

# Съвременни аспекти на европейските регулации на лекарствата-сираци

Доц. Харалд Енцман,<sup>1</sup> проф. Бетина Кестнер,<sup>1</sup> д-р Любина Тодорова,<sup>2</sup> Мария Камушева,<sup>3</sup>  
чл.-кор. проф. Мила Власковска,<sup>4</sup> проф. Генка Петрова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федерален институт за лекарствени продукти и изделия, Бон, Германия

<sup>2</sup>Изпълнителна агенция по лекарствата, България

<sup>3</sup>Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

<sup>4</sup>Медицински факултет, Медицински университет, София

## Резюме

В настоящата работа се представя по какви критерии и по какъв начин се извършва разрешаването на лекарствата като ЛПРБ от Комитета за лекарствата-сираци на ЕМА, какви мерки за подпомагане са на разположение по време на процеса и в дадения случай след неговия успешен завършек, какви са понастоящем съществуващите отворени въпроси и актуални дискусии в Европа и България.

В Европа формалното удостоверяването на едно лекарство за редки болести (ЛПРБ) е предпоставка за преход към отнасяните към това законово предвидени изисквания. Удостоверяването за ЛПРБ се осъществява от Европейската комисия по препоръка на Комитета по лекарства за редки болести към Европейската агенция по лекарствата и коренно се различава от пускането на пазара на едно лекарство. Решаващи критерии за удостоверяването като ЛПРБ са ниска честота (не повече от 5 на 10 000 жители от Европейската общност) и тежест на заболяванията и очакваната от ЛПРБ „значителна полза“ за пациентите. Мерките за стимулиране обхващат освобождаване от такси и безплатно научно обсъждане, както и до 10-годишен пазарна ексклузивност. Настоящата работа представя процеса на удостоверяване и осветява възможното влияние на нови развятия в областта на плащане на разностите и завишаващо индивидуализиращата се медицина.

**Ключови думи:** лекарствено законодателство, лекарства-сираци, редки болести, разрешаване на употреба на лекарствата.

## Current Issues in Orphan Drug Regulation in the EU

Harald Enzmann,<sup>1</sup> Bettina Kaestner,<sup>1</sup>  
Lyubina Todorova,<sup>2</sup> Maria Kamusheva,<sup>3</sup>  
Mila Vlaskovska,<sup>4</sup> Guenka Petrova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn, Germany

<sup>2</sup>National Drug Agency, Bulgaria

<sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University, Sofia

<sup>4</sup>Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

## Abstract

The work presents the criteria and procedure for designation and marketing authorization of orphan medicinal products by the Committee for Orphan Medicinal Products of EMA, the available marketing and regulatory measures to support the process and after its fulfillment, what are the existing open questions and discussions in EU and Bulgaria.

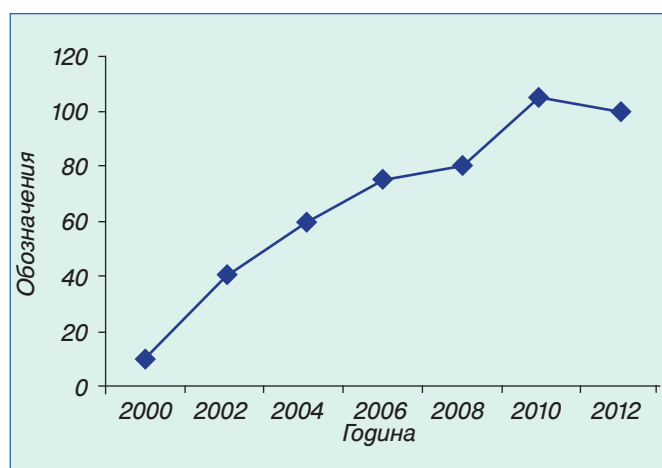
In the European Union, the designation as an orphan medicinal product (OMP) by the Committee for Orphan Medicinal Products of EMA is a prerequisite for several incentives. The designation is granted prior to and independent from the marketing authorization by the European Commission after recommendation by the Committee for Orphan Medicinal Products at the European Medicines Agency. Relevant criteria include low prevalence (less than 5 to 10 000 inhabitants of the EU), severity of the disease and expected „significant benefit“ for patients. Incentives include the reduction of regulatory fees, free scientific advice at EMA and – most importantly – 10 years market exclusivity. The regulatory procedures and the criteria for Orphan Drug Designation, the consequences of an orphan drug designation for marketing authorization and the various incentives are described. Current open questions in EU and Bulgaria, the possible influence on the new scientific researches as well as impact on the individualized medicine are discussed.

**Key words:** pharmaceutical legislation, orphan medicines, rare diseases, marketing authorization of medicines.

## Въведение

Развитието на нови лекарства за лечение на редки заболявания трябва да се стимулира от държавата. Въпреки че в различните държави съществуват национални различия, то те обикновено са в някои детайли, а ядрото на законодателството е европейското. Още много рано в разработването на едно лекарство като първа стъпка трябва да стане формално признаване на статуса на лекарство-сирак според ясно дефинирани критерии. Това определяне на едно лекарство като лекарствен продукт за лечение на редки болести (ЛПРБ) дава впоследствие право на различни отстъпки и стимули. В САЩ още в 1983 г. е прието съответно законодателство със Закона за лекарствата-сираци. В последствие подобни условия са били създадени и в Япония със законодателството за лекарствата-сираци от 1997 г. В югоизточното азиатското пространство последва през 1997 г. законодателство за лекарствата-сираци в Сингапур и в 1998 г. – подобен закон в Австралия. В Китай се обсъжда собствено законодателство за лекарствата-сираци, което ще трябва да предостави особен статут.<sup>1</sup> В европейското пространство законодателните инициативи започнаха сравнително по-късно. В Европейския съюз (ЕС) от 2000 г. съществува подпомагане за ЛПРБ, които се дефинират главно чрез Регламент (ЕГ) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 1999 и чрез Регламент (ЕГ) № 847/2000 от 27 април 2000 г. Оттогава броят на ежегодно подаваните заявления за удостоверяване на ЛПРБ непрекъснато се увеличава (фиг. 1).

Въпреки съпоставимите цели на отделните законодателства и сходната формулировка, детайлите на удостоверяване на лекарствените продукти като ЛПРБ и на подпомагане са уредени различно. Поради това настоящата работа ще се концентрира по-нататък предимно върху положението в ЕС. Въпреки че по принцип при удостоверяване на едно лекарство като ЛПРБ се вземат в съображение



Фиг. 1. Повишаване на обозначения

заболявания на всички органи или на всички нозологични единици, от подадените заявки е видно, че около половината от разгледаните предложения са за лекарства за лечение на онкологични заболявания. Това би могло поне отчасти да се дължи на силно незадоволените медицински потребности (unmet medical need) в тази област. Под силно незадоволените медицински потребности трябва да се разбира или пълната липса на терапевтична възможност или пък наличие на терапевтични възможности, при които има още възможности за подобрене. При това високият дял онкологични лекарства би могъл да е обусловен и от понастоящем необходимите за изпълнение критерии за удостоверяване на лекарства като ЛПРБ и тяхното тълкуване от Комитета за лекарствата сираци (Committee for Orphan Medical Products, COMP).

В настоящата работа се представя по какви критерии и ход се извършва разрешаването на лекарствата като ЛПРБ от Комитета за лекарствата сираци на ЕМА, какви мерки за подпомагане са на разположение по време на процеса и в дадения случай след неговия успешен завършек, какви са понастоящем съществуващите отворени въпроси и актуални дискусии в Европа и България.

## Разрешаване на лекарствени продукти за редки болести (ЛПРБ)

Разрешаването на лекарства като ЛПРБ се извършва в Европейската общност от Европейската комисия по препоръка на COMP (Committee for orphan medicinal product) на Европейската лекарствена агенция (European Medicines Agency, EMA). Решението се публикува в регистъра на общността на интернет-страницата на Комисията.

## Комитет за лекарства-сираци

COMP е една експертна колегия от общо 35 души. Всяка страна-членка от 27-те участващи в Европейския съюз страни изпраща в този комитет един национален представител. Към това се добавят 3 определени от Европейската комисