



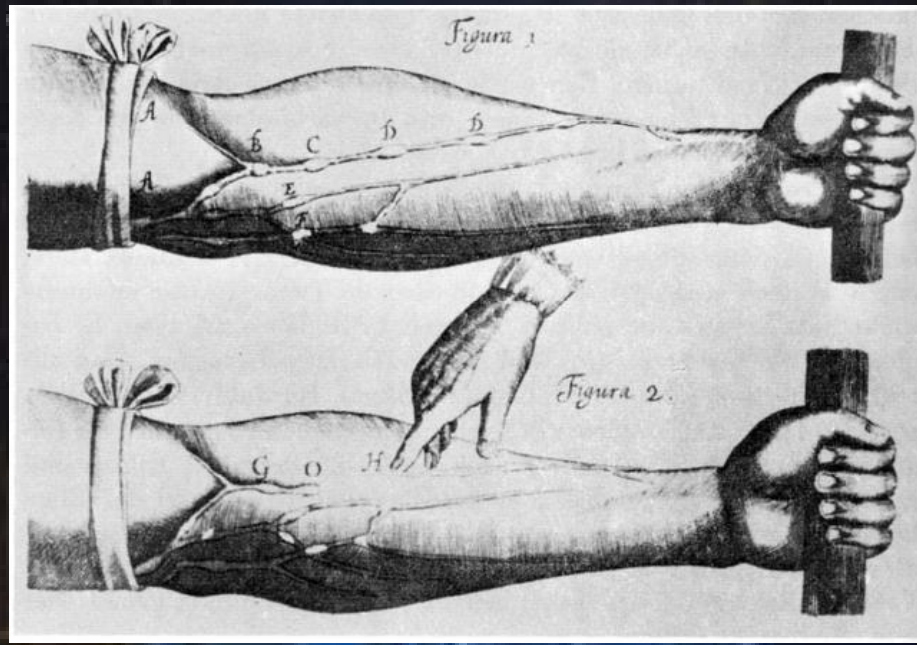
*Rare Disease Day*



# A kísérleti orvostudományi kutatások és a ritka betegek

Dr. Oberfrank Ferenc

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet



Jonathan Beer: William



*"I was informed by one pharmaceutical firm that because of business considerations, including product liability, they could not embark upon the production of human surfactant from amniotic fluid. Another corporation was extremely interested, however. They also con-*  
*re are medications that have been tested in clinical investigations and found effective for a limited number of patients, but have never gone beyond that stage.*

**"The greatest hope for patients comes ultimately from research."**

**—Representative of Voluntary Organization**

*The role of rare disease voluntary groups has been more significant than it should have been*

*They have filled a gap A problem more subtle and insidious than funding is corporate motivations has the paucity of researchers interested in orphan diseases. significance of the role is lack of recognition of*

**—Investigator Studying Huntington's Disease**

**—Representative of Voluntary Organization**

**A betegek és hozzátartozóik  
a legnagyobb várakozással  
a **kutatás** felé fordulnak...**

***„Az amerikaiak mindig megtalálják a helyes megoldást, miután kipróbálták az összes többi.”***

Winston Churchill

## TABLE OF CONTENTS

### REPORT OF THE NATION/ ON ORPHAN



U.S. DEPARTMENT OF HE.  
Public Health Service  
Office of the Assistant Sec  
February 1989

Letters of Transmittal .....	i	Research Training and Career Development .....	46
Executive Summary .....	xiii	Clinical Research Centers .....	46
<b>Part I Introduction</b> .....	1	Private Sector Funding of Rare Disease Research .....	52
Chapter 1 The Commission and Its Activities .....	3	<b>Part IV Product Development and Coordination with Research</b> .....	55
The Purpose of the Commission .....	3	Chapter 7 Product Discovery, Development, and Availability .....	57
The Studies of the Commission .....	4	Barriers to Progress .....	57
The Report of the Commission .....	8	Concerns about Liability .....	59
Chapter 2 Historical Perspective .....	9	Problems in Preclinical and Clinical Research .....	60
Legislative Action .....	9	The Availability of Orphan Products After Approval .....	63
Other Federal Action .....	10	Medical Devices and Medical Foods .....	64
Activities in the Private Sector .....	12	Stimulating Technology Transfer .....	65
<b>Part II Meeting Patients' Needs</b> .....	15	Chapter 8 The Need to Coordinate Research and Development: Efforts .....	67
Chapter 3 The Need for Information .....	17	Areas in Which Coordination Is Needed ..	67
Timely and Accurate Diagnosis .....	17	Underused Coordinating Bodies .....	68
Information on Diseases and Emerging Therapies .....	17	<b>Part V Conclusion</b> .....	69
Sources of Information .....	17	Chapter 9 The Central Office of Orphan and Rare Diseases .....	71
Access to Information on Products and Treatments .....	20	Responsibilities of COORD .....	72
Chapter 4 Financing Patient Care .....	23	References .....	75
Insurability of Persons with Rare Diseases	23	Glossary .....	77
Eligibility for Medicaid and Medicare .....	26	Appendices	
Insurance Industry Criteria for Reimbursement .....	27	Appendix A: List of Commission Members .....	79
Gaps in Coverage .....	27	Public Law 99-91, Orphan Drug Amend- ments of 1985 .....	83
<b>Part III Research</b> .....	31	Appendix B: Charter of the National Commission on Orphan Diseases .....	93
Chapter 5 The Nature and Funding of Biomedical Research .....	33	Appendix C: Implementation of Recommendations .....	101
Basic Research .....	33		
Clinical Research .....	33		
Registries .....	34		
Funding .....	34		
Existing Funding .....	34		
The Need for Increased Funding .....	34		
Investigators' Perception About Funding ..	35		
Peer Review .....	35		
Chapter 6 Research on Rare Diseases .....	41		
Federal Funding of Rare Disease Research	41		
Attracting and Keeping Investigators .....	42		

OMMISSION  
ASES





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES  
NATIONAL COMMISSION ON ORPHAN DISEASES

Public Health Service

5600 Fishers Lane, Room 1-20, Park Bldg., 201-443-6156

Rockville MD 20857

February 27, 1989

The Honorable Louis W. Sullivan  
Secretary  
Department of Health and Human Services  
Washington, D.C. 20201

Dear Mr. Secretary:

In accordance with Section 4(n) of the Orphan Drug Amendments of 1985 (Pub.L. 99-91), as amended, we respectfully transmit the final report of the National Commission on Orphan Diseases.

For millions of Americans who suffer from one of the over 5,000 rare diseases, the prognosis for good health is very uncertain. For most of these disorders, there is no effective treatment, and even simple basic knowledge about the cause, frequency, prognosis and heritability is unknown.

The Commission has heard hours of testimony from patients, their relatives, physicians, investigators, members of private foundations, officers of the appropriate Federal agencies and representatives of pharmaceutical companies. What was both encouraging and frustrating: there are many resources which can help rare disease patients, but there is no mechanism to provide for appropriate and timely use of these facilities and services. In other areas, resources developed and coordinated to meet the unique needs of this population. This report details what the needs are and makes suggestions for their alleviation. While significant costs will be attached to some of the recommendations, many others will involve minimal costs. The relief of human suffering will be enormous.

We hope that the report will provide guidance as you address these issues in the coming months. It has been a privilege for us to serve on this important Commission.



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES  
NATIONAL COMMISSION ON ORPHAN DISEASES

Public Health Service

5600 Fishers Lane, Room 1-20, Park Bldg., 201-443-6156

Rockville MD 20857

February 27, 1989

The Honorable Dan Quayle  
President of the Senate  
Washington, D.C. 20510

Dear Mr. President:

In accordance with Section 4(n) of the Orphan Drug Amendments of 1985 (Pub.L. 99-91), as amended, we respectfully transmit the final report of the National Commission on Orphan Diseases.



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES  
NATIONAL COMMISSION ON ORPHAN DISEASES

Public Health Service

5600 Fishers Lane, Room 1-20, Park Bldg., 201-443-6156

Rockville MD 20857

February 27, 1989

The Honorable Jim Wright  
Speaker of the House of Representatives  
Washington, D.C. 20515

Dear Mr. Speaker:

In accordance with Section 4(n) of the Orphan Drug Amendments of 1985 (Pub.L. 99-91), as amended, we respectfully transmit the final report of the National Commission on Orphan Diseases.

For millions of Americans who suffer from one of the over 5,000 rare diseases, the prognosis for good health is very uncertain. For most of these disorders, there is no effective treatment, and even simple basic knowledge about the cause, frequency, prognosis and heritability is unknown.

The Commission has heard hours of testimony from patients, their relatives, physicians, investigators, members of private foundations, officers of the appropriate Federal agencies and representatives of pharmaceutical companies. What was learned was both encouraging and frustrating: there are many resources which can help rare disease patients, but there is no effective mechanism to provide for appropriate and timely use of these facilities and services. In other areas, resources need to be developed and coordinated to meet the unique needs of this population. This report details what the needs are and makes suggestions for their alleviation. While significant costs will be attached to some of the recommendations, many others will involve minimal costs. The relief of human suffering will be enormous.

We hope that the report will provide guidance as you address these issues in the coming months. It has been a privilege for us to serve on this important Commission.

population. This report details what the needs are and makes suggestions for their alleviation. While significant costs will be attached to some of the recommendations, many others will involve minimal costs. The relief of human suffering will be enormous.

We hope that the report will provide guidance as you address these issues in the coming months. It has been a privilege for us to serve on this important Commission.

Respectfully submitted,

Jess Thorne, M.D.  
Chair  
National Commission  
on Orphan Diseases

Glenn M. Crooks, Ph.D.  
Vice Chair  
National Commission  
on Orphan Diseases



# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## Információhiány

- Az információ nem megfelelő:
  - Nincs elégséges, korszerű, naprakész szakmai információ az orvosok számára
  - A megkérdezett orvosok 42%-a nem tudott megfelelő írásos információt biztosítani páciense és hozzátartozói számára

# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## A meglévő készítmények elérhetősége

- Állandó fenyegetettség:
  - Más országban engedélyezett készítmények elérhetősége és alkalmazhatósága
  - Más indikációval engedélyezett készítmények alkalmazhatósága
  - Nem támogatott gyógyszerek elérhetősége
  - Készítmények támogatási rendjének megváltoztatása vagy hirtelen kivonásuk a piacról

# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## A szükséges ellátás finanszírozása

- Az egyetlen terület, ahol nincs kedvező változás a *US Orphan Drug Act (1983)* megszületése óta:
  - Nem fedezi a költségeket
  - Nem veszi figyelembe a ritka betegek sajátos szükségleteit
  - Hátrányosan megkülönböztető (negatív diszkriminatív) a ritka betegek rovására

# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## Kutatás finanszírozása

### 1. Nem megfelelő

- Mind az alapkutatás, mind a klinikai kutatás esetében a gyakori betegségekre irányul
- Nem veszi igénybe a ritka betegségek kutatásának sajátosságait
- Eltántorítja a kutatókat a ritka betegségek kutatásától

### 2. Nem elegendő

# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## Kutatás koordinációja

1. Nincs megfelelő szövetségi (nemzeti) koordináló mechanizmus
2. Nincs megfelelő kapcsolat a betegek, a gyakorló orvosok, a gyógyszeripar és a kutatásfinanszírozó ügynökségek között.

# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## Jogalkotás és jogalkalmazás

- A kutatást és a fejlesztés felélénkülésének szükséges, de nem elégséges feltétele a gazdasági ösztönzők bevezetése jogalkotás révén.
- Az ösztönzőknek a **gyógyszerek** mellett a **gyógytápszerekre** és az **orvostechnikai eszközökre** is ki kell terjedniük.
- A biztonságosság megtartása mellett fokozni kell az engedélyezési és ellenőrzési tevékenység hatékonyságát.

# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## Kutatás jelentősége és nehézségei

- A kutatás nélkülözhetetlen a ritka betegségek
  - jobb megelőzéséhez,
  - kórismézéséhez,
  - kezeléséhez,
  - a páciensek életminőségének javításához,
  - a hozzátartozók terheinek mérsékléséhez.
- A kutatók nem találhatnak elegendő számú vizsgálati alanyt a klinikai kutatásokhoz.
- A páciensek és hozzátartozóik nem értesülnek az őket érintő kutatásokról, vizsgálatokról.

# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## Nemzeti szintű képviselet és koordináció

- Nemzeti szinten is fel kell gyorsítani a fejlődést a ritka betegek ellátásában
- Ehhez nemzeti koordináló központ (COORD) szükséges, amely
  - ellátja az érdekképviseletet a központi kormányzat felé,
  - Kapcsolatot tart a családokkal, orvosokkal, kutatókkal és civil szervezetekkel,
  - Elősegíti, szervezi a kapcsolattartást közöttük.
  - Feldolgozza és a döntéshozók és a kutatók számára közvetíti a beérkező információt, igényeket.
  - Megoldási javaslatokat tesz.



