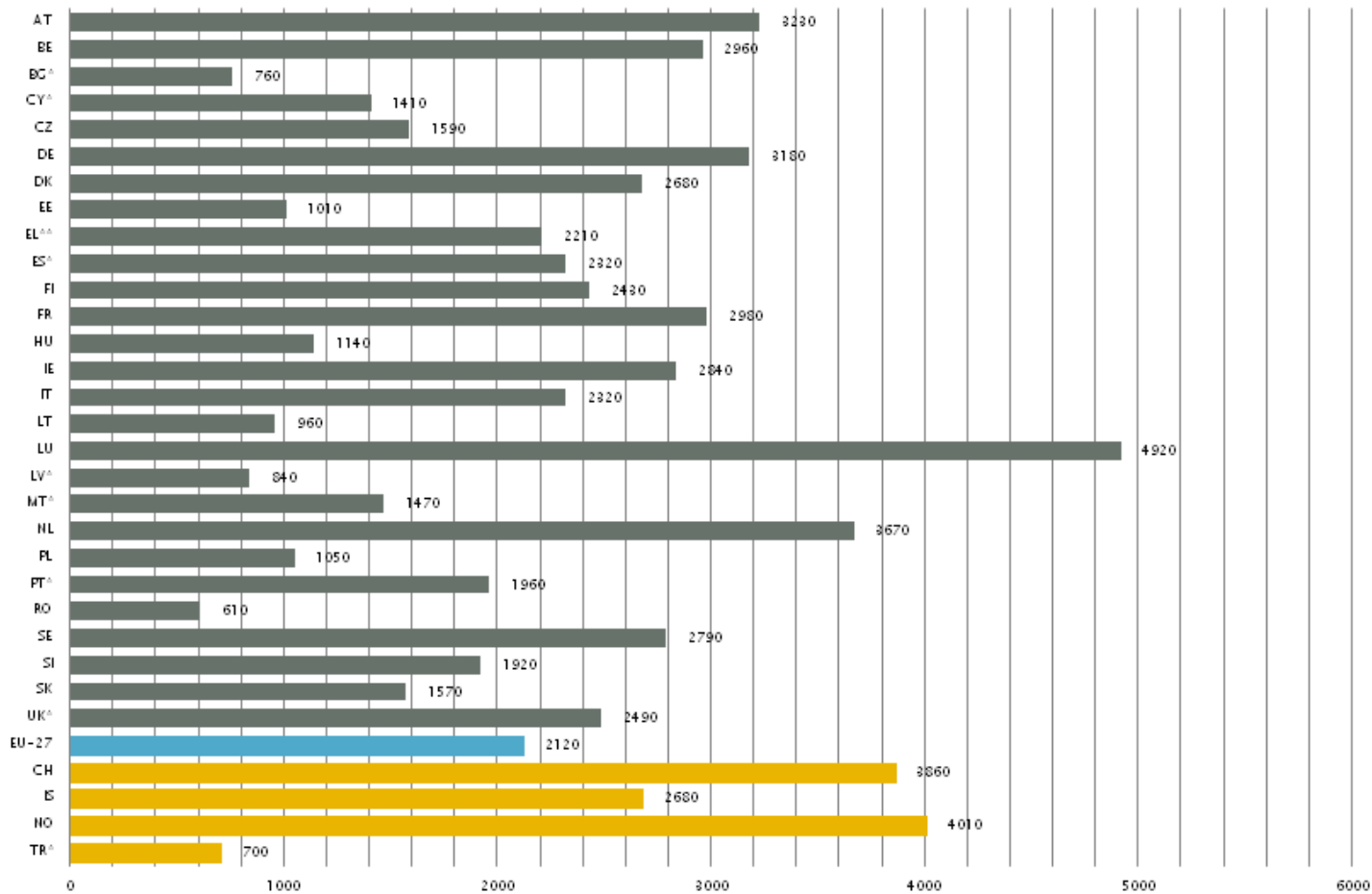
Life expectancy

2010 or latest available year



THE per capita in PPP

2009 or latest available year



[†] Data of 2008: BG, CY, ES, LV, MT, PT, UK

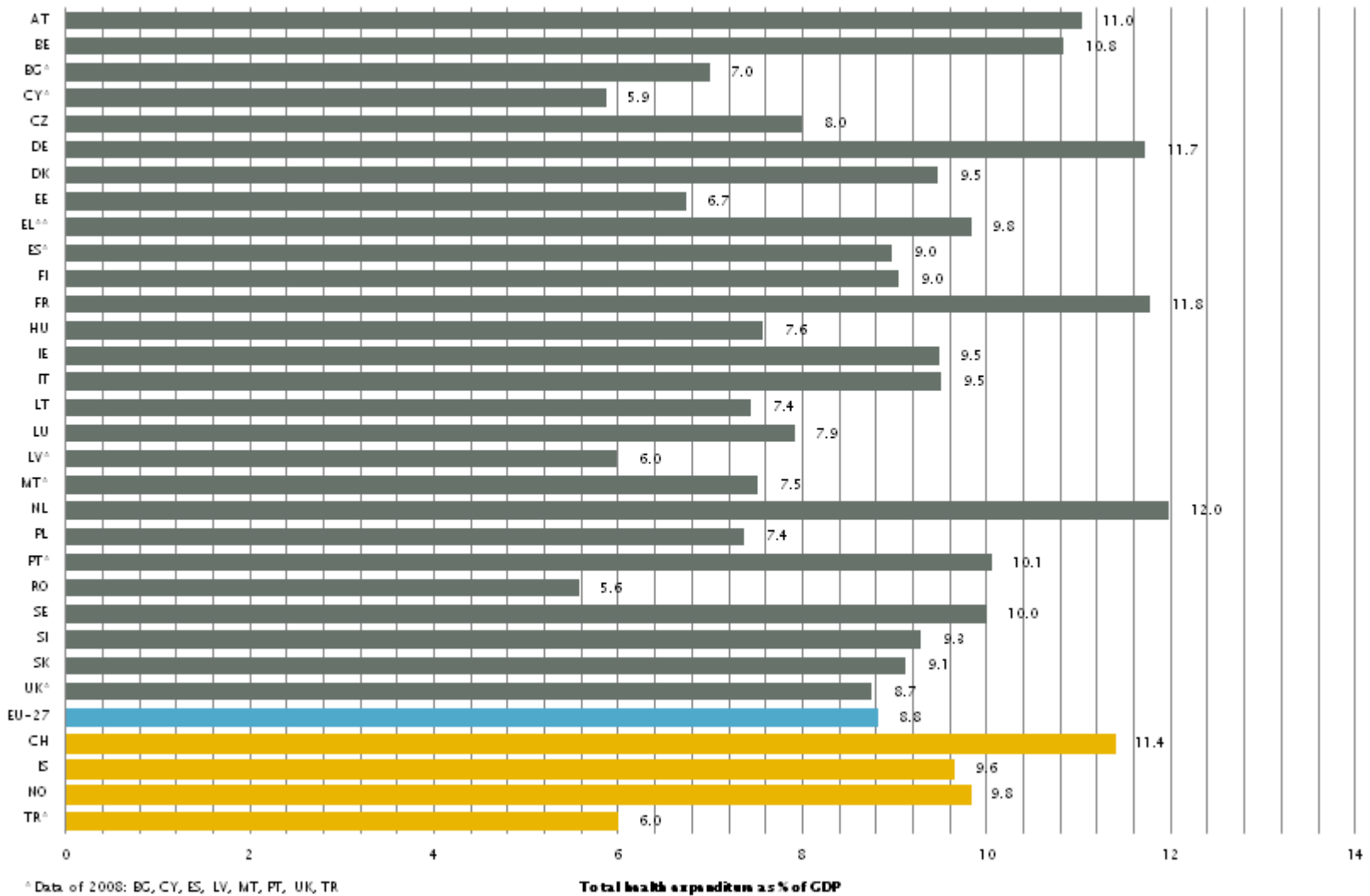
^{††} Data of 2007: EL

no data: AL, HR

in EURO PPP per capita

THE as % of GDP

2009 or latest available year

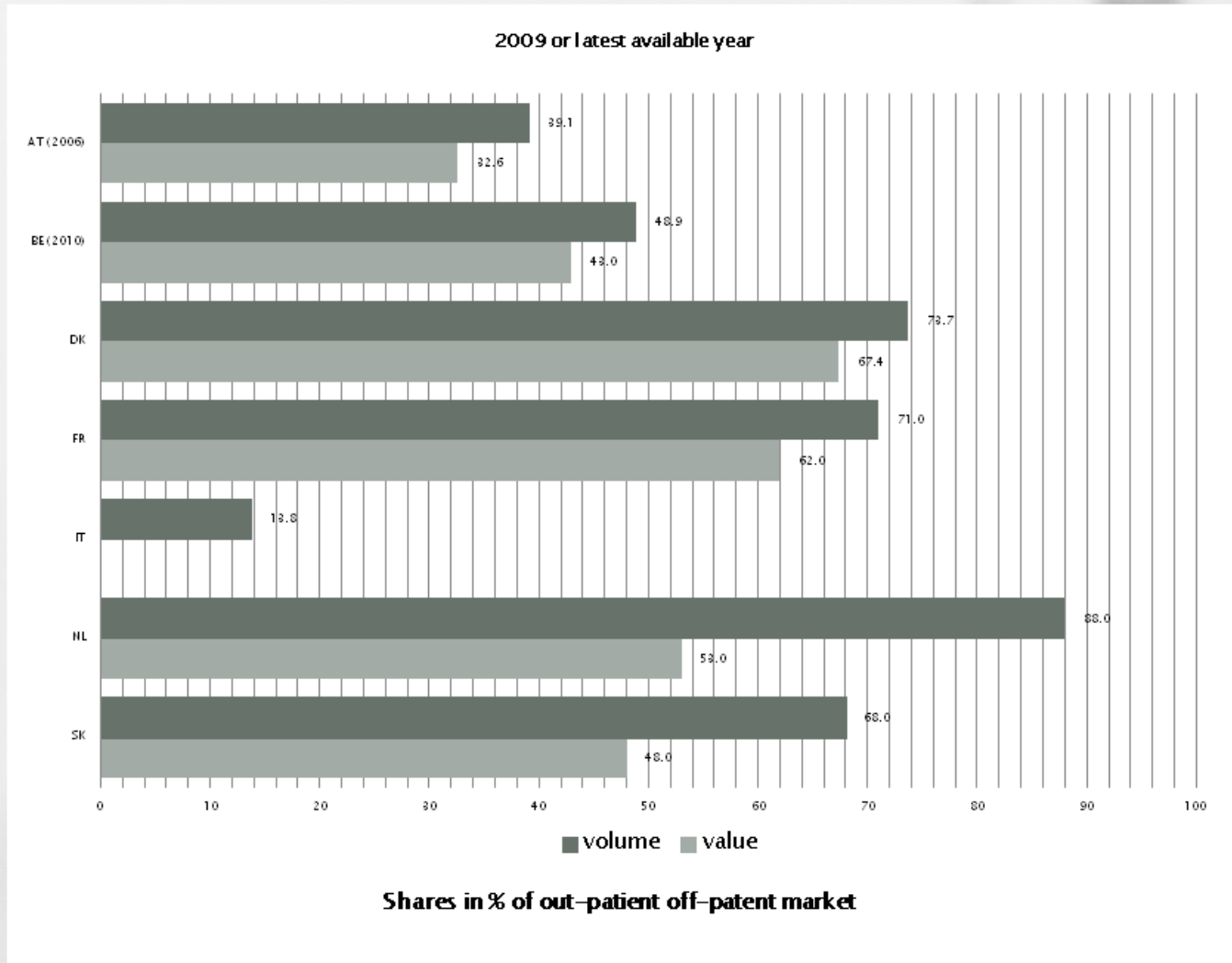


[†] Data of 2008: BG, CY, ES, LV, MT, PT, UK, TR

^{††} Data of 2007: EL

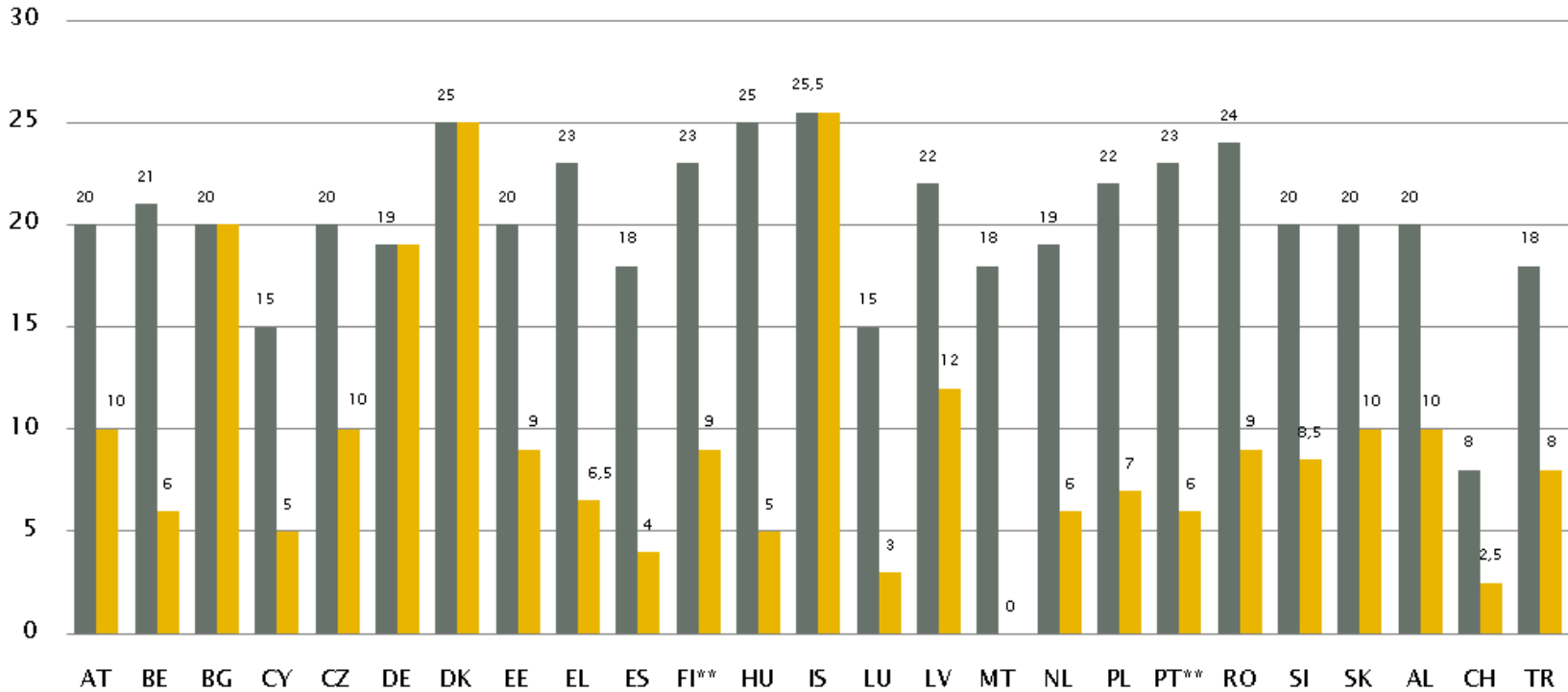
no data: AL, HR

Share of generics



VAT on pharmaceuticals


VAT 2011*



*split rates of VAT for medicines: FR, IE, IT, LT, SE, UK; HR, NO - these are shown in separate graphs

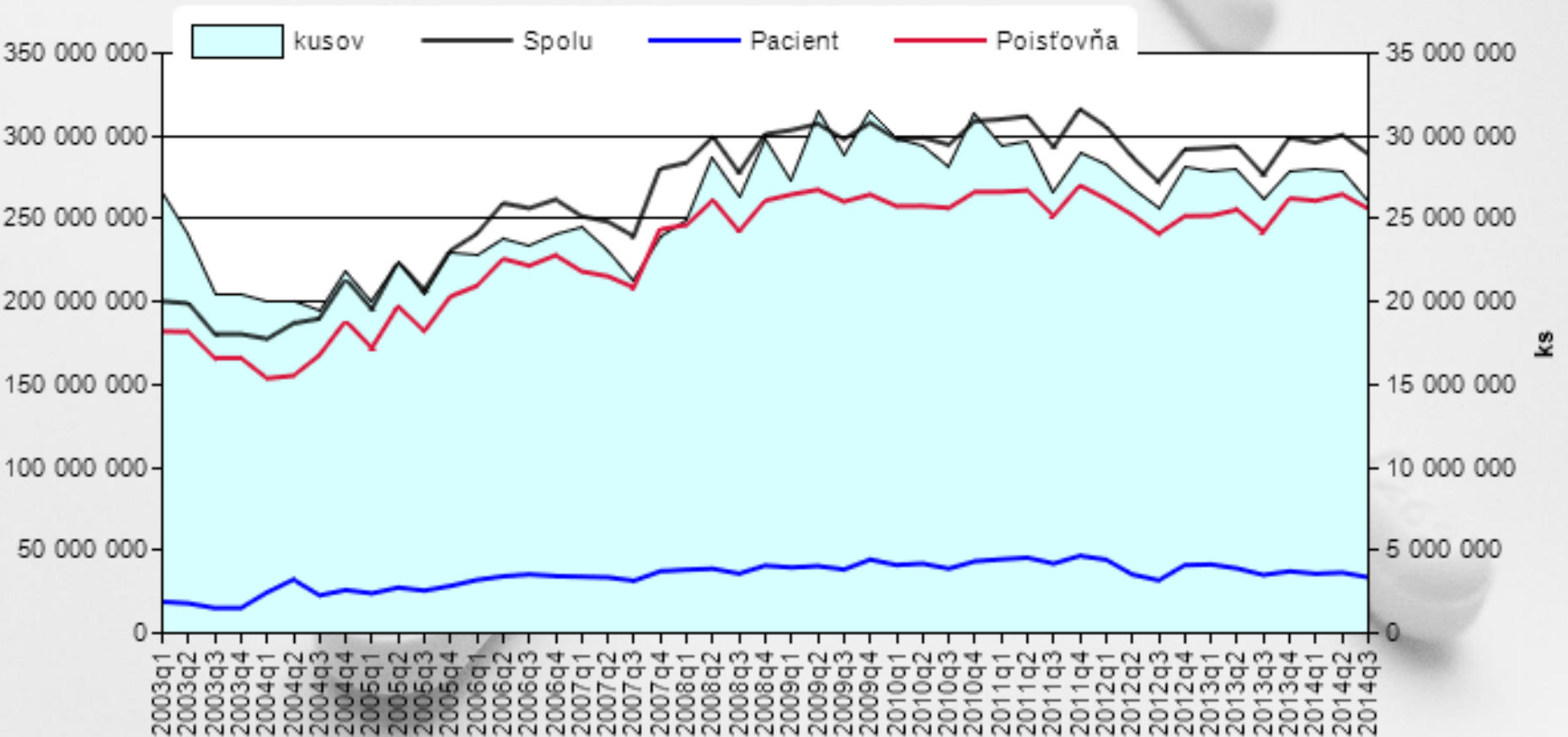
** Other taxes and fees also apply.

■ standard VAT rate ■ VAT rate on medicines (POM, OTC)

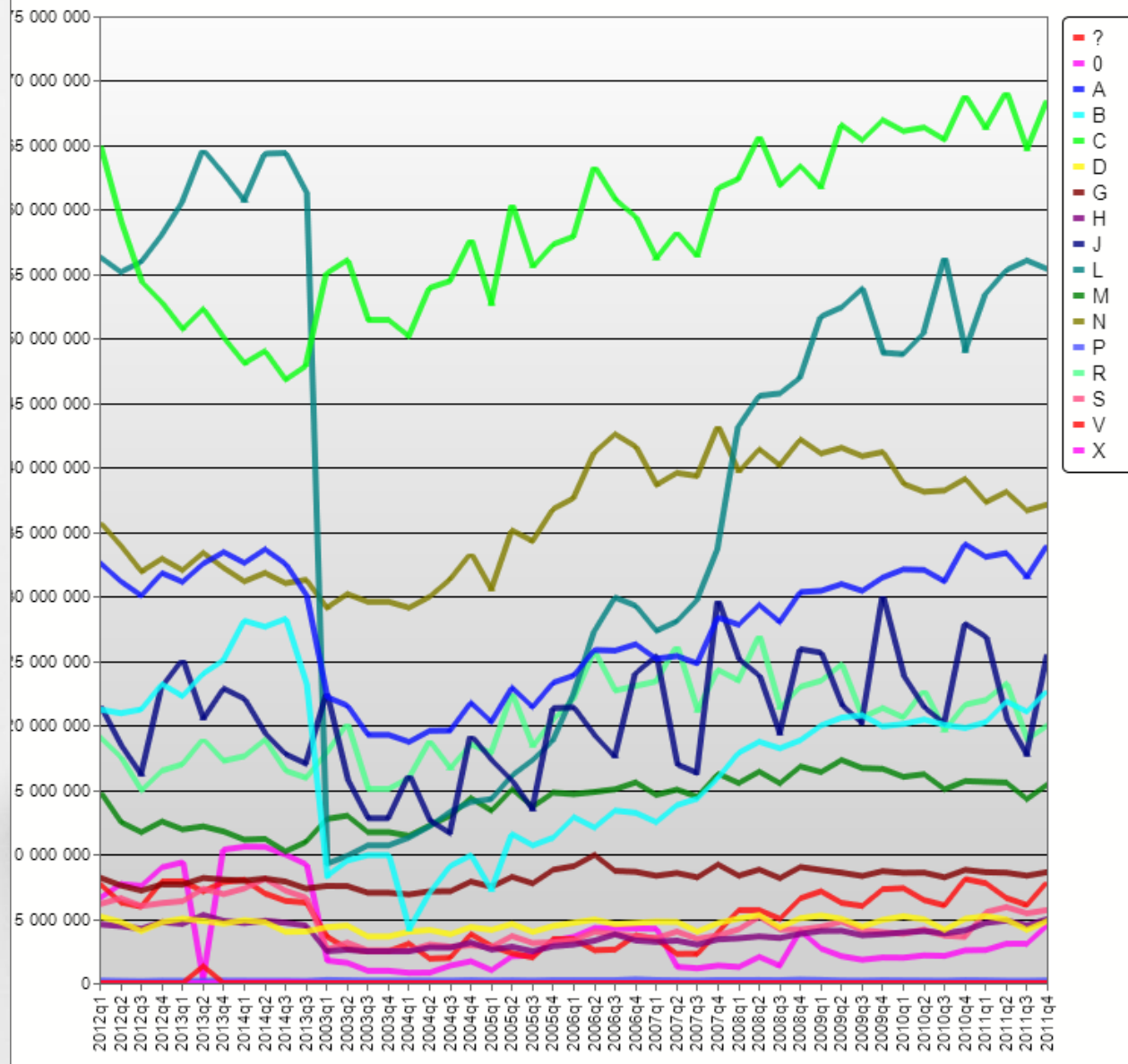


GDP in mil	62,533
Total annual expenditure on health in mil	4,690
Total health expenditure as % of GDP	7,5
Total annual expenditure on health per capita	29 213
Total pharmaceutical expenditures in mil	1,959
Total pharmaceutical expenditures as % of GDP	3,1
Total pharmaceutical expenditures as % of THE	41,8

Vývoj spotreby liekov pre ATC



**Konečná hodnota spotreby za použité množstvo lieku podľa údajov zo spotreby
 (v Euro - použitý fixný kurz)**



Citlivostná analýza

Počty pacientov strom

Vývoj spotreby

Mapa Evropy

Mapa Azie

Top 20

Liek

Onko slide 1

New Tab

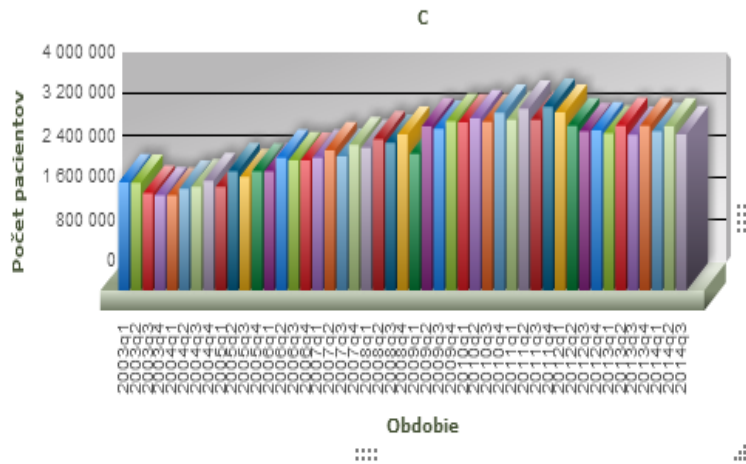
New Tab

Add a New Tab

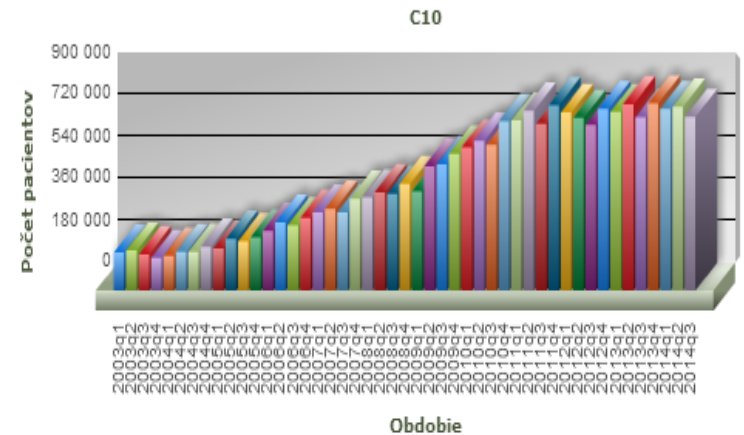
Change Dashboard

Počet pacientov po kvartáloch

Edit X

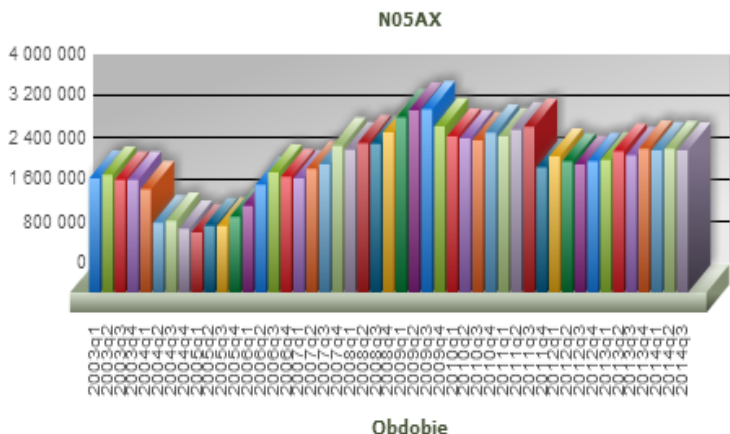


Počet pacientov po kvartáloch



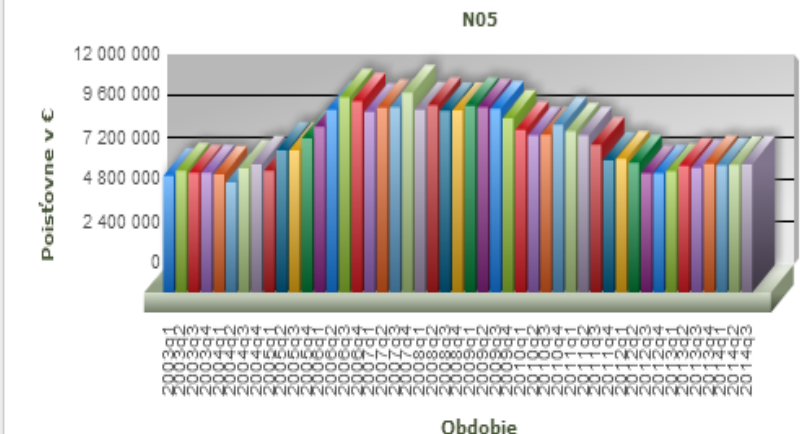
poist'ovňa popis

Edit X



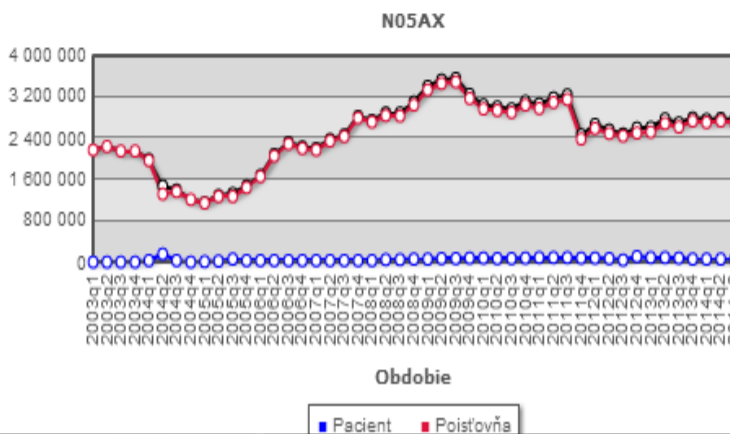
Obrat poist'ovňa po kvartáloch

Edit X



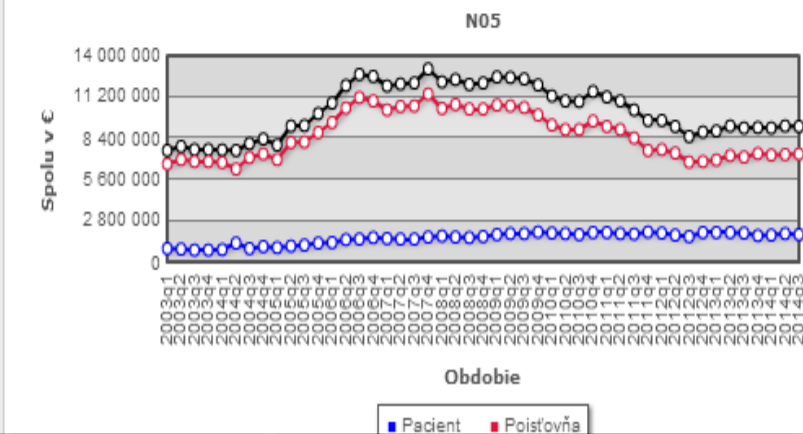
celkom + poist'ovňa + pacient po kvartáloch

Edit X



Obrat celkom + poist'ovňa + pacient po kvartáloch

Edit X



Parametre hodnotenia práce ŠÚKL

1. Kvantitatívne

(počet registrácií, inšpekcií, NÚL, ZP, vyšetrení,...)

2. Kvalitatívne (aktivita pre komplexné riešenie úloh, samostatné riešenie a navrhovanie postupov pri zohľadnení reálnosti riešení, schopnosť syntetického myslenia a spolupráce pri úspešnom riešení úloh, identifikácia úloh, problémov, schopnosť navrhnúť reálne riešenia a realizovať ich)

Štátne orgány na poli humánnej farmácie – identifikácia v SR

- MZ SR
- Úrad pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo SR
- Štátny ústav pre kontrolu liečiv
- Vyššie územné celky a ich zdravotné odbory

Zákony v SR ovplyvňujúce poskytovanie zdravotnej starostlivosti

- [Zákon č. 576/2004 Z. z.](#) o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov
- [Zákon č. 577/2004 Z. z.](#) o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti
- [Zákon č. 578/2004 Z. z.](#) o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov
- [Zákon č. 580/2004 Z. z.](#) o zdravotnom poistení a o zmene a doplnení zákona č. 95/2002 Z. z. o poisťovníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov
- [Zákon č. 362/2011 Z. z.](#) o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov
- [Zákon č. 363/2011 Z. z.](#) o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov

- 1. Lieková politika ako súčasť poskytovania zdravotnej starostlivosti**
- 2. Regulácia – registrácia liekov v EÚ a SR, úlohy Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv**
- 3. Regulácia liekov – registrácia a stanovovanie úhrad pre lieky z verejného zdravotného poistenia**
- 4. Záver**

Regulácia – registrácia liekov v krajinách EÚ

- **Jednotný EÚ priestor pre lieky – 28 členských štátov a viac ako 500 miliónov občanov**
- **Ochrana a podpora verejného zdravia obyvateľov**
- **Uľahčiť dostupnosť nových liekov pre pacientov v krajinách EÚ**
- **Rovnaké informácie o liekoch pre lekárov, zdravotníckych pracovníkov a pacientov**
- **Podpora európskeho výskumu a vývoja pre farmaceutický priemysel**
- **Platforma pre riešenie otázok verejného zdravia na európskej úrovni**

Oblasti regulácie humánnych liekov v EÚ

- **Vstup na trh – harmonizácia požiadaviek a centrálna registrácia Európskou liekovou agentúrou v Londýne**
legislatívny balíček nariadení a smerníc (EudraLex Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use and is available on website http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm)
- **Cenotvorba pre lieky v národných kompetenciách, proces stanovovania úhrad, racionálne používanie liekov a reklamy**
Transparency Directive – Council Directive 89/105/EEC
- **Voľný pohyb tovaru a otázky kompetitívnosti**
81 Directive 2001/83/EC (Art 28 and 29)

Povinnosti liekových agentúr v EÚ

- Ochrana verejného zdravia reguláciou používania liekov s pozitívnym pomerom účínok/riziko – registrácia liekov ako základ možného vstupu liekov na trh
- Poskytovanie objektívnych informácií o liekoch pre lekárov, zdravotníckych pracovníkov a pacientov pre ich rozhodovanie
- Nepoužívať v procesoch regulačné prekážky, ktoré by bránili dostupnosti inovatívnych liekov na zlepšenie verejného zdravia

Postavenie a hlavné zásady činnosti liekových agentúr (aj ŠÚKL) v EÚ pri ich úlohách

- **Financovanie liekových agentúr a ich aktivít**

Väčšina agentúr je financovaná zo svojich činností viac ako z daní

EMA 70% z poplatkov za služby, NL 100% z poplatkov za služby, SWE 95% z poplatkov za služby,

Canada 66% z poplatkov za služby,

USA 52% z poplatkov za služby, SK z daní – diskusia o zmene v 2013 a 2014

- **Sledovanie konfliktov záujmov pre pracovníkov a expertov**

Otázky deklarácie možného konfliktu záujmov pre pracovníkov, ale aj externých expertov, ktorí sa podieľajú na odbornom posúdení pri registrácii liekov, sú v ostatnom období predmetom intenzívneho záujmu.

Deklarácie sú následne publikované verejne z dôvodu objektívnosti a zachovania princípu transparentnosti

- **Transparencia pri prijímaní rozhodnutí**

Transparencia nielen pri uverejňovaní programov zasadnutí odborných komisií liekových agentúr a EMA, ale aj zdôvodnenie rozhodnutia, zverejňovanie hlásení o nežiaducich účinkoch : www.adrreports.eu, a zverejňovaní klinických štúdií v celom priestore EÚ vrátane SR.

Úloha liekových agentúr v členských štátoch

- Členské štáty majú svoju suverenitu pri posudzovaní účinnosti, kvality a bezpečnosti liekov pri procese registrácie
- EMA koordinuje expertov a pracovníkov v liekových agentúrach členských štátov (vrátane SR), nenahradzuje ich
- EMA je ‘virtuálna’ agentúra

Registrácia liekov a vigilancia – úloha Európskej liekovej agentúry

- Požiadavky na odborné hodnotenia (kritériá) – štandard pre hodnotenie účinnosti a rizík liekov na registračné účely a pre klinickú prax
guideliny pre požiadavky a štandardy k preukázaniu účinnosti, bezpečnosti a kvality (guideliny na preukázanie biosimilarity, účinnosti a bezpečnosti v každej terapeutickej oblasti, požiadavky na bioekvivalenčné štúdie, požiadavky na bezpečnosť liekov – predklinické a klinické štúdie a pod.)
- Aplikácia nových postupov pri preukazovaní účinnosti a bezpečnosti, umožnenie inovatívnej liečby
(napr. génová terapia, personalizovaná liečba a nanomedicína sú v súčasnosti súčasťou odborného posudzovania inovatívnej liečby)
- Nové postupy v procesoch registrácie (adaptive licensing)
Registrácia pri potvrdení účinnosti a pri zohľadnení stále neznámych faktorov, postupné prehodnocovanie registrácie založené na doplnení údajov

Registrácia liekov v EÚ– Ako?

- “Jeden EÚ priestor: dve procedúry registrácie”
 - Centralizovaná procedúra
 - Mutual recognition a decentralizovaná procedúra
- EMA je miesto pre centralizovanú procedúru
- Posúdenie účinnosti, bezpečnosti a kvality na jednom mieste za účasti expertov všetkých členských štátov (vrátane SR) a po vydaní rozhodnutia o registrácii táto platná vo všetkých štátoch EÚ
- EMA nerieši cenotvorbu a výšku úhrady, ale odborné posúdenie pre účely registrácie

EMA je závislá na členských štátoch

- Približne 45 liekových agentúr v štátoch EÚ (vrátane SR) spolupracuje s EMA
- Viac ako 4 500 expertov v štátoch EÚ je súčasťou expertného poolu
- EÚ inštitúcia: v rámci Európskej komisie, Európskeho parlamentu
- European Pharmacopoeia (Council of Europe)
- Medicines Control Laboratories Network

EMA and EU institutions

- EMA je decentralizovaná agentúra, nie je súčasťou Európskej komisie
- EMA prijíma stanovisko na základe vedeckých odborných kritérií, Komisia vydáva rozhodnutia na základe odporúčania EMA
- Komisia musí zdôvodniť, ak jej rozhodnutie nie je v súlade so stanoviskom EMA

1965 – 2005 – 2011–2015:

50 rokov liekovej politiky a legislatívy pri registrácii liekov v EÚ

- 1965 – Prvá Smernica ustanovila základné princípy
- 1975 – Prvá Smernica o farmaceutickom skúšaní
- 1981 – Veterinárna legislatíva schválená
- 1985 – ‘1992 Single Market’ projekt ustanovený
- 1993 – Nariadenie č. 2309/93 schválené
- 1995 – EMA oficiálne otvorená a systém EÚ pre liekovú politiku v praxi
- 2001 – Práce na nových ‘Review’ balíkov
- 2004 – Nová legislatíva v procese
- 2005 – Nová legislatíva schválená
- 2005 – 2008 Herbal, Paediatric, Pokroková liečba
- 2011 – Pharmacovigilance, falšované lieky, Cross– boarder Healthcare

Outlook of legislation in regulation of medicines in EU

- 2001: Orphan medicines
- 2005 & 2008: Extended mandatory scope
- 2005: ‘Biosimilar’ and generic medicines
- 2005: Herbal medicines
- 2007: Paediatric medicines
- 2008/2009: Advanced therapies
- 2010/2011 / 2012: Pharmacovigilance,
- 2011: Falsified medicines
- 2014: Patients' rights in Cross–Border Healthcare

Marketing authorization – regulácia vstupu liekov na trh

1. Národné procedúry sú limitované len na danú krajinu
2. Procedúry DCP alebo MRP sú určené pre skupinu členských štátov s definovaným RMS a CMSs
3. Centralizovaná procedúra – posúdenie prostredníctvom EMA, rozhodnutie EK

Art 3 Regulation (EC) No 726/2004 defines the scope and eligibility of applications for evaluation under the centralised procedure through which medicinal products must ("mandatory scope") or may ("optional scope" or "Generic/Hybrid") be authorised by the Community.

Zrýchlený postup pre centrálnu registráciu

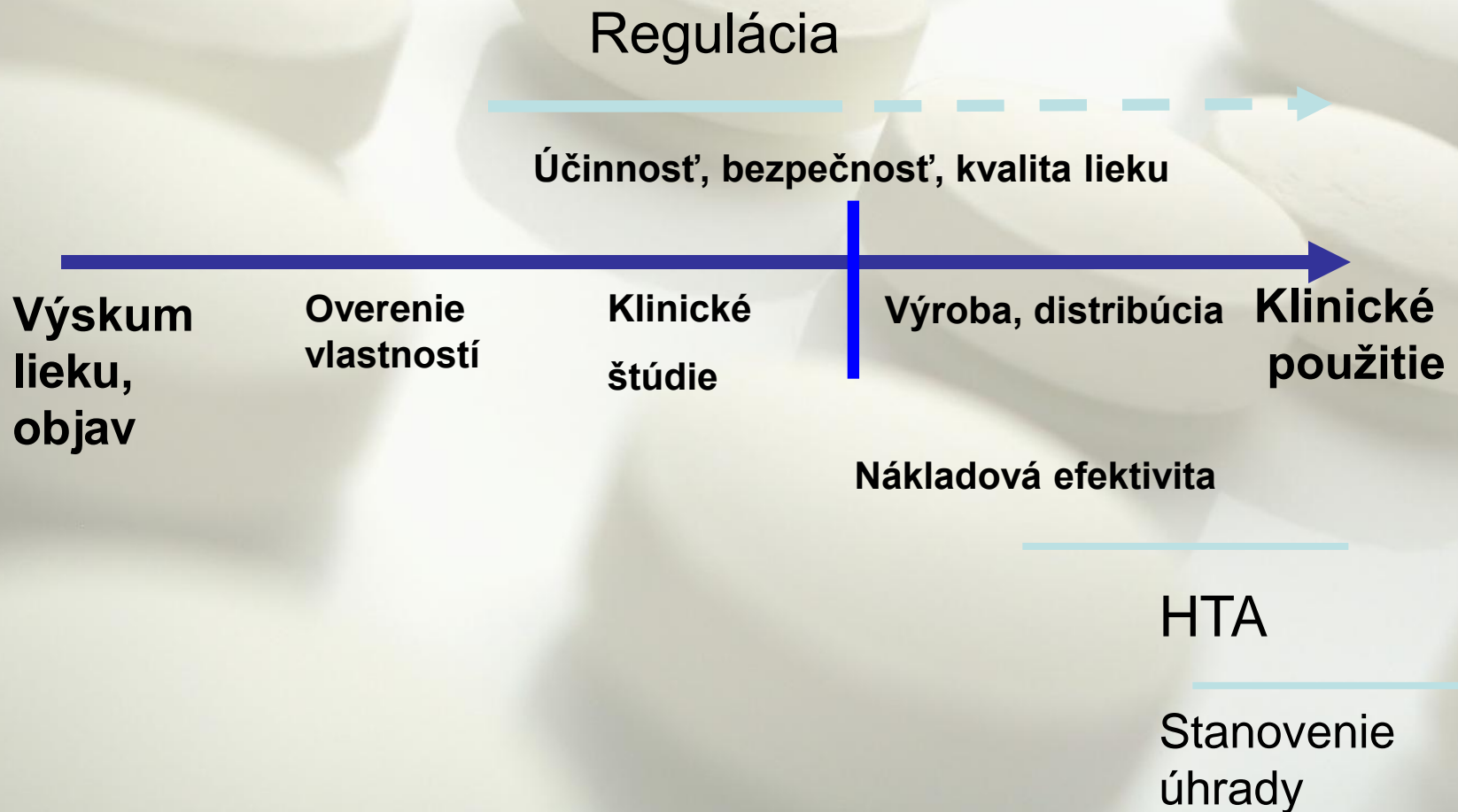
Zrýchlený postup hodnotenia lieku pre registračné účely je možný pre lieky **na základe významného záujmu pre liečbu a nedostatku** nevyhnutnej liečby v rámci verejného zdravia a na základe **významnej terapeutickej inovácie** pre benefit populácie v EÚ.

“Jednotný ekonomický a politický systém v rámci 28 demokratických európskych štátoch”

- Počet obyvateľov viac ako 500 miliónov
- Spoločná legislatíva pre lieky, zdravotnícke pomôcky, krv a krvné deriváty, pokroková liečba, klinické štúdie a pod.
- Rôzny systém poskytovania zdravotnej starostlivosti, inštitúcií a legislatívnych tradícií

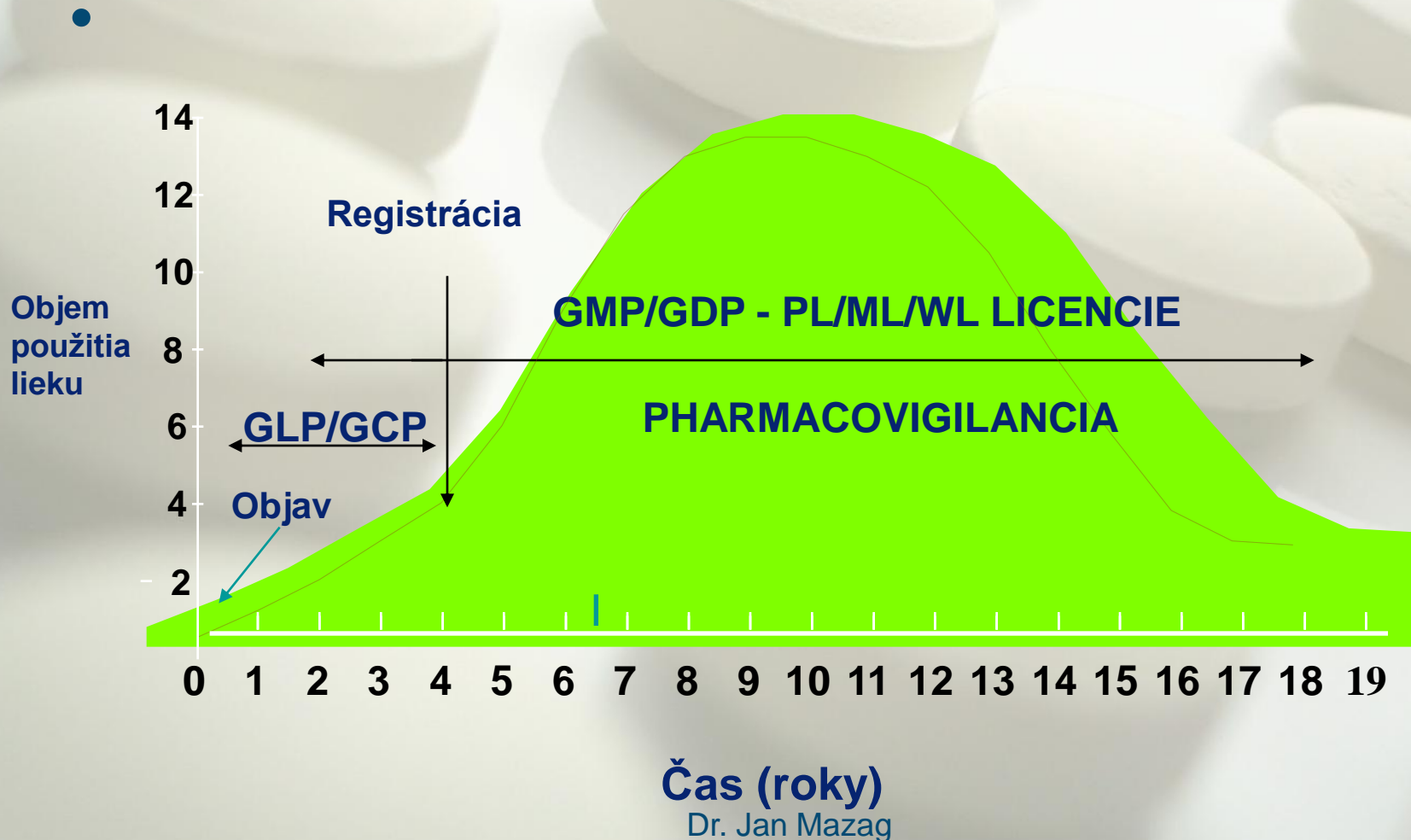
Products/Task	Responsibility	Comment
food / nutraceuticals	☒	Institute of Public Health
medical devices	☑	Registry, maintenance of databases, Notified bodies under Ins for Normalisation and Metrology
Medicines Allopathic,homeopathic,biologicals, biotechnologicals, herbals	☑	Pre-registration, assessments, opinions
scientific advice	☑	BE studies, PK requirements, bibliografic submissions, dossier requirements
veterinary	☒	Veterinary Institute in Nitra
Surveillance	Responsibility	Comment
adverse events	☑	monitoring, evaluation, assessments, EU participation
pharmacovigilance / RM	☑	assessment, opinions
clinical trials	☑	approval
compassionate use	?	in cooperation with other relevant bodies, MoH
pharmacies	☑	2 000 retail pharmacies, 50 Hospital pharmacies, other health care providers
manufacturers	☑	cca 15 local manufacturers, sterile products, tablets, ophthalmology, up to 20 BR subjects
manufacturing licences	☒	Only opinion for GMP, licensing under MoH responsibility
quality control	☑	laboratory testings, approving GLP
counterfeit (network)	☑	Inspections in medicine distribution and dispensing chain, market surveillance Inspections, Medical devices surveillance and marketing activities monitoring
illegal sales	☑	
private imports	☑	
Counter-terrorism	☒	Only limited activities – support to other bodies
pricing / price list	?	not directly, but providing service to MoH
reimbursement	?	not directly, but providing service to MoH
rational use of medicines	☒	Databases and information on consumption of pharmaceuticals
medicine consumption	☒	utilisation information from wholesalers and insurance companies
advertisements	☑	control and supervision, advice for vaccination campaigns

Vývoj lieku - schéma

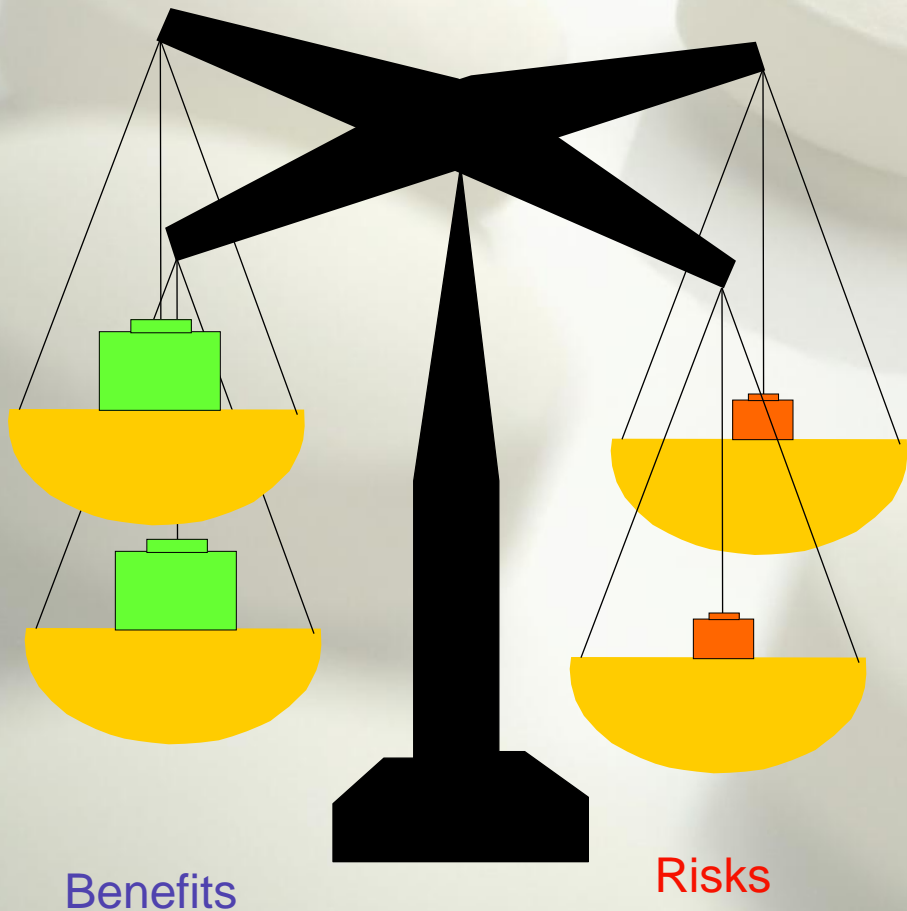


ŠÚKL činnosť - schéma

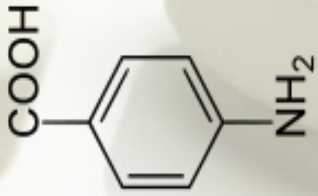
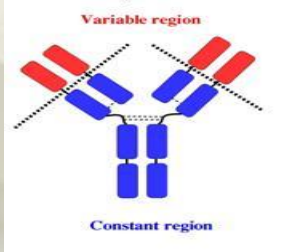
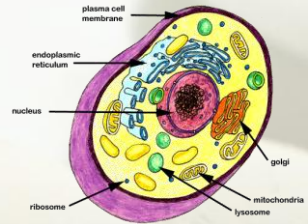
Životný cyklus lieku



Mení sa prístup k hodnoteniu účinkov / riziko v liekových agentúrach?



- Risk averzia: znamená nižšia akceptácia rizika pre daný účinok, t.j. znižuje sa “ochota obchodovať s pomerom
- Komplikovaný rozhodovací proces
- Nie kvantitatívne data o B-R hodnote

			
Indication	hypertension	rheumatoid arthritis	autologous chondrocyte implantation
N Patients	Approx. 8.000	600	120
Control group	placebo, active control	placebo, active control	Microfracture
Primary endpoint	Median diastolic BP	Symptoms Structure (Xray)	Symptoms Structure/histology
Blinding	yes	yes	no

- 1. Lieková politika ako súčasť poskytovania zdravotnej starostlivosti**
- 2. Regulácia – registrácia liekov v EÚ a SR, úlohy Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv**
- 3. Regulácia liekov – registrácia a stanovovanie úhrad pre lieky z verejného zdravotného poistenia**
- 4. Záver**

**Regulácia liekov – registrácia a
stanovovanie úhrad pre lieky z verejného
zdravotného poistenia**

Ciele registrácie

Registrácia využíva objektívne vedecké poznanie v rámci legislatívy pre dokladovanie:

- Kvalitatívnych parametrov
- Bezpečnosti
- Účinnosti (v RCTs, proti placebo +/- aktívnemu comparatorovi)

- Pomer benefit-risk sa stanovuje v cieľovej populácii, tzn. účinnosť a bezpečnosť pri podmienkach použitia lieku.
- Podpora inovácií

Ciele stanovovania úhrad

- Účinnosť a nákladová účinnosť za podmienok definovaného použitia

Hlavným cieľom

- Maximalizácia získaného zdravia pri limitovaných zdrojoch zohľadnením priorít, požiadaviek, potrieb, v špecifických podmienkach členského štátu.

Interakcia medzi registráciou lieku a HTA

1. Spoločná požiadavka pre údaje o účinnosti
2. Spoločný záujem na minimalizáciu nákladov na informácie
3. Nevyhnutnosť kompatibility odporúčaní pre lekárov, zdravotníckych pracovníkov a pacientov

Účinnosť (a ‘bezpečnosť’) po registrácii

- Vztahuje sa na benefit pre pacientov pri aktuálnom použití lieku u pacientov
- Môže sa líšiť od získaného hodnotenia pri registrácii
 - » Použitá dávka, dĺžka použitia lieku a častosť používania
 - » Charakteristika pacientov
 - » Co-preskripcia, co-morbidita

Examples: COX-2 inhibitors; sibutramine

Základné spoločné zdroje údajov

- EPARs, PARs
- Scientific advice
- Clinical guidelines
- SmPC, PIL
- Pharmacovigilancia

EU dilemma

- Jeden štandard pre registráciu liekov, harmonizácia postupov a požiadaviek,
- Jedna žiadosť, jedno hodnotenie pre EÚ členské štáty
- Jedno rozhodnutie platné pre 28 EÚ + 3 EFTA krajiny

- Jeden platca, zdravotný systém založený na princípe solidarity, ale :
- 30+ rôznych HTA metód a interpretácií
- 30+ nezávislých rozhodnutí, či bude liek hrazený

Jednotná registrácia, rôzna dostupnosť

Rozhodnutie o úhrade pre pazopanib, Sept 2011

- Pazopanib registrovaný na liečbu pokročilého renal cell carcinoma by FDA, EMA, TGA, Health Canada.
- V USA(VAPBMS) a Australii (PBAC) nebol hrađený. V Kanade trvá HTA hodnotenie.
- V 6 EÚ krajinách (Germany, Netherlands, Portugal, Slovakia, Spain a Sweden) **plne hrađené**.
- V 5 EÚ krajinách (Austria, Denmark, France, Norway and Poland) **nehrađené alebo hrađené individuálne pre pacienta na základe predchádzajúceho súhlasu**.
- V 3 EÚ krajinách (Belgium, Czech Rep. and UK) **limitovaná úhrada**. Vo Fínsku **častočne** (42%) hrađené.
- V 2 EÚ krajinách špeciálne postupy pri hrađení - Managed Entry Agreement (**MEA**); (UK, Italy).

1. Lieková politika ako súčasť poskytovania zdravotnej starostlivosti
2. Regulácia – registrácia liekov v EÚ a SR, úlohy Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv
3. Regulácia liekov – registrácia a stanovovanie úhrad pre lieky z verejného zdravotného poistenia
4. Záver

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1.	NÁZOV LIEKU		
2.	KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE		
3.	LIEKOVÁ FORMA	→	INFORMÁCIE O:
4.	KLINICKÉ ÚDAJE	→	
4.1	Terapeutické indikácie	→	účinnosti
4.2	Dávkovanie a spôsob podávania	→	účinnosti/ bezpečnosti
4.3	Kontraindikácie	→	bezpečnosti
4.4	Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní	→	bezpečnosti
4.5	Liekové a iné interakcie	→	účinnosti/ bezpečnosti
4.6	Gravidita a laktácia	→	bezpečnosti
4.7	Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje	→	bezpečnosti
4.8	Nežiaduce účinky	→	bezpečnosti
4.9	Predávkovanie	→	bezpečnosti
5	FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI		
5.1	Farmakodynamické vlastnosti	→	účinnosti
5.2	Farmakokinetické vlastnosti		
5.3	Predklinické údaje o bezpečnosti	→	bezpečnosti
6.	FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE		
6.1	Zoznam pomocných látok		
6.2	Inkompatibility		
6.3	Čas použiteľnosti		
6.4	Špeciálne upozornenia na uchovávanie		
6.5	Druh obalu a obsah balenia		
6.6	Špeciálne opatrenia na likvidáciu		
7.	DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII		
8.	REGISTRAČNÉ ČÍSLO		
9.	DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE		
10.	DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU		

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

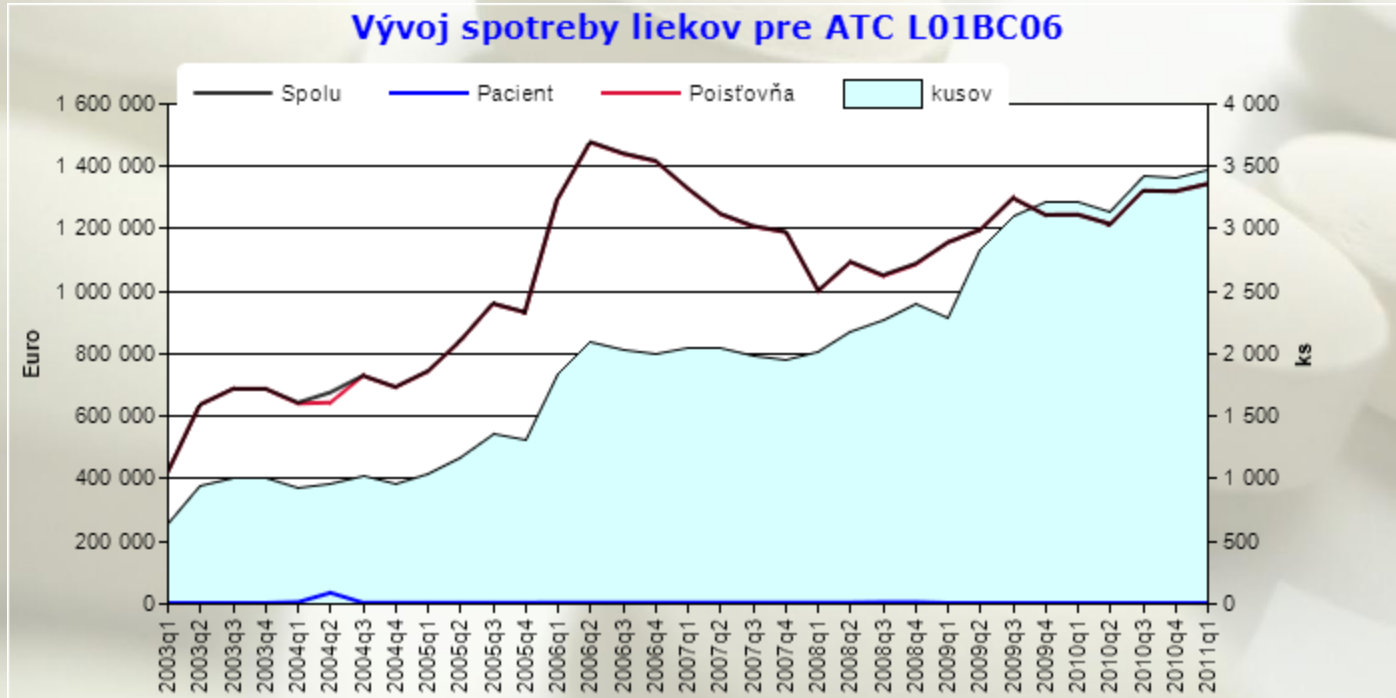
Kvetná 11
825 08 Bratislava 26
Slovenská republika

www.sukl.sk

- **BACK-UP SLIDES**

Active substance	Indication and date of registration	Efficacy
<p>capecitabin L01XE01 L01BC06</p> <p>Xeloda Pro-drug 5-FU Orally admin.</p> <p>CVS preclinical better than 5-FU</p> <p>Dr. Jan Mazag</p>	<ul style="list-style-type: none"> -- first-line monotherapy of patients with metastatic <u>colorectal cancer</u> → registered from <u>02/2001</u> -- adjuvant treatment of patients following surgery of stage III colon cancer → type II var <u>03/2005</u> -- treatment of metastatic colorectal cancer → type II var. <u>01/2008</u> -- first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinumbased regimen → type II var. <u>03/2007</u> -- the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy (in combination with docetaxel). -- as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of taxanes and an anthracycline containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated. → Type II var. <u>03/2002</u> 	<p>Colorectal CA – 376 000 new cases each year in Europe – 5% of EU population is affected during his life span</p> <p>Previous therapy – 5-fluorouracil, alone or in comb. with leucovorin</p> <p>Capecitabine non-inferiority proven</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (PFS 241 days, OS-577days) vs 5 FU/leucovorin (PFS-259 days, OS-549days) 2. ORR 25% capecitabin vs 16% MAYO) 3. QoL some tendency, no impressive 4. No cross comparison mon and others <p>Breast CA – 300 000 new cases each year</p> <p>1st line therapy – anthracyclines, then taxanes, then trastuzumab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Med surv 442 vs 352 days docetaxel 2. ORR 41% vs 30% in docetaxel 3. PFS 186 vs 128 taxanes 4. Med surv 163 a PFS 384 vs 93 in55 mono, 23% ORR, QoL higher

Capecitabin L01XE01 L01BC06, Xeloda variations and data on consumption in Slovakia



mCR 1 line mono



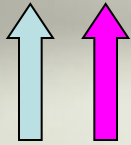
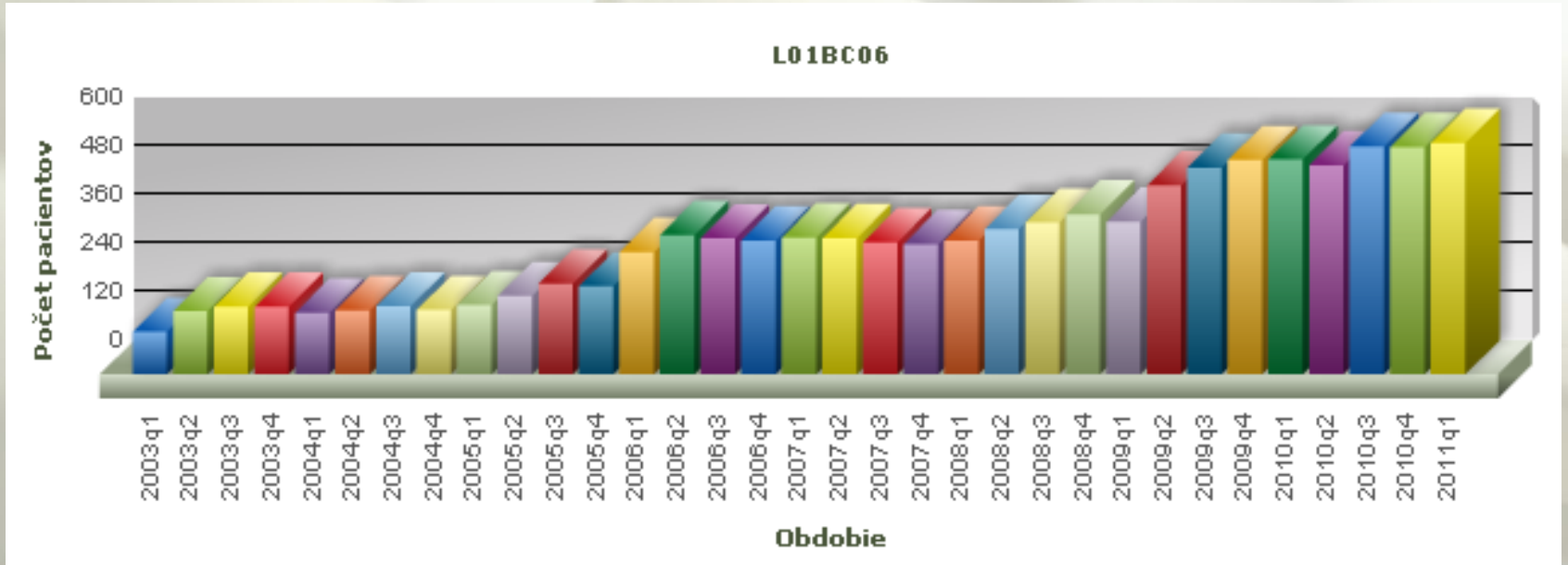
mCR 1 adj stage III



mCR 1 mono in comb

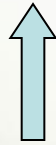
BC comb and mono 2nd line

Capecitabin L01XE01 L01BC06, Xeloda No of patients based on new indication in SK



mCR 1 line mono

BC comb and mono 2nd line



mCR 1 adj stage III

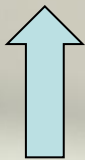
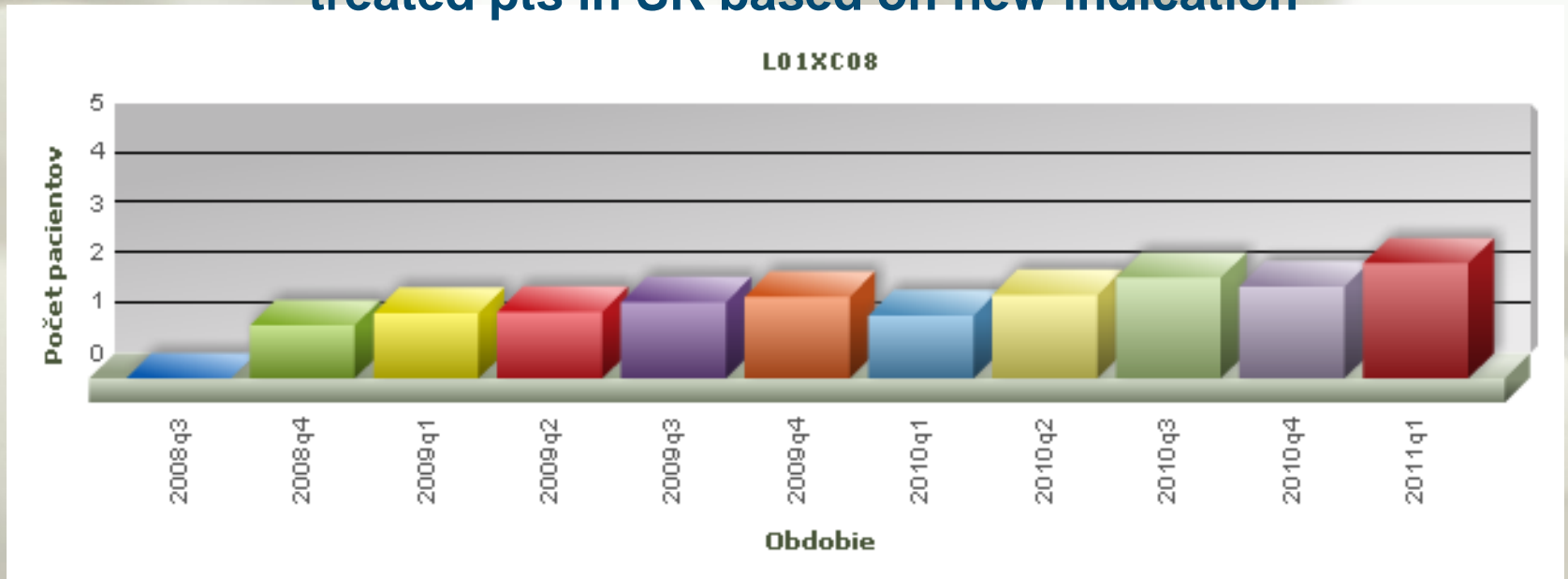


mCR 1 mono in comb

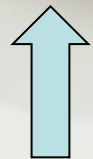
Active substance	Indication and date of registration	Efficacy
<p>cetuximab L01XC06 ma Erbix</p>	<p>→registered from 06/2004 -- treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (KRAS added 07/2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • in <u>combination</u> with chemotherapy, • as <u>a single agent in patients who have failed</u> oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan <p>-- treatment of patients with squamous cell cancer of the head and neck</p> <ul style="list-style-type: none"> • in combination with radiation therapy for locally advanced disease, → type II var. 03/2006 • in combination with platinum-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic disease → type II var. 11/2008 	<p>Metastatic colorectal CA – 950 000 new cases per year</p> <p>Backbone therapy: 5-FU/leucovorin (LV) (including new variants), oxaliplatin and irinotecan OPUS study, other data coming in later, -- patients lived for longer without their disease getting worse when they received cetuximab in addition to chemotherapy 9.9 months vs. 8.7 months (irinotecan); 7.7 months vs. 7.2 months (oxaliplatin)</p> <p>Sqamous cell CA Mainstream therapy – radiotherapy, 5-FU, platinum analogues OS: 29.3 months (RT) vs. 49 months (RT+cetuximab) PFS: 12,4 months (RT) vs. 17,1 months (RT+cetuximab)</p>

Active substance	Indication and date of registration	Efficacy
<p>Panitumumab L01XC08 ma</p> <p>Vectibix</p>	<p><u>monotherapy</u> for the treatment of patients with EGFR expressing <u>metastatic colorectal carcinoma with non-mutated</u> (wild-type) <i>KRAS</i> <u>after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens</u> → <u>registered 12/2007</u></p> <p><u>Combination therapy in mCRC with FOLFOX and FOLFIRI 2011/03 as in cetuximab and bevacizumab</u></p>	<p>Colorectal CA – 700 000 new cases each year in the world – 5% of EU population is affected during his life spam</p> <p>State of art therapies: irinotekan or oxaliplatin in comb. 5-FU/leucovorin (schema Mayo clinic)</p> <p>OS: 6,3 mo (best supportive care + panitumumab) vs. 6 mo (best supportive care)</p> <p>PFS: 8 weeks (best supportive care + panitumumab) vs. 7,3 weeks (best supportive care)</p> <p>Evaluated – in March 2011 negative, still process ongoing, inconsistency in data, size-specific, HR differences compared to cet,</p>

Panitumumab, L01XC08 ma, Vectibix, No of treated pts in SK based on new indication



12/2007 . mCR mono second line



VI/2011 . mCR comb FOLFOX FOLFIRI

**bevacizumab
 L01XC07 ma**

Avastin

-- in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy
 -- for treatment of patients with **metastatic carcinoma of the colon or rectum** → **reg. 01/2005**
 -- in combination with paclitaxel or docetaxel -- for first-line treatment of patients with **metastatic breast cancer** → Type II var. **03/2007**
 -- in addition to platinum-based chemotherapy -- for first-line treatment of patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent **non-small cell lung cancer** other than predominantly squamous cell histology → type II var **08/2007**
 -- in combination with interferon alfa-2a -- for first line treatment of patients with advanced and/or metastatic **renal cell cancer** → type II var **12/2007**
 -- indication „in combination with docetaxel for treatment of metastatic breast cancer“ deleted → 04/2011

Colorectal CA – 334 000 new cases each year in Europe – 5% of EU population is affected during his life spam
 PFS: 6,24 mo (placebo) vs. 10,55 mo (bev.)
 OS: 15,6 mo (placebo) vs. 20,3 mo (bev.)

Breast CA –

PFS: 8,2 mo (placebo) vs. 10,1 mo (bev.)
 OS: 89 mo (pl) vs. 92 mo (bev.)

Lung CA – 1 mil. of new cases each year

Standard therapy: platinum-based
 PFS: 5,4 mo (placebo) vs. 10,2 mo (bev.)
 OS: 10,3 (pl) vs. 12,3 mo (bev.)

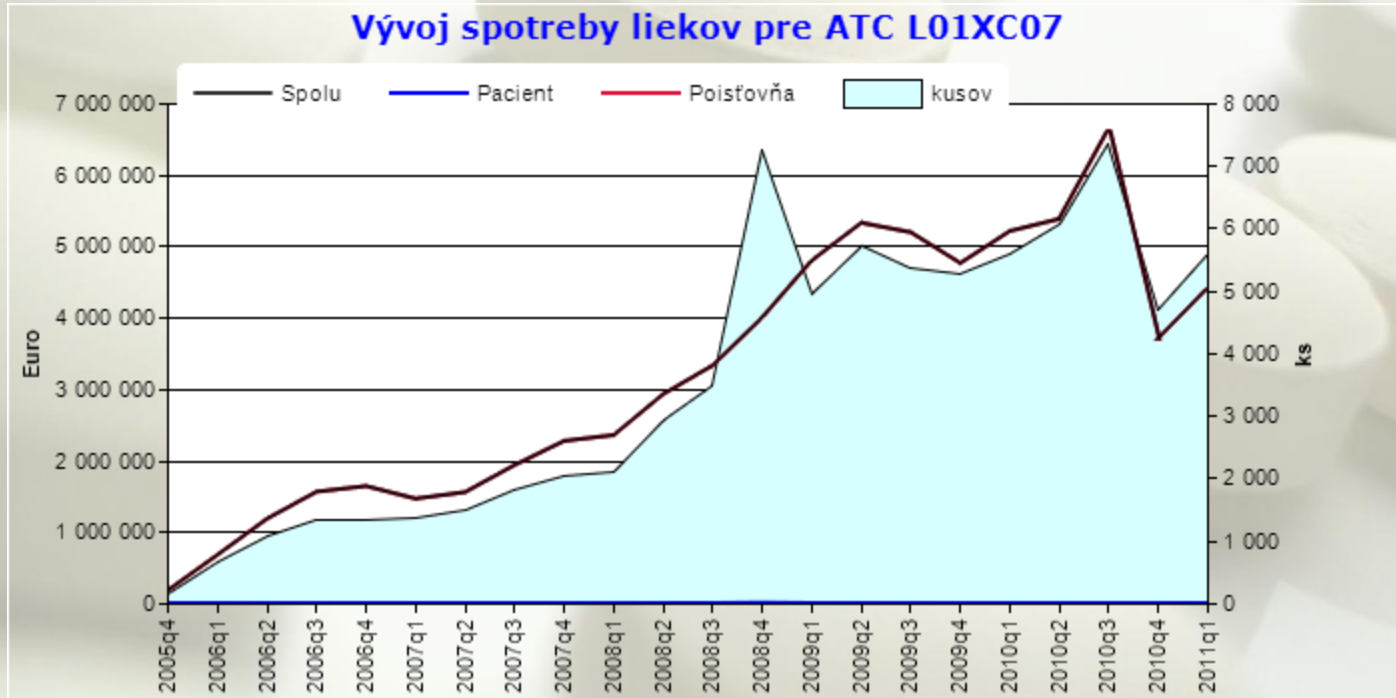
Renal CA – 2% from all solid tumors

Incidence in EU – 11,04 (male) and 5,04 (female) per 100000

Standard treatment: IFN-alpha with vinblastine
 PFS: 5,4 mo (placebo) vs. 10,2 mo (bev.)
 OS: 19,8 (pl) vs. N/A mo (bev.)

-- only a non-significant improvement of PFS
 -- potential detrimental effect on OS cannot be ruled out

bevacizumab , L01XC07 ma, Avastin, costs based on new indications in SK



mBC 1 line in combi pacli doce



NSCLC comb



RCC 1st line comb

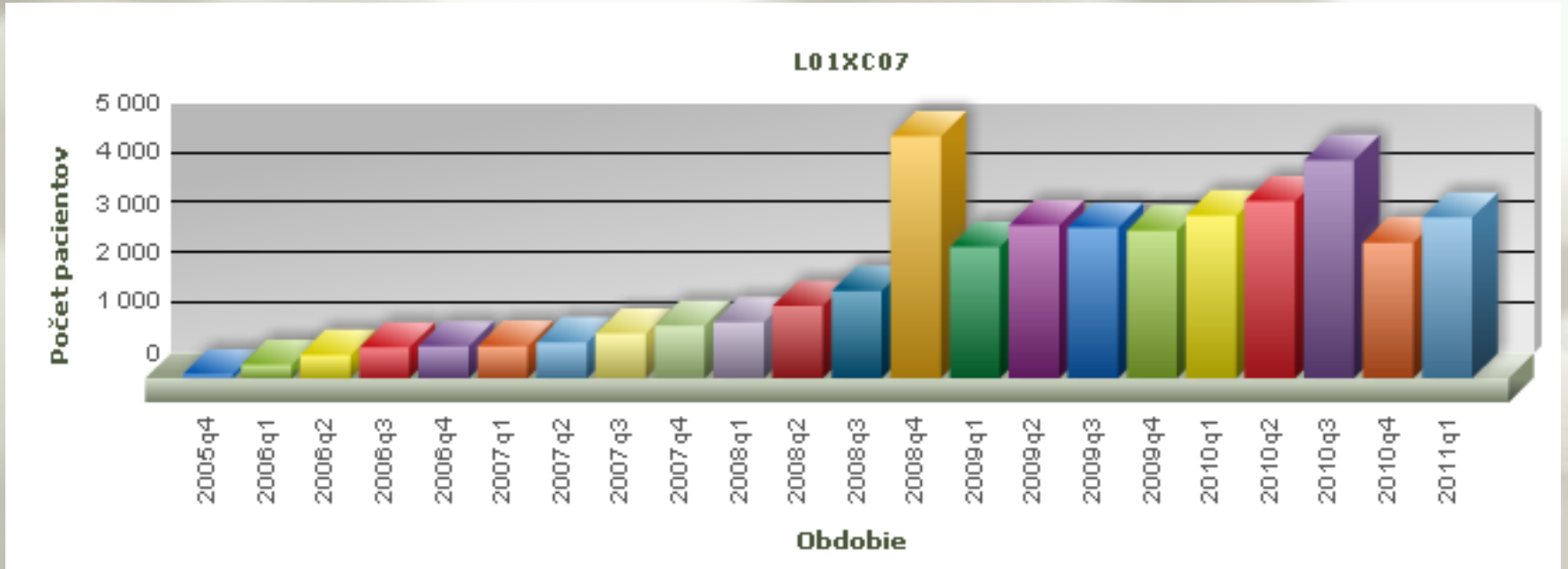


mBC 1 line comb doce DELETED



mCR in combination pir

bevacizumab , L01XC07 ma, Avastin, No of treated patients in SK in relation on new approved indication



mCR in combination pir



mBC 1 line in combi pacli doce



NSCLC comb



RCC 1st line comb



mBC 1 line comb doce DELETED

Active substance	Indication and date of registration	Efficacy
<p>Sunitinib (Sutent)</p>	<p>→ registered from <u>07/2006</u> -- treatment of unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumour (GIST) after failure of imatinib mesilate treatment due to resistance or intolerance. -- treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (MRCC) → Conditional approval changed into normal in <u>01/2007</u> -- treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression → <u>01/2011</u></p>	<p>GIST: 1% of all GI tumors (incidence 7-15 cases per million) -- treatment: surgery, imatinib mesylate PFS: 24,6 weeks (sun) vs. 6,4 weeks (placebo) Renal cell CA: Incidence in EU – 11,04 (male) and 5,04 (female) per 100000 Therapy – IFN-alpha, IL-2 PFS: 47,3 weeks (sun) vs. 22 weeks (IFN-a) Pancreatic NE tumors: Incidence in USA – 0,38 (male) and 0,27 (female) per 100 000 Therapy – streptozocin, F-uracil, doxorubicin PFS: 11,4 mo (sun) vs. 5,5 mo (placebo)</p>
<p>Sorafenib (Nexavar) ORPHAN</p> <p>Dr. Jan Mazag</p>	<p>→registered from <u>07/2006</u> for following indication: -- treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have failed prior interferon-alpha or interleukin-2 based therapy or are considered unsuitable for such therapy -- treatment of hepatocellular carcinoma → type II var. <u>10/2007</u></p>	<p>Renal cell CA: 2% of all adult malignant tumors Therapy – IFN-alpha, IL-2 PFS: 84 days (pl) vs. 167 days (sor.) OS: 15,9 months (pl) vs. 19,3 months (sor.) Hepatocellular CA: 560 000 new cases/year Therapy: surgery, doxorubicine (not licensed, but used) OS: 34,4 weeks (pl) vs. 46,3 weeks (sor.) TTP: 12,3 weeks (pl) vs. 24,0 weeks (sor.)</p>

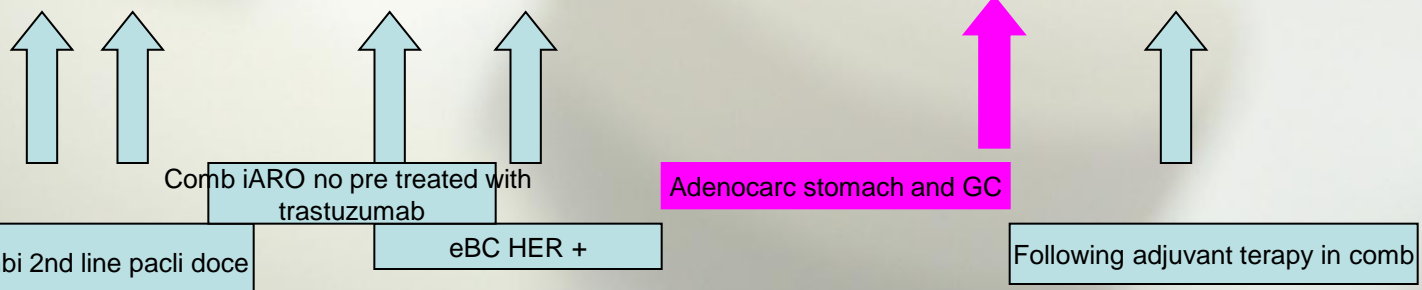
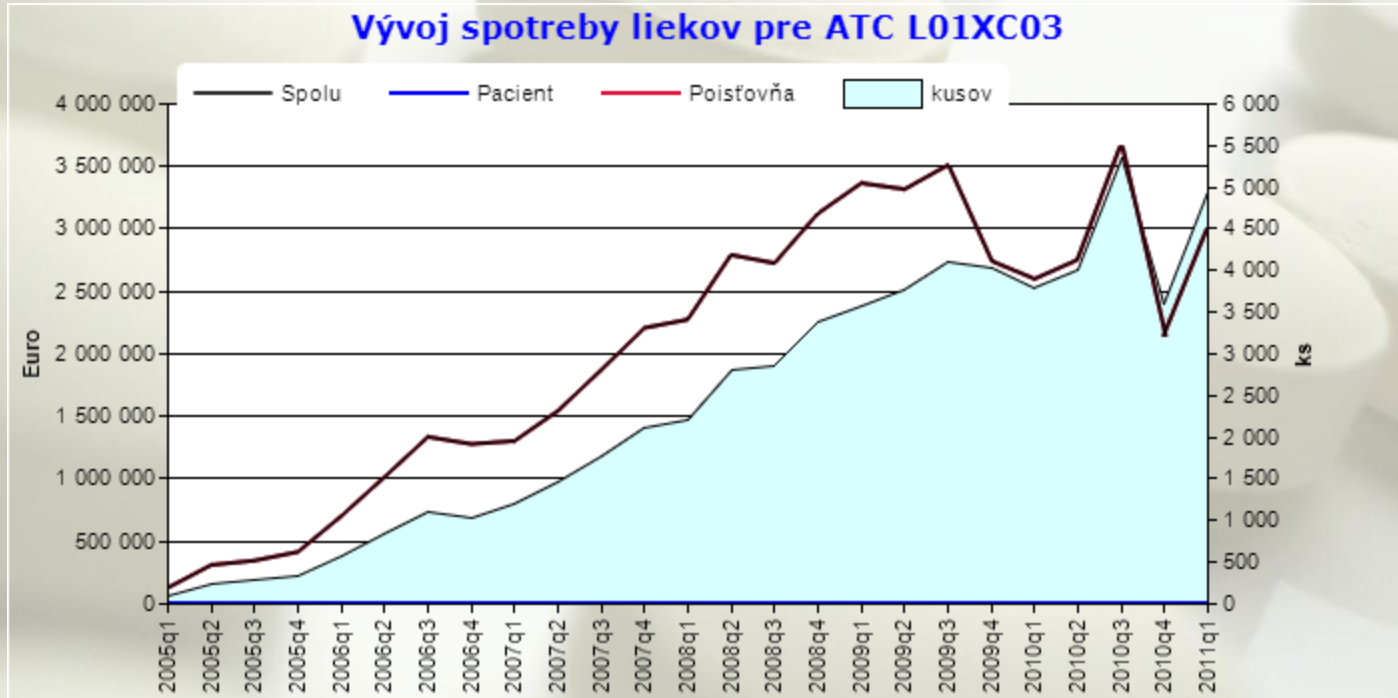
Active substance	Indication and date of registration	Efficacy
<p>Temsirolimus (Torisel) ORPHAN</p>	<p>-- first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have at least three of six prognostic risk factors → registered from <u>11/2007</u> -- treatment of adult patients with relapsed and/or refractory mantle cell lymphoma (MCL) → type II var. <u>10/2009</u></p>	<p>Renal cell CA: 2% of all adult malignant tumors Therapy – IFN-alpha, IL-2 PFS: 5,6 months (torisel) vs. 3,2 months (IFN-a) OS: 10,9 months (torisel) vs. 7,3 months (IFN-a) MCL: 8% of all lymphoma diagnosis Therapy – alkylating agent, anthracycline, vinca alkaloids, antimetabolites-no single-agent treatment available PFS: 4,8 months (torisel) vs. 1,9 months (other ther.) OS: 12,8 months (torisel) vs. 10,3 months (other ther.)</p>
<p>Everolimus (Afinitor) ORPHAN</p> <p>Dr. Jan Mazag</p>	<p>-- treatment of patients with advanced renal cell carcinoma, whose disease has progressed on or after treatment with VEGF-targeted therapy → registered <u>08/2009</u></p>	<p>Renal cell CA: more than 208 000 cases/ year worldwide Therapy – IFN-alpha, IL-2 PFS: 4,90 months (everolimus) vs. 1,87 months (placebo)</p>

Authorised products in Renal cell carcinoma : overview of licensed products and outcomes from clinical trials

	Indication	Basis_efficacy	Efficacy_long
Afinitor (everolimus L01XE10) PKi	RCC 2nd line after TKI (from August, 3, 2009)	Ph3, RCT placebo- controlled (n=416) all risks Cross-over 80%	PFS 4.9 vs 1.9 months HR 0.33 (0.25-0.43) P>0.001 OS 14.8 vs 14.4 m
Torisel (temsirolimus L01XE09) PKi	RCC 1st line (from November, 19, 2007)	Ph3, RCT, 3arm vs IFN (and IFN/ Torisel) (n=626) Poor risk NO cross-over	OS 10.9 vs 7.3 m HR 0.66 (0.53-0.81) p= 0.008 PFS 5.5 vs. 3.1 m HR 0.63 (0.53 – 0.81) p<0.001
Nexavar (sorafenib L01XE05) PKi	RCC 2nd line (from July, 19, 2006)	Ph3, RCT placebo-contr. (n=903) cross-over 48%	PFS 5.5 vs 2.8 m HR 0.44 (0.35-0.55) p<0.01 OS (prior to cross-over) P=0.02 OS (final) 17.8 vs 15.2 m HR 0,88 (0.74-1.04) p= 0.146
Sutent (sunitib L01XE04) PKi	RCC 2nd line (conditional approval) (from July 19, 2006)	2 Ph2 single arm uncontrolled	ORR 25 % per independent review
Sutent (sunitinib L01XE04) PKi	RCC 1st line (from January, 10, 2007)	Ph3 RCT vs IFN (n= 750) Cross-over 33%	PFS 11 vs 5 m HR 0.42 (0.32-0.54) p<0.001 OS 26.4 vs 21.8 m HR 0.82 (0.67-1.00) P= 0.051
Avastin (bevacizumab L01XC07) Monoclonal antibody	RCC 1st line (from December 2007)	Ph3, RCT Avastin/ IFN vs IFN (n=649) Cross-over: yes	PFS 10.2 vs 5.4 m HR 0.63 (0.52-0.75) p<0.001 OS NR vs 19.8 m HR 0.79 (0.62-1.02) P= 0.067

Active substance	Indication and date of registration	Efficacy
<p>Trastuzumab L01XC03 ma</p> <p>Herceptin</p>	<p>-- <u>HER2 positive Metastatic Breast Cancer (MBC)</u></p> <p>a) as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease → registered <u>05/2000</u></p> <p>b) in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable → registered <u>05/2000</u></p> <p>c) in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease → type II var. <u>06/2004</u></p> <p>d) in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab → type II var. <u>4/2007</u></p> <p>-- <u>treatment of HER 2 positive early breast cancer (EBC)</u> following surgery, chemotherapy and radiotherapy → type II var. <u>5/2006</u></p> <p>-- following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel or as part of a treatment regimen in combination with docetaxel and carboplatin → type II var. <u>4/2011</u></p> <p>-- in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients</p>	<p>Breast CA:</p> <p><u>Monotherapy herceptin</u> -- TTP: 3,2 mo; OS: 16,4 mo</p> <p><u>In comb. with paclitaxel:</u> TTP: 3 mo (pac) vs. 7,1 mo (pac+herc) OS: 17,9 mo (pac) vs. 24,8 mo (pac+herc)</p> <p><u>In comb. with docetaxel:</u> TTP: 6,1 mo (doc) vs. 11,7 mo (doc+herc) OS: 22,74 mo (doc) vs. 31,2 mo (doc+herc)</p> <p><u>In comb. with anastrozole:</u> PFS: 2,4 mo (ana) vs. 4,8 mo (ana+herc) OS: + 4,6 mo in ana+herc. group</p> <p>Gastric CA: PFS: 5,5 mo (stand. treatm.) vs. 6,7 mo (st. tr.+herc) OS: 11,1 mo (stand. treatm) vs. 13,8 mo (st. tr.+herc)</p>

Trastuzumab L01XC03 ma Herceptin, consumption in SK related to new indication approved



Active substance	Indication and date of registration	Efficacy
<p>lapatinib L01XE07 Tyverb</p>	<p>Treatment of patients with breast cancer whose tumours overexpress ErbB2 (HER2). -- in combination with capecitabine for the patients with advanced or metastatic disease Patients should have progressive disease following prior therapy which must include anthracyclines and taxanes and therapy with trastuzumab in the metastatic setting → registered 06/2008 -- in combination with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic disease, not currently intended for chemotherapy → type II var. 05/2010</p>	<p>Breast CA: incidence – 350 000 new cases/year in EU Standard therapy: taxanes, anthracyclines, antimetabolites, aromatase inhibitors, antibodies <u>Comb. with capecitabine</u> TTP: 18,3 weeks (capecitabine) vs. 23,9 w (cap.+lapat.) OS: 65,9 weeks (capecitabine) vs. 74,0 w (cap.+lapat.) <u>Comb. with letrozol:</u> PFS: 35,4 weeks (lap. + letrozol) vs. 13,0 weeks (letrozol)</p>
<p>toremifen L02BA02 antiestrogén Fareston</p>	<p>First line hormone treatment of hormone-dependent metastatic breast cancer in postmenopausal patients. Fareston is not recommended for patients with estrogen receptor negative tumours → registre 02/1996</p>	
<p>fulvestrant L02BA03 Faslodex Dr. Jan Mazag</p>	<p>Faslodex is indicated for the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive, locally advanced or metastatic breast cancer for disease relapse on or after adjuvant</p>	<p>Breast CA: incidence – 350 000 new cases/year in EU Standard therapy: taxanes, anthracyclines, antimetabolites,</p>

Imatinib
L01XX28

(Glivec)

1) treatment of

- a) adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) integrated with chemotherapy → registered 07/2001
- b) adult and paediatric patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome (bcr-abl) positive (Ph+) chronic myeloid leukaemia (CML) for whom bone marrow transplantation is not considered as the first line of treatment → type II var. 12/2002
- c) adult and paediatric patients with Ph+ CML in chronic phase after failure of interferon-alpha therapy, or in accelerated phase or blast crisis. → type II var. 12/2002
- d) adult patients with relapsed or refractory Ph+ ALL as monotherapy. → type II var. 09/2006
- e) adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gene re-arrangements. → type II var. 11/2006
- f) adult patients with advanced hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukaemia (CEL) with FIP1L1-PDGFR α rearrangement. → type II var. 11/2006

2) is indicated for

- a) the treatment of adult patients with Kit (CD 117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumours (GIST) → type II var. 05/2002
- b) the treatment of adult patients with unresectable dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) and adult patients with recurrent and/or metastatic DFSP who are not eligible for surgery → type II var. 09/2006
- c) the adjuvant treatment of adult patients who are at significant risk of relapse following resection of Kit (CD117)-positive GIST. Patients who have a low or very low risk of recurrence should not receive adjuvant treatment. → type II var. 04/2009

CML: incidence – 1 case/100 000 people per year

Standard therapy: bone marrow transplantation, IFN-alpha, cytosine-arabinese

Efficacy:

Indication 1a: -- 65% of pts. achieved major cytogenetic response

Indication 1c: Median survival 8 months with imatinib

Indication 1d: Major cytogenetic response rate 90%

Indication 1e: Overall survival 65 months since diagnosis

Indication 1f: 21 from 65 pts achieved complete molecular remission with a median follow-up of 28 months

GIST: Incidence: 0,06 in 10 000 persons in the EU

Standard treatment: surgical, no approved specific drug therapy

Efficacy

Indication 2a:

TTF: 1,2 months (placebo) vs. 6 months (imatinib)

Indication 2b: data on OS not sufficient, PFS more than 18 months after imatinib

Indication 2c: Risk of recurrence reduced by 89% as compared to pl.

Indication and date of registration

Efficacy

dasatinib
L01XE06
Sprycel
ORPHAN

→ registered **11/2006** for following indications:
 -- for the treatment of adults with chronic, accelerated or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib mesilate.
 -- for the treatment of adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.
 -- for the treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukaemia (CML) in the chronic phase → type II var. **12/2010**

CML: Incidence – 1case/100 000 people per year
Standard therapy: bone marrow transplantation, IFN-alpha, cytosine-arabinese, imatinib
Efficacy:
CML:
 2 year survival – 91% of pts treated with 100 mg dasatinib
 PFS: 4 months; OS: 8 months
ALL:
 2year survival – 95% of pst treated with 100 mg dasatinib
Ph+ CML:
 Complete cytogenetic response rate within 12 months -- 77% dasatinib vs. 66% imatinib

nilotinib
L01XE08
Tasigna
ORPHAN

Dr. Jan Mazag

Tasigna is indicated for the treatment of adults with chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. → registered **11/2007**
 In **12/2010** indication changed into: Tasigna is

CML: incidence – 1case/100 000 people per year
 Standard therapy: imatinib
 49% of patients had a major cytogenetic response
 -- major molecular response rate in 12 mo was 44,3% (nilotinim)