



# Evaluation of Orphan Drugs: ways forward

---

Carla E.M. Hollak, M. Biegstraaten, M.G.W.Dijkgraaf, R. Hagendijk

Department of Internal Medicine, division of Endocrinology and Metabolism,  
Clinical Research Unit, Academic Medical Center, Amsterdam  
University of Amsterdam, Faculty of Policial Sciences



# Disclosures

## Personal

- Reimbursement of travel costs: Genzyme, Shire

## Group

- Research funded by AMC, ZonMW, Fonds NUTS-OHRA, TlPharma, Industry
  - AMC participates in clinical studies (Biomarin: MPS IV, Genzyme: eliglustat trial)
  - AMC receives
    - Fees for consultancies (Genzyme, Shire Protalix, Actelion)
    - Financial support for patient registries from Genzyme and Shire
    - Unrestricted grants for education in the field of lysosomal storage disorders (Genzyme, Shire)
    - Grant for research within the TlPharma consortium (Genzyme, Shire)

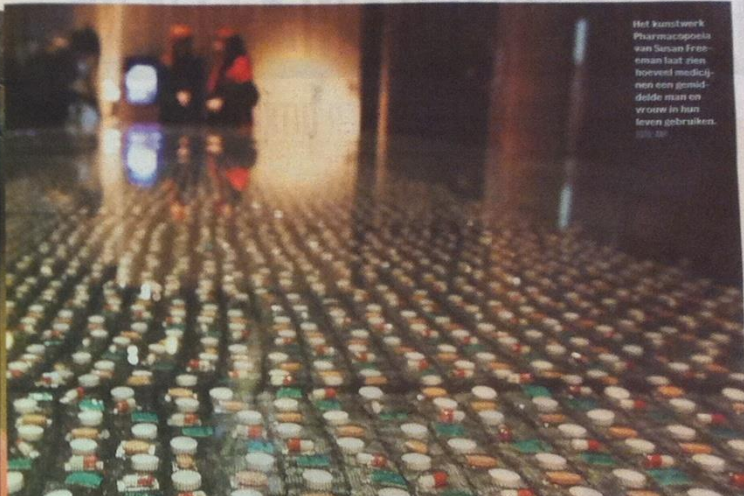
This study was funded by ZonMW, the Netherlands Organisation for Health Research and Development.

# Verbijstering over advies dure medicijnen

## Oppositie wil opheldering

**DEEN DENBURG** De oppositie durft nauwelijks spreken over vergoeding van dure medicijnen voor de CVO's, maar wil wel opheldering van de regering. Het College adviseert nu om 'te dure' medicijnen voor zeldzame ziektes niet meer te vergoeden. Het College adviseert nu om 'te dure' medicijnen voor zeldzame ziektes niet meer te vergoeden. Het College adviseert nu om 'te dure' medicijnen voor zeldzame ziektes niet meer te vergoeden.

Vanuit diverse hoeken van de samenleving klinkt verbijstering over het voorstel om de vergoeding van bepaalde medicijnen te stoppen. Het zou te duur zijn.



## KORT NIEUWS

**Jongvlieg krijgt tik**  
Ingenieur Jongvlieg heeft Duran Jongvlieg terecht met tik op de vingers gegeven. Een poster werd teruggehaald. Hij is nu minder enthousiast dat voor Duran lachen werd gewaarschuwd voor de geuren daarvan. Het jongvlieg werd nu niet meer teruggehaald. Het is nu minder enthousiast dat voor Duran lachen werd gewaarschuwd voor de geuren daarvan.

**Wasscherming staat laag**  
Van de 10 grootste (grijze) waterwerken voor bewoners van de Utrechtse 'waterhoofden' Kanaalsheden, waren er slechts nog maar 10 in gebruik. Bewoners van 12 andere schiedmen hebben gekozen voor de 100 euro per maand die zij krijgen voor het zelf regelen van (grijze) vervuilingen.

**Bombrifje bij KLM**  
Van KLM-lucht is tijdens kort na vertrek teruggekeerd naar Schiphol. Er was een briefje gevonden in het passagiersgedeelte met daarin de boodschap dat er explosieven aan boord zouden zijn. Spoorzoekers en verkenners hebben alle passagiers geïnterviewd.

**Matroos overboord**  
Twee mannen zijn tijdens vervoer voor het overboord gaten van een matroos. In 2009 werd een man bij de KLM van een vliegtuig geparkeerd en in de nacht naar teruggevoerd. De mannen kwamen 10 en 14 jaar old moegen moegen.

**Achtervolging tot paal**  
Een achtervolging door de politie is tijdens in Amsterdam geleidelijk in een oase. De auto da werd achtervolgt, maar tegen een paal. De bestuurder, een 28-jarige man, rakte ernstig gewond.

**Pontbediende vrijuit**  
Een pontbediende is tijdens vervoer voor het overboord gaten van een matroos. In 2009 werd een man bij de KLM van een vliegtuig geparkeerd en in de nacht naar teruggevoerd. De mannen kwamen 10 en 14 jaar old moegen moegen.

## Wat mag een jaartje langer leven kosten?



In ieder geval geen 400.000 euro, vindt het College van Zorgverzekeringen. Het College adviseert nu om 'te dure' medicijnen voor zeldzame ziektes niet meer te vergoeden. Het College adviseert nu om 'te dure' medicijnen voor zeldzame ziektes niet meer te vergoeden.

arc.next



Half 8 Live: Nieuwsuur meeta Knop in je zakdoek

Geen medaille, wel perfect geschoten



Maar zo zeg er wel bij dat de rekening wordt betaald door de belastingbetalers. Groot-Loka-Kanaalsheden Kanaalsheden in tegen het voorstel. Het de werkdagen voorstellen is tegenwoordig. Het hebben nieuwste oplossingen van. Groot-Loka-Kanaalsheden Kanaalsheden met 100 voor een verhoging van de belastingverhoging, maar ook met 100 voor een verhoging van de belastingverhoging.

Maar, ook dat in de Tweede Kamer daarmee omlaag moeten zijn aangekomen. Dit is geen kwestie van niet kunnen, maar van politiek wilgen. Groot-Loka-Kanaalsheden Kanaalsheden van Geert. Ik ben boos. Pierre Heijmans (PvdA) was ook niet bij met de afwijzende reactie van het kabinet. Groot-Loka-Kanaalsheden Kanaalsheden van Geert. Ik ben boos.



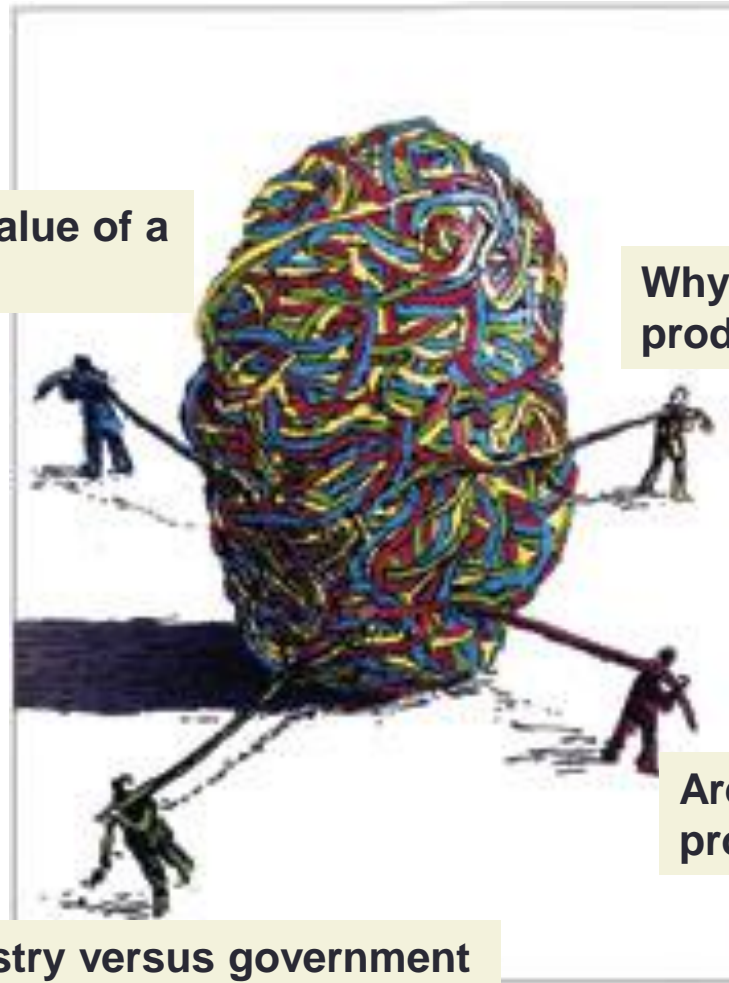
What's a year of life worth?







**How can we judge the value of a human life?**



**Why are the costs of orphan medicinal products so high?**

**Are these orphan medicinal products effective enough?**

**What is the role of industry versus government in development of orphan medicinal products?**



6 October 2014: *dit is de dag*

### **Marcel Levi (AMC) commenting on the free market for drug pricing**

“A free market for drug pricing should end. Prices of expensive drugs are exorbitant and hospitals have to pay for it”

AMC president of the board of directors at the AMC says that Government should play a more prominent role:

*“Following the Pompe and Fabry discussion, our Minister of Health has negotiated with industry on the price of the drugs”*

**Are these orphan medicinal products effective enough?**



# Orphan drug legislation

- Incentives:
  - 10 year market exclusivity
  - Protocol assistance
  - Fee reductions
  - EU-funded research



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH





# Orphan designation criteria



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

## **RARITY (prevalence) / RETURN OF INVESTMENT**

- Medical condition affecting not more than 5 in 10,000 in the EU (around 250,000 people)
- Without incentives it is unlikely that the marketing of the product would generate sufficient return to justify the necessary investment

## **SERIOUSNESS**

- Life –threatening or chronically debilitating

## **ALTERNATIVE METHODS AUTHORISED**

- If satisfactory method exist the sponsor should establish that the new product will be of significant benefit

*REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 16 December 1999*





# Significant benefit

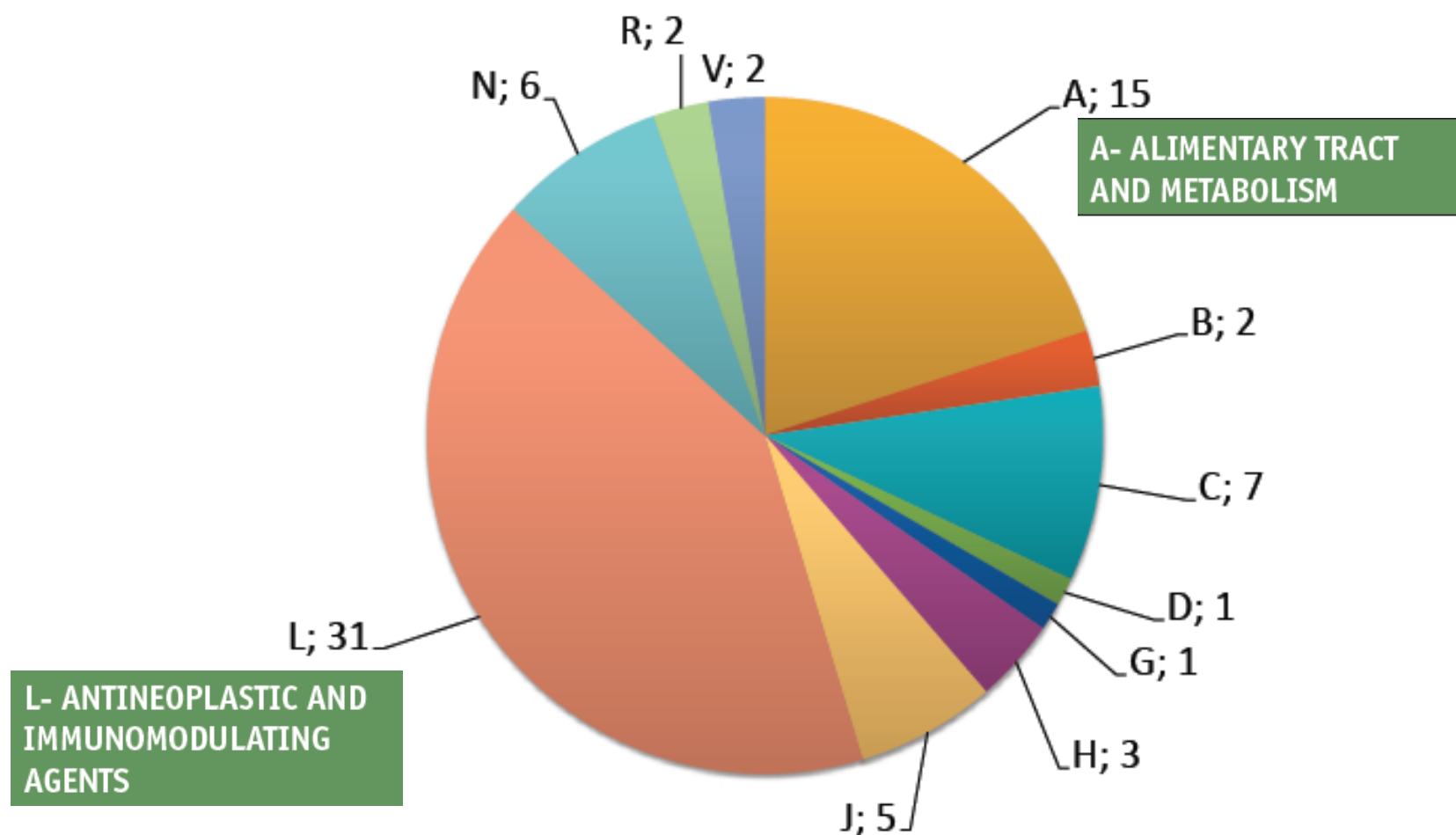


EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Significant benefit: “A clinically relevant advantage or a major contribution to patient care” Based on **assumptions** at the time of orphan designation
- Significant benefit over “existing medicinal products or methods”
- COMP to assess whether or not assumptions are supported by available data/evidence supplied by applicant
- Significant benefit to be **confirmed** at the time of marketing authorisation to maintain orphan status. Data to demonstrate the SB.

*Joint EMA/FDA/MHLW-PMDA orphan medicinal product workshop 10 March 2014  
Presented by: Stiina Aarum MD, PhD*

**Number of orphan medicinal products in Europe with European orphan designation and European market authorisation by ATC category**



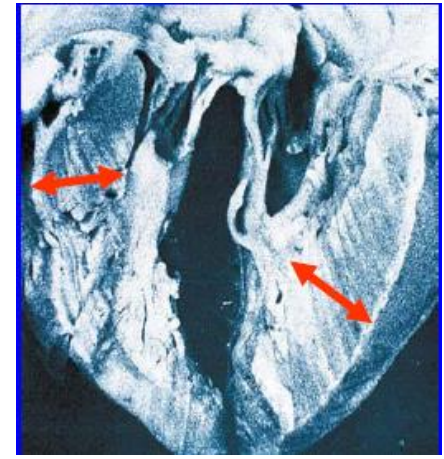


Collaboration in the EU, including sharing of data, is **mandatory** to be able to evaluate the "real world" value of orphan drugs for very rare diseases



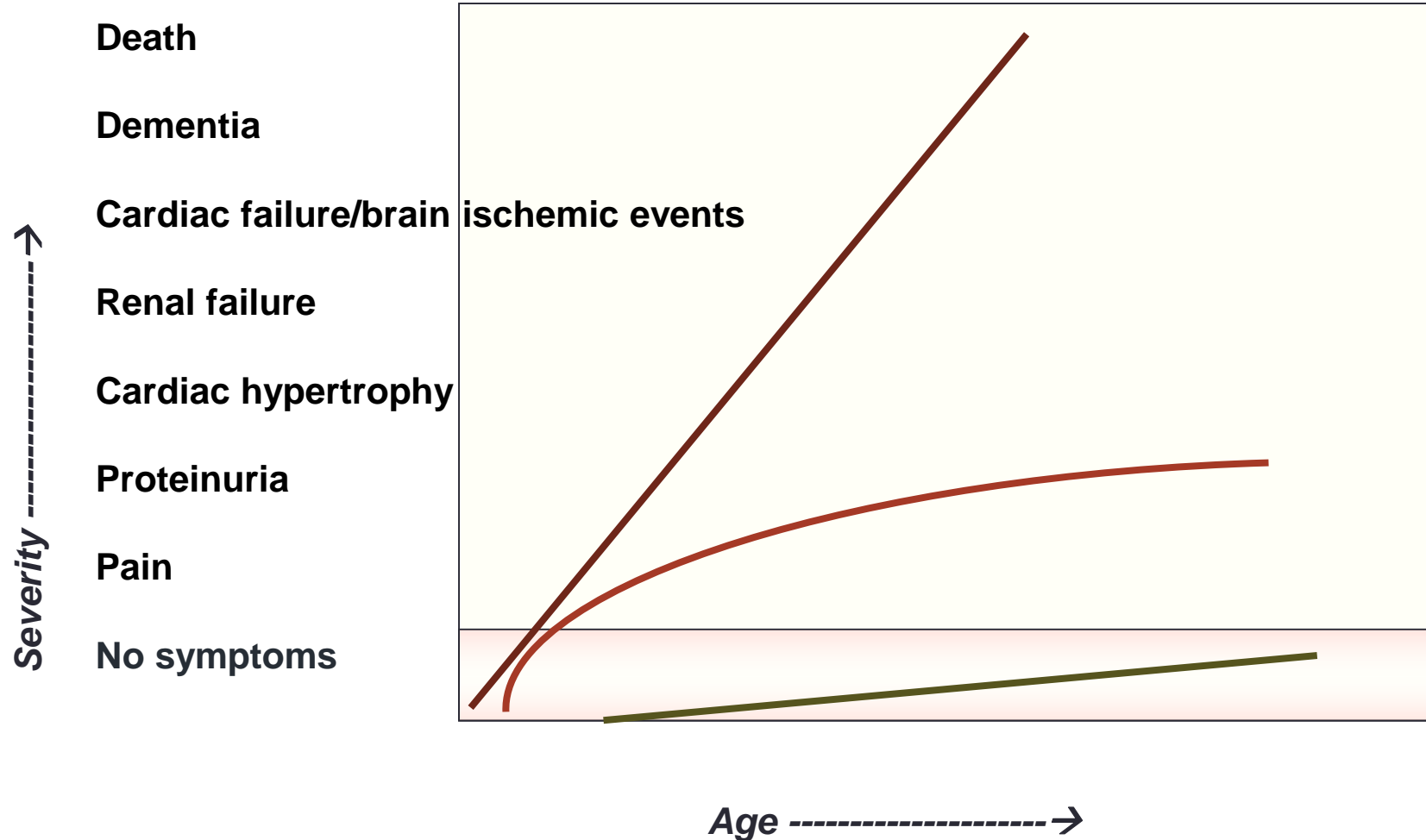
# Fabry disease

- X-linked deficiency of  $\alpha$ -Galactosidase A
- Storage of glycolipids in vascular endothelial cells, smooth muscle cells or other cell types





# Disease course





# Orphan drugs for Fabry disease

*two enzymes authorized in the EU in 2001*

Generic name	<i>agalsidase alfa</i>	<i>agalsidase beta</i>
Brand name	Replagal	Fabrazyme
Company	TKT/Shire	Genzyme
Cell system	Human fibroblasts	CHO
Dose	0.2 mg/kg every two weeks	1.0 mg/kg every two weeks
Costs	~200.000 euro per patient per year	~200.000 euro per patient per year



# Clinical trials

## *agalsidase beta*

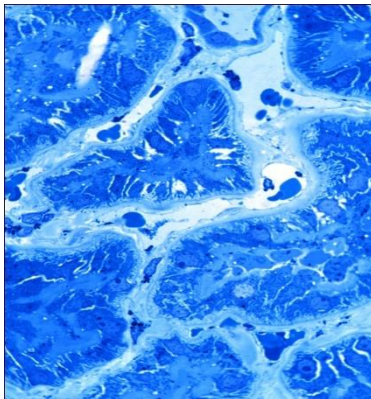
Eng et al *NEJM* 2001; 345: 9-16

## *agalsidase alfa*

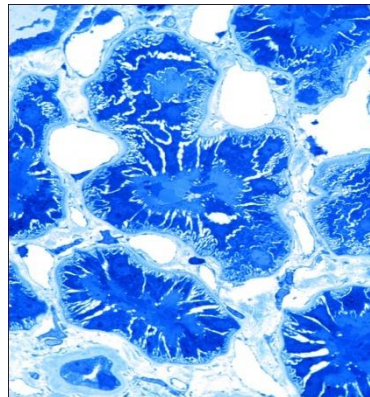
Schiffmann et al *JAMA*. 2001;285:2743-2749

### Clearance of storage in renal capillaries

Baseline: Score = 3

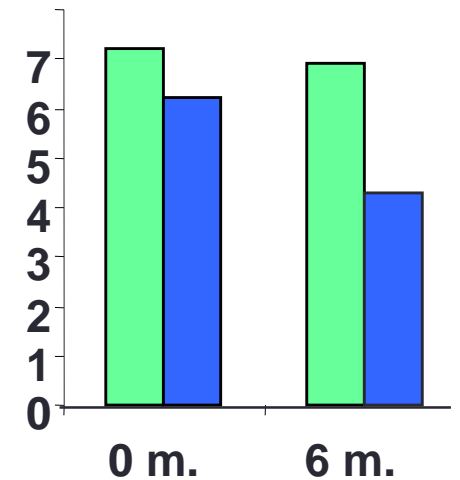


Week 20: Score = 0



### Decrease in pain score

$p = 0.021$



Placebo  
Agalsidase alfa



# Fabry disease

**Agalsidase alfa**

**Post marketing registry:  
Fabry Outcome Survey**

**Board  
Working parties**

**Registry reports  
Symposia  
Expert meetings**

**Agalsidase beta**

**Post marketing registry:  
Fabry registry**

**Board  
Working parties**

**Registry reports  
Symposia  
Expert meetings**

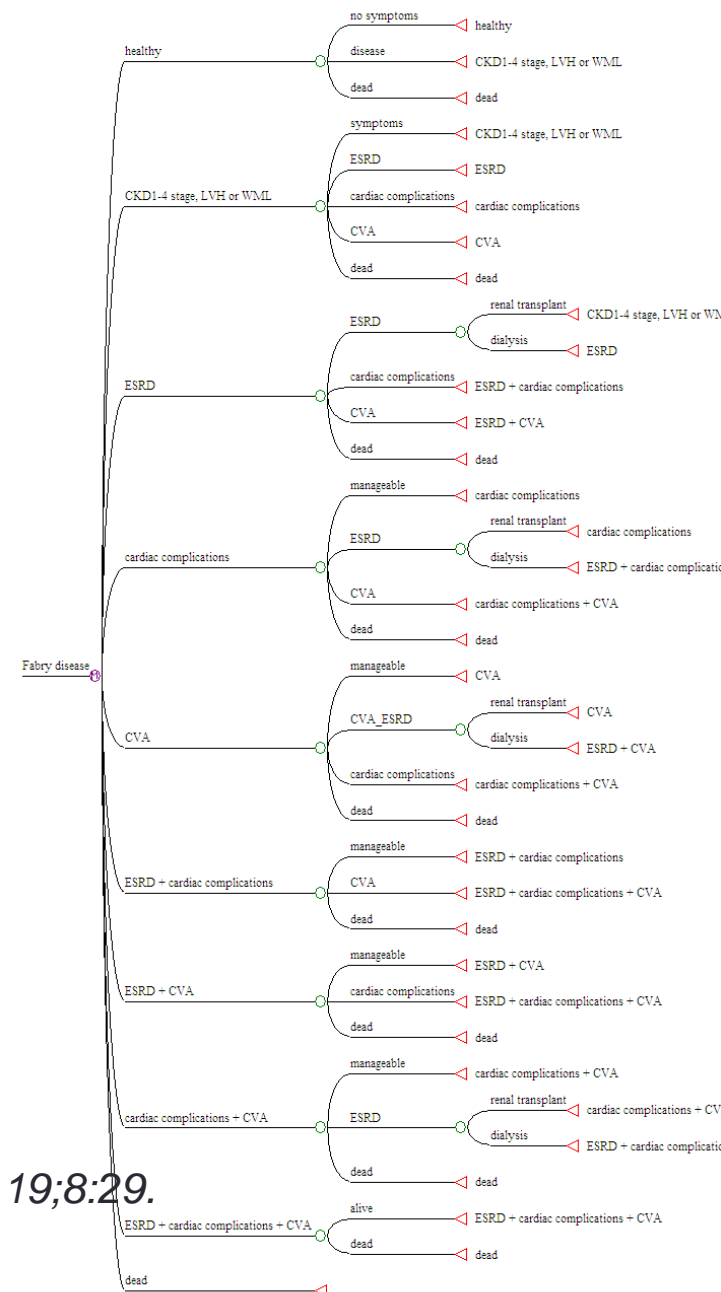




# Policy in the Netherlands

- 2001 authorization of Fabrazyme and Replagal
- Costs of treatment around 200.000 Euro per patient per year
- Installation of reimbursement rule for orphan drugs:
  - Specific requirement: outcomes research, including pharmaco-economic evaluation
  - → research at AMC

	Fabry disease
Lifetime	70
Treatment costs/year	€200.000
Lifetime costs	€9 million - €10 million
Years free of end organ damage	55 → + 1.5 → €5.5 - €7.5 million
QALY's	49 → + 1.5 → €5.5 - €7.5 million €3.3 million discounted



**Rombach et al, Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 19;8:29.**



# Fabry disease studies

- Enzyme replacement therapy is not very effective for the entire disease spectrum
- Individualised treatment is needed (different phenotypes, gender, sex, disease stage, co-morbidities, antibodies etc)
- After more than 12 years:
  - Insufficient knowledge of
    - Natural history
    - Pathophysiology/biomarkers
    - Influence of treatment/co-medication/antibodies on development of complications



# **Treatment of patients with Fabry disease with agalsidase alfa and agalsidase beta: phenotypic diversity necessitates the development of individualized treatment guidelines for subgroups of patients.**

---

**The REFINE study**

**Retrospective Evaluation of Fabry disease: towards INdividualized Enzyme replacement therapy**

**Collaborative effort: Amsterdam, Wurzburg, London**







# EU initiatives

- Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA-OMP)
  - Coordinated approach for post-marketing authorisation research activities and further evidence generation
  - Transparent Value Framework (TVF)
    - instrument for making value-based pricing more transparent → criteria of value to payers
- Clinical Added Value for Orphan Medicinal Products (CAVOMP)
  - Evidence generation plan



# *Towards improved “price for benefit”*

## After authorisation:

- Independent disease registry/database suitable for cost-effectiveness analysis
  - Obligatory
  - Character of phase IV study
  - Shared responsibility of government/pharma/academia/patients
- Adaptation of price based upon
  - Effectiveness
  - Returns of investments
  - Societal acceptance

# AMC cost-effectiveness studies were funded by:



Laura van Dussen  
PhD student

Marieke Biegstraaten  
MD, clinical epidemiologist



Saskia Rombach  
PhD student



Marcel Dijkgraaf, PhD  
Clinical Research Unit

Gabor Linthorst  
MD, PhD



Supported by the Dutch patient organizations,  
In collaboration with the Clinical Research Unit







# Orphan Designation Highlights: 1983-2011

~3740 Designation requests

~2600 Products have received Orphan Designation (~70%)