# *USA Kongresszusi Bizottság (1989)*

## Oktatás, képzés, tájékoztatás

- A nemzeti koordináló központ feladata elősegíteni valamennyi érintett megfelelő tájékozottságát, képzettségét és ennek szinten tartását:
  - Betegek, családjaik
  - Civil szervezetek, támogató csoportok
  - Orvosok, orvostanhallgatók, kutatók
  - Gyógyszergyárok, gyógyszerforgalmazók
  - Biztosítók
  - Állami szervek, hatóságok

# Európa és Magyarország

- Egyre szervezettebb és láthatóbb mozgalom
- (Szak)politika felfigyelt rá, de még nem elég magas szinten
- Szakemberek aktivizálódnak, szervezkednek
- Egyes kutatási és klinikai területeken kiváló potenciál áll rendelkezésre
- Készül a stratégia, még késnek a hatékony jogi, finanszírozási és szervezeti intézkedések
- Nem elég beszélni róla...
- Tovább kell dolgozni...

# A szerveződés *önmagában* nem elegendő...

## UNDERUSED COORDINATING BODIES

There are at present several mechanisms designed to coordinate research and development efforts, among them:

- The Office of Orphan Products Development in FDA,
- The Orphan Products Board in the Office of the Assistant Secretary for Health,
- The Commission on Drugs for Rare Diseases of the Pharmaceutical Manufacturers Association,
- The Orphan Developers Coalition,
- The Institute for Orphan Drugs of the Generic Pharmaceutical Industry Association,
- The Association of Biotechnology Companies.

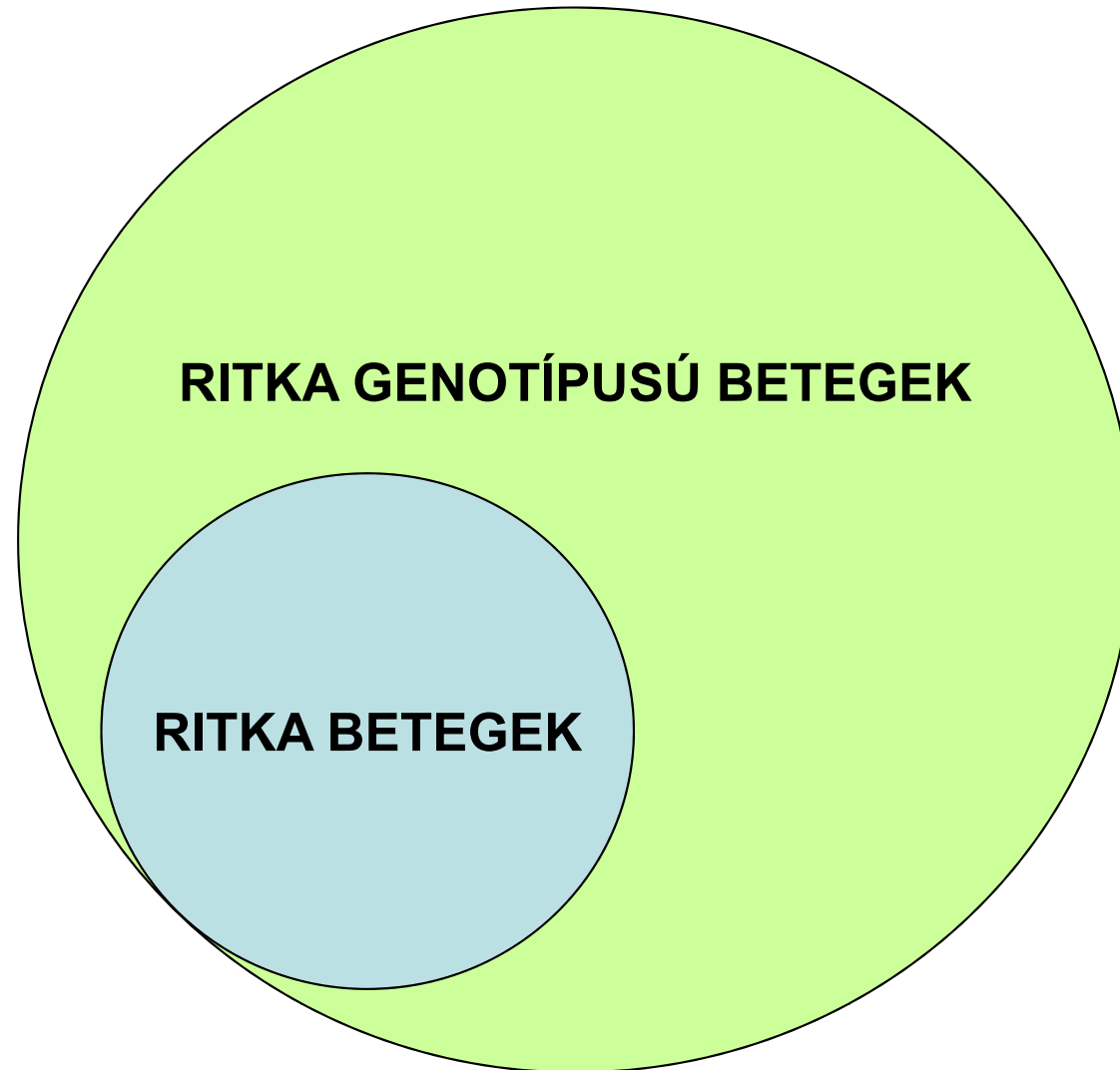
The availability of these coordinating groups must be publicized, and persons concerned with rare diseases need to use them to avoid wasting precious research dollars on duplicative or improperly designed trials.

**USA 1989:**

**6**

***ritka betegségekre  
specializált  
kutatást és fejlesztést  
koordináló szervezet  
létezett***

Új korszak: *-ikák kora,*  
*rendszerbiológia, farmakogenomika*



# ***Farmakogenomika és gyógyszerinnováció***

## **Alap kutatás, felfedező kutatás:**

A genetikai állomány változatosságának összefüggésének leírása a szervezet ép és kóros működésével

## **Alkalmazás közeli kutatás**

A kívánatos és nem kívánatos gyógyszerhatások összefüggésének leírása a genetikai állomány egyén- és csoportfüggő változatosságaival, biomarkerek és gyógyszer-támadáspontok azonosítása

# ***Farmakogenomika és gyógyszerinnováció***

## **Klinikai kutatás, kísérleti fejlesztés:**

Új illetve új típusú, biztonságos és hatékony gyógyszerek, eljárások kifejlesztése új módszerekkel

## **Klinikai alkalmazás (piaci forgalmazás):**

Eddig nem kezelhető betegségek gyógyítása

A meglévő gyógymódoknál jobb eredményesség

- Definitív ellátás
- „Személyre szabott orvoslás”
- Kisebb hatásos gyógyszer mennyiség,
- Nincs, vagy kevesebb, enyhébb nem kívánt hatás

# ***Farmakogenomika és gyógyszerinnováció***

**Új hatósági és gyógyszerpiaci hozzáállás:**

új stratégia,

új viszonyulás a partnerekhez,  
lehetőségekhez

**Új szabályozás és menedzselés  
szükségessége**

# Farmakogenomika és gazdasági ösztönzők

Meghatározó a gazdasági-társadalmi környezet, ösztönzők:

- Ma a betegségek 10%-a kapja a források 90%-át
- Ez a 10% döntően a fejlett országokban jellemző betegségek közül kerül ki.
- Egy betegség lehet gyakori az egyik, ritka a másik országban.



# Ritka betegségek és gazdasági ösztönzők

Tisztán piaci alapú megközelítés nem lehetséges:

- A ritka genotípusú populáció nem képes garantálni a gyógyszerfejlesztés és forgalmazás költségeinek gazdaságosságát
- A túl magas költségeket nem tudja minden rászoruló megfizetni vagy megfizettetni

# Az állami beavatkozás lehetőségei

## **Szabályozás, forrásallokáció:**

- Ritka betegségek kutatásának, gyógyszerek fejlesztésének közforrásokból való támogatása
- A magánszponzorok számára adókedvezmények biztosítása
- A fejlesztő gyógyszergyárak számára klinikai kutatástámogatás biztosítása közforrásokból
- Szabadalmi védelem, kizárólagos forgalmazás jogának meghosszabbítása

# ***Lehetőségek:***

- A gyógyszerfejlesztés költségeinek a jelentős csökkentése
  - Jobb és hatékonyabb gyógyszer-célpontok meghatározását teszi lehetővé
  - Kisebb volumenű klinikai kipróbálást igényel megfelelő hatékonyság és biztonságosság elérése mellett.
- Kihívás a globálisnál kisebb potenciálú gyógyszergyártók előtt

*(nemzeti vagy regionális KKV irányultságú támogatási programok?!)*

## ***Problémák, nehézségek:***

- Prioritások jó megválasztása: a várható klinikai hasznosság igazoltsága
- A genetikai tesztekkel kapcsolatos problémák kezelése
- Számos, sokrétű etikai probléma

# Európa és Magyarország

- A szükségletek, lehetőségek és esélyek megvannak
- Készül a stratégia
- Egyelőre késnek a hatékony jogi, finanszírozási és szervezeti intézkedések
- Nem elegendő a szakpolitika meggyőzése

Nem elég beszélni róla.

Nem elég beszélni róla.  
Tovább kell dolgozni...

Nem elég beszélni róla.  
Tovább kell dolgozni...

Köszönöm a figyelmet!