



# Médicaments orphelins: réglementations et aspects pratiques en Suisse

1<sup>ère</sup> journée d'information sur les  
maladies rares

HUG

# Plan

- Cadre réglementaire helvétique
- Processus de reconnaissance & Formulaires
- Brève perspective historique

# Loi sur les produits thérapeutiques

## Article 1<sup>er</sup>:

*La présente loi, en vue de protéger la santé de l'être humain et des animaux, vise à garantir la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces.*

# Loi sur les produits thérapeutiques

## Article 14<sup>ème</sup>:

*L'institut prévoit des procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché pour certains médicaments, lorsque cela est compatible avec les exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité, et qu'aucun intérêt de la Suisse ni aucun engagement international ne s'y opposent. Cette règle vaut notamment pour:*

*f. les médicaments importants pour des maladies rares;*

# Loi sur les produits thérapeutiques

Ordonnance d'application d'autorisation simplifiée (OASMed):

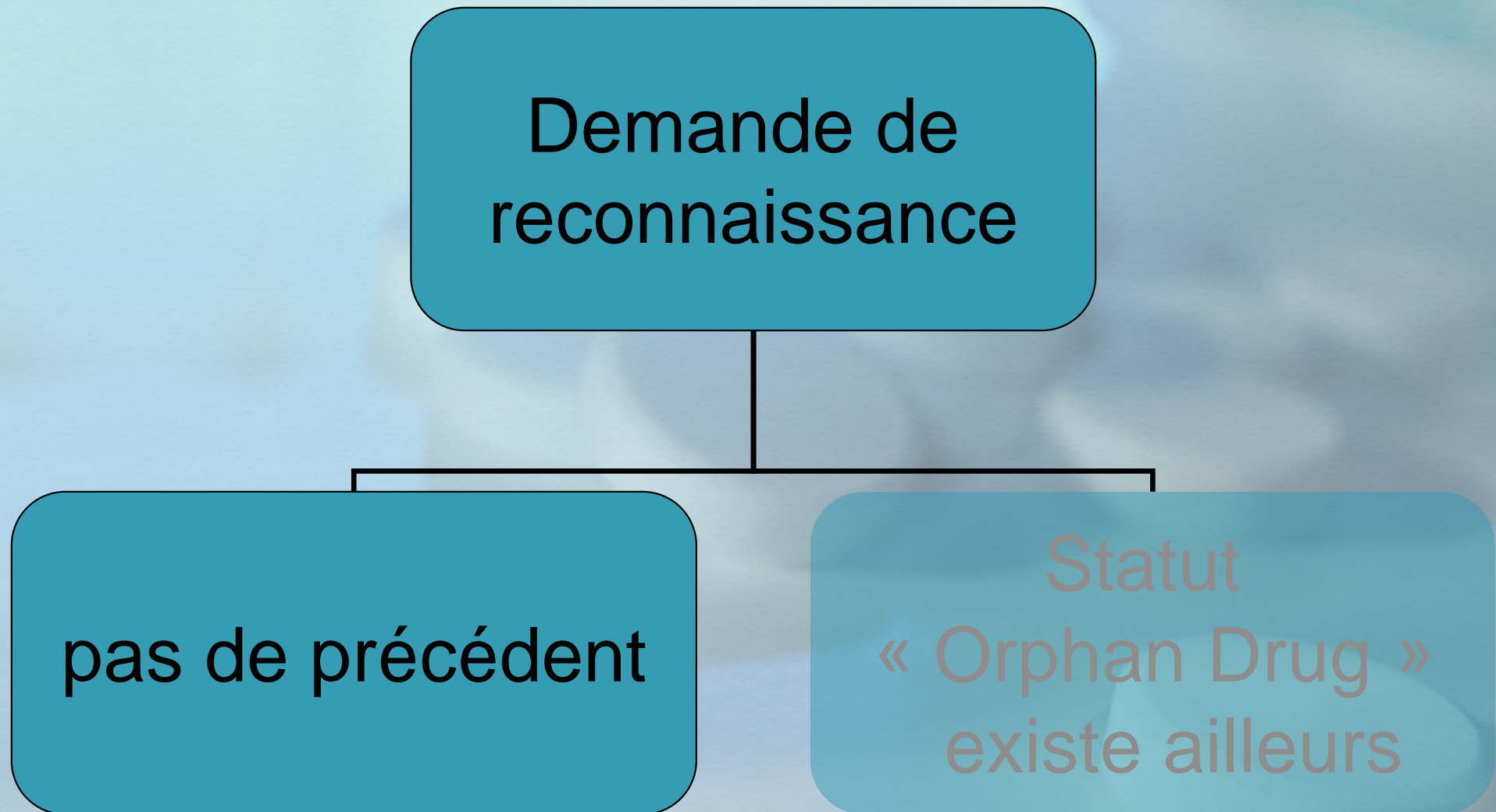
- Reconnaissance du statut « Orphan Drug »
- AMM simplifiée

Référence: commentaires de Swissmedic sur l'OASMed, 2006

# Procédure de reconnaissance

- Le demandeur n'a pas besoin d'être autorisé à « *fabriquer, importer ou faire le commerce de gros ni d'avoir établi son siège en Suisse* »  
(en référence à l'article 10 de la LPTh)
- La demande de reconnaissance peut être anticipée par rapport à une demande d'autorisation de mise sur le marché ou simultanée

# Procédure de reconnaissance



# Procédure de reconnaissance

Article 4ème:

*Le statut de médicament important contre des maladies rares (médicament orphelin) est octroyé sur demande à tout médicament à usage humain dont le requérant prouve:*

*a. qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mettant en danger la vie du patient ou entraînant une invalidité chronique, qui ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille en Suisse au moment du dépôt de la demande,*

# Procédure de reconnaissance

Article 4<sup>ème</sup> al. 2:

Démontrer la prévalence à l'aide des

- a. documents de référence faisant autorité*
- b. tous les détails pertinents sur la maladie à traiter et des articles tirés de la littérature scientifique, prouvant que la maladie peut constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique*

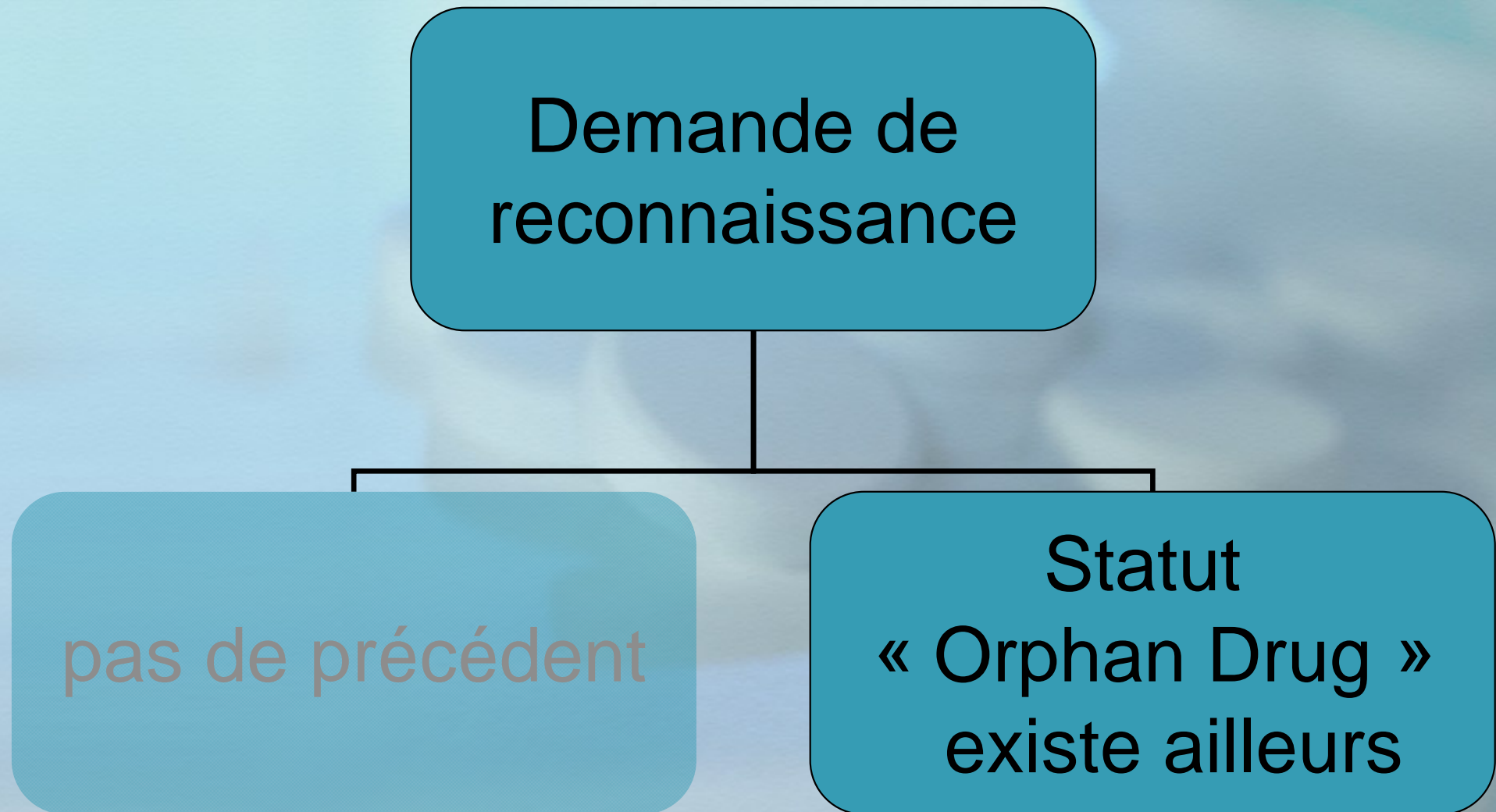
# Procédure de reconnaissance

Article 4<sup>ème</sup> al. 2:

Démontrer la prévalence à l'aide des

*c. d'une analyse bibliographique de la littérature scientifique pertinente ou un renvoi à une telle analyse et des informations issues de banques de données appropriées relatives à la Suisse. En l'absence de telles données suisses, on se référera à des banques de données de pays tiers, à condition de procéder aux extrapolations qui s'imposent.*

# Procédure de reconnaissance



# Procédure de reconnaissance

Article 4<sup>ème</sup> al. 4:

Démontrer l'équivalence de la préparation

*Quiconque dépose une demande pour un médicament orphelin reconnu à l'étranger doit attester que celui-ci et le médicament qu'il veut faire reconnaître en Suisse sont identiques.*

*L'institut peut demander que le requérant lui remette l'évaluation de l'autorité étrangère compétente.*

# Procédure de reconnaissance

Article 4<sup>ème</sup> al. 5:

*Si la demande porte sur une nouvelle indication d'un médicament déjà autorisé,*

*Le requérant dépose une demande d'autorisation isolée pour les seules indications des maladies rares.*

# Procédure de reconnaissance

L'institut publie le registre des médicaments ayant le statut de médicament orphelin.

[www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

Formulaire B3.1.144 (téléchargeable)

N.B: les émoluments sont de CHF 1'000.-

# Procédure de reconnaissance

SWISSMEDIC

## Verzeichnis der Präparate mit Status als wichtige Humanarzneimittel für seltene Krankheiten (Orphan Drug)

Aktualisierungsstand: 02.11.09

| Präparatename                                             | Wirkstoffe                         | Firma | Orphan Status (gemäss Art. 14 Abs. 1 Bst. 1 HMG, Art. 4ff und 24ff VAZV) verliehen für                                 | Status verliehen am      | Status entzogen am | Zugelassenes Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zulassungsnummer | Erstzulassungsdatum |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|
| Afinitor, Tabletten                                       | everolimusum                       |       | Behandlung von metastatischer, hormonunabhängiger, Behandlung von gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren | 05.09.08                 |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                     |
| Arzerra, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | ofatumumabum                       |       | Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie                                                                        | 17.04.09                 |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                     |
| Atriance, Injektionslösung                                | nelarabium                         |       | Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie und lymphoblastischem Lymphom                                         | 29.01.07                 |                    | Behandlung von Patienten mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie und lymphoblastischem T-Zell-Lymphom, die auf Behandlungen mit mindestens zwei Chemotherapierégimes nicht angesprochen haben oder nach der chemotherapeutischen Behandlung ein Rezidiv oder eine Progression entwickelten. | 57899            | 08.08.07            |
| Berirab, Ampullen                                         | Toitwut-immunglobulin vom Menschen |       | Toitwutprophylaxe bei exponierten Personen                                                                             | 17.12.08                 |                    | Toitwutprophylaxe bei exponierten Personen (ausschliesslich in Verbindung mit einer Toitwutimpfung)                                                                                                                                                                                              | 687              | 05.05.04            |
| Berirab, Fertigspritzen                                   | Toitwut-immunglobulin vom Menschen |       | Toitwutprophylaxe bei exponierten Personen                                                                             | 17.12.08                 |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                     |
| Bevacizumab                                               | bevacizumabum                      |       | Behandlung bei malignen Glioma<br>Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom.                                     | 12.09.2007<br>11.09.2009 |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                     |

# Procédure d'autorisation simplifiée

Référence: OASMed articles 24 à 26

Documentation complète mais *L'institut tiendra dûment compte de la rareté de la maladie à traiter et de la difficulté qui en découle de conduire des essais cliniques selon l'art. 5 ou 11 OÈMéd14 dans l'optique des exigences relatives à la documentation scientifique requise pour l'autorisation.*

# Procédure d'autorisation simplifiée

sont exclus

- a. les médicaments immunologiques;*
- b. les produits sanguins;*
- c. les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés;*
- d. les médicaments fabriqués à l'aide d'une technologie recombinante ou d'un procédé fondé sur les hybridomes ou les anticorps monoclonaux ainsi que*
- e. les médicaments fabriqués par génie génétique pour des thérapies novatrices.*

# résumé

Reconnaissance du statut  
de médicament orphelin



AMM

Autorisation de mise  
sur le marché



Prise en charge financière

Admission sur la SL

Admission sur la LMIC

# Incitatifs helvétiques = ?

- La fédération suisse pour tâches communes des assureurs-maladie déclare dans sa circulaire 09/2009:

*« ... depuis la décision prise en 2005 suivant laquelle la SVK se concentre sur le domaine des médicaments orphelins, trois conventions ont été conclues. A l'heure actuelle, des garanties de prise en charge ont été octroyée à 103 patients en tout sur cette base. Dans 13 cas, la SVK, a dû refuser les demandes soumises et n'a conclu aucune convention. »*

# Perspective historique

- 1983 : The Orphan Drug Act, USA
- 1985 : similar in Japan
- 1997 : similar in Australia
- 2000 : European Union  
(Orphan Medicinal products regulation EC141/2000)
- 2006.10.01: OASMed, CH

# Perspective historique

*absence d'une définition unifiée des maladies rares*

- USA: qui touche moins de 200'000 pers.
- Japon: moins de 50'000
- Australie: moins de 2'000

prévalence entre 1 à 8 / 10'000

# Changement de paradigme ?

Jeff Aronson, pharmacologue clinique, suggère une distinction entre maladie rare et maladie orpheline:

**Rareté** définie par la prévalence

**Orphelinat** défini par un critère de décision socio-économique

*maladie dont le traitement dépasse la valeur seuil admise par année de vie qualitative gagnée (QUALY)...partant, considérée comme supportable ou insupportable par le système de financement de la santé*

Référence: éditorial de J. Aronson, BJCP, 2006

# Orphan of profitability ?

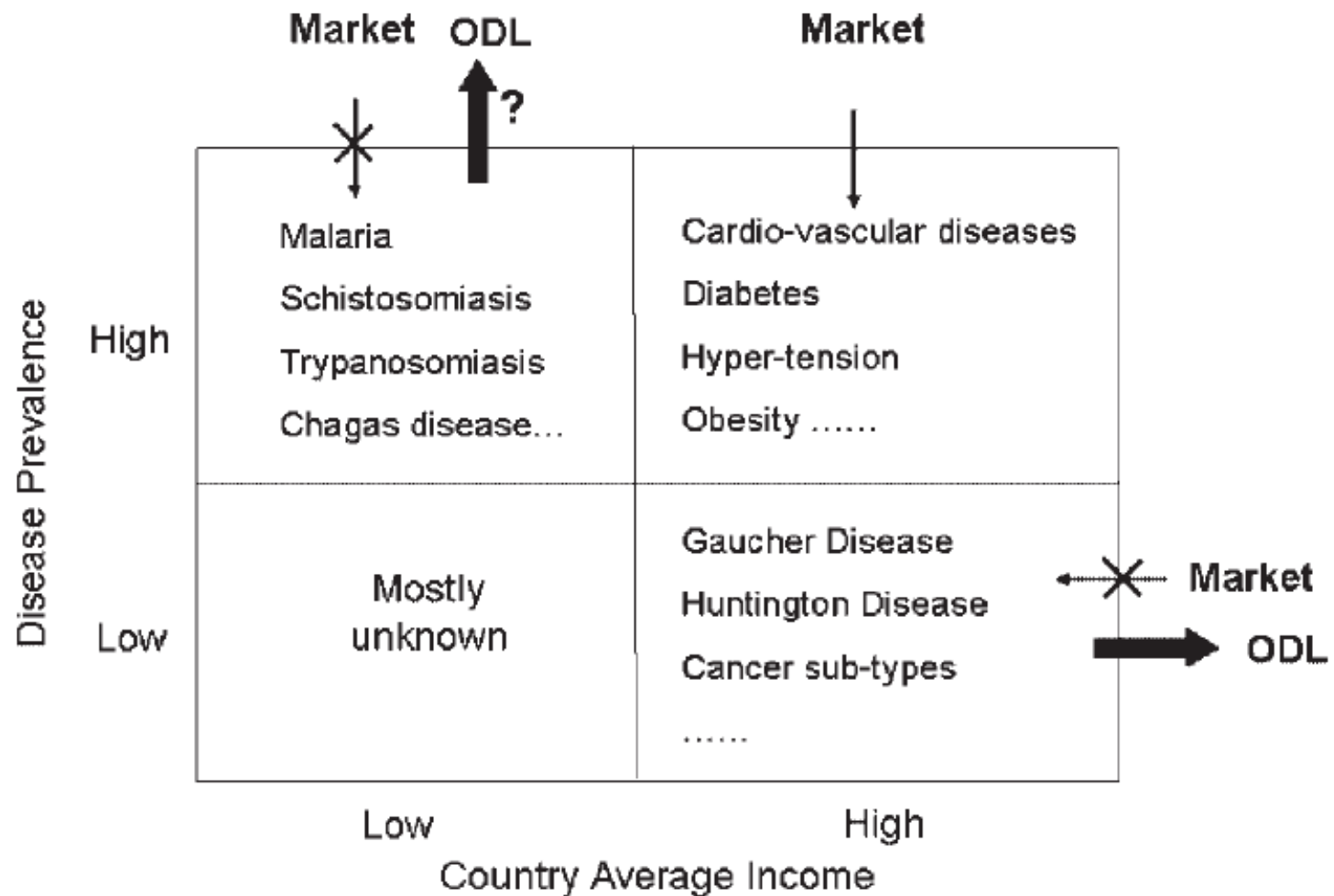


Figure 1. Market-responsiveness matrix for the pharmaceutical industry

Source: Villa et al. Int J Health Plan Manag 2009

# Changement de paradigme ?

- Engagement de fonds publics et/ou de donations pour orienter et financer la recherche au sujet des maladies rares ou négligées
- Engagement anticipé de consommation, permettant de planifier la production et les retours sur investissements (prix négocié *a priori*, concept différent du monopole par exclusivité)

Source: Villa et al. Int J Health Plan Manag 2009

# Incitatifs actuels

|                  |                                              |
|------------------|----------------------------------------------|
| USA (1983)       | Exclusivité de 7 ans<br>390 orphan drugs     |
| Japon (1985)     | Exclusivité de 10 ans                        |
| Australie (1990) | Exclusivité de 5 ans                         |
| EU (2000)        | Exclusivité de 10 ans                        |
| CH (2006)        | prise en charge écon.?<br>35 AAM / 69 orphan |

# Changement de paradigme ?

- Valoriser l'innovation pharma par rapport au service médical rendu
- Supprimer ou réduire l'intérêt du monopole assuré par le système du brevet
- « PPP »

Source: Oprea L et al. J. Med Ethics 2009

## FDA Application

### Results for Orphan Drug Product Designations Search

Total Results: 2090 (84 pages)    Go to page:



[Return to Orphan Designation Search Page](#)

| Row Num | Generic Name                                                                                                                       | Designation Date | Indication                                                                                                                                          |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Ascorbic Acid                                                                                                                      | 05-11-2009       | Treatment of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A.                                                                                                   |
| 2       | (+/-)-7-[3-(4-Acetyl-3-Methoxy-2-Propylphenoxy)Propoxy]-3,4-Dihydro-8-Propyl-2h-1-Benzopyran-2-Carboxylic Acid                     | 03-31-2003       | Prevention of serious adverse events associated with vascular leak syndrome caused by Interleukin-2 therapy                                         |
| 3       | (+/-)-Cis-3-(4-Hydroxyphenyl)-4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-Dihydro-2h-Cromen-7-Ol                                                       | 01-10-2008       | Treatment of pancreatic cancer                                                                                                                      |
| 4       | (+/-)-Cis-3-(4-Hydroxyphenyl)-4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-Dihydro-2h-Cromen-7-Ol                                                       | 01-10-2008       | Treatment of cholangiocarcinoma                                                                                                                     |
| 5       | (+/-)-Cis-3-(4-Hydroxyphenyl)-4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-Dihydro-2h-Cromen-7-Ol                                                       | 02-01-2008       | Treatment of Stage IIB through Stage IV malignant melanoma                                                                                          |
| 6       | (1r,2r)-Octanoic Acid [2-(2',3'-Dihydrobenzo[1,4]Dioxin-6'-Yl)-2-Hydroxy-L-Pyrrolidin-1-Ylmethyl-Ethyl]-Amide-L-Tartaric Acid Salt | 09-17-2008       | Treatment of Gaucher disease                                                                                                                        |
| 7       | (1r,2s) 6-Bromo-Alpha-[2-(Dimethylamino)Ethyl]-2-Methoxy-Alpha-(1-Naphthyl)-Beta-Phenyl-3-Quinolineethanol                         | 01-10-2005       | Treatment of pulmonary tuberculosis (active disease)                                                                                                |
| 8       | (1s)-1-(9-Deazahypoxanthin-9-Yl)-1,4-Dideoxy-1,4-Imino-D-Ribitol-Hydrochloride                                                     | 08-13-2004       | Treatment of acute lymphoblastic leukemia                                                                                                           |
| 9       | (1s)-1-(9-Deazahypoxanthin-9-Yl)-1,4-Dideoxy-1,4-Imino-D-Ribitol-Hydrochloride                                                     | 01-29-2004       | Treatment of T-cell non-Hodgkin's lymphoma                                                                                                          |
| 10      | (1s)-1-(9-Deazahypoxanthin-9-Yl)-1,4-Dideoxy-1,4-Imino-D-Ribitol-Hydrochloride                                                     | 08-10-2004       | Treatment of chronic lymphocytic leukemia and related leukemias to include polymorphocytic leukemia, adult T-cell leukemia, and hairy cell leukemia |
| 11      | (2z)-2-Cyano-3-hydroxy-N-[4-(Trifluoromethyl)Phenyl]-2-Hepten-6-Ynamide                                                            | 01-10-2005       | Prevention of acute rejection following kidney, heart, and liver transplantation                                                                    |
| 12      | (3s)-3-(4-Trifluoromethoxybenzyloxy)-6-Nitro-2h-3,4-Dihydroimidazo[2,1-B]Oxazine                                                   | 07-05-2007       | Treatment of tuberculosis.                                                                                                                          |

## FDA Application

### Results for Orphan Drug Product Designations Search

Total Results: 339 (14 pages)    Go to page:



[Return to Orphan Designation Search Page](#)

| Row Num | Generic Name                        | Designation Date | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Acetylcysteine                      | 10-19-2001       | For the intravenous treatment of moderate to severe acetaminophen overdose                                                                                                                                                                                                        |
| 2       | Adalimumab                          | 03-21-2005       | Treatment of juvenile rheumatoid arthritis                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3       | Albendazole                         | 01-17-1996       | Treatment of hydatid disease (cystic echinococcosis due to <i>E. granulosus</i> larvae or alveolar echinococcosis due to <i>E. multilocularis</i> larvae).                                                                                                                        |
| 4       | Albendazole                         | 01-18-1996       | Treatment of neurocysticercosis due to <i>Taenia solium</i> as: 1) chemotherapy of parenchymal, subarachnoidal and racemose (cysts in spinal fluid) neurocysticercosis in symptomatic cases and 2) prophylaxis of epilepsy and other sequelae in asymptomatic neurocysticercosis. |
| 5       | Aldesleukin                         | 09-14-1988       | Treatment of metastatic renal cell carcinoma.                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6       | Aldesleukin                         | 09-10-1996       | Treatment of metastatic melanoma.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 7       | Alemtuzumab                         | 10-20-1997       | Treatment of chronic lymphocytic leukemia.                                                                                                                                                                                                                                        |
| 8       | Alglucerase Injection               | 03-11-1985       | For replacement therapy in patients with Gaucher's disease type I.                                                                                                                                                                                                                |
| 9       | Alitretinoin                        | 03-24-1998       | Treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma.                                                                                                                                                                                                                                       |
| 10      | Allopurinol Sodium                  | 10-16-1992       | Management of patients with leukemia, lymphoma, and solid tumor malignancies who are receiving cancer therapy which causes elevations of serum and urinary uric acid levels and who cannot tolerate oral therapy.                                                                 |
| 11      | Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) | 12-07-1984       | For replacement therapy in the alpha-1-proteinase inhibitor congenital deficiency state.                                                                                                                                                                                          |
| 12      | Altretamine                         | 02-09-1984       | Treatment of advanced adenocarcinoma of the ovary.                                                                                                                                                                                                                                |
| 13      | Ambrisentan                         | 07-16-2004       | Treatment of pulmonary arterial hypertension                                                                                                                                                                                                                                      |
| 14      | Amifostine                          | 05-30-1990       | For use as a chemoprotective agent for cisplatin in the treatment of advanced ovarian carcinoma.                                                                                                                                                                                  |
| 15      | Amifostine                          | 05-12-1998       | Reduction of the incidence of moderate to severe xerostomia in patients undergoing post-operative radiation treatment for head and neck cancer.                                                                                                                                   |
| 16      | Aminosalicic Acid                   | 02-19-1992       | Treatment of tuberculosis infections                                                                                                                                                                                                                                              |

[www.swissmedic.ch/](http://www.swissmedic.ch/) aller dans Données sur les produits thérapeutiques, puis Autorisations à durée limitée - orphan drugs – mums

|    | A                                                                                                                | B                     | C                         | D                                                                                                                | E                          | F                         | G                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | H                          | I                          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1  | <b>Verzeichnis der Präparate mit Status als wichtige Humanarzneimittel für seltene Krankheiten (Orphan Drug)</b> |                       |                           |                                                                                                                  |                            |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                            |
| 2  | Aktualisierungsstand: 02.11.09                                                                                   |                       |                           |                                                                                                                  |                            |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                            |
| 3  |                                                                                                                  |                       |                           |                                                                                                                  |                            |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                            |
| 4  | <b>Präparatename</b>                                                                                             | <b>Wirkstoffe</b>     | <b>Firma</b>              | <b>Orphan Status (gemäss Art. 14 Abs. 1 Bst. f HMG, Art. 4ff und 24ff VAZV) verliehen für</b>                    | <b>Status verliehen am</b> | <b>Status entzogen am</b> | <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Zulassungsnumm</b>      | <b>Erstzulassungsdatum</b> |
| 35 | Mnesis 45 mg, überzogene Tabletten                                                                               | idebenonum            | Takeda Pharma AG          | Behandlung der manifesten nicht dilatativen Kardiomyopathie bei Patienten mit Friedreichschen-Ataxie             | 29.02.08                   |                           | Behandlung der manifesten nicht dilatativen Kardiomyopathie bei Patienten mit Friedreich-Ataxie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 56276                      |                            |
| 39 | Mycophenolat Mofetil Roche - Celcept                                                                             | mofetili mycophenolas | Roche Pharma (Schweiz) AG | Therapie von Pemphigus vulgaris                                                                                  | 18.04.08                   |                           | In Kombination mit Cyclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstossungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation angezeigt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 53338, 53337, 54701, 54668 | 03.11.95                   |
| 41 | Myozyme, Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung                                    | alglucosidasum alfa   | Genzyme GmbH              | Langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe (Mangel an saurer alpha-Glucosidase). | 13.11.06                   |                           | Myozyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase) indiziert. Für die positive Wirkung von Myozyme bei Patienten mit Morbus Pompe in später Verlaufsform ist bisher eine klinische Wirksamkeit nicht nachgewiesen (siehe «Pharmakodynamik, Klinische Wirksamkeit»).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 58038                      | 22.05.08                   |
|    | Naglazyme, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung                                                      | galsulfasum           | DRAC AG                   | Mukopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy-Syndrom)                                                                 | 04.01.07                   |                           | Naglazyme ist angezeigt für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer Mukopolysaccharidose VI (MPS VI; N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase-Mangel; Maroteaux-Lamy-Syndrom) (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Wie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten als angeborener Stoffwechselstörung ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung insbesondere bei schweren Formen so früh wie möglich zu beginnen, noch bevor nicht reversible klinische Manifestationen der Erkrankung in Erscheinung treten. Mit das Wichtigste ist die Behandlung an schweren Erkrankungsformen leidender junger Patienten im Alter von <5 Jahren, auch wenn | 58224                      | 02.10.07                   |

*Merci pour votre attention*

*discussion*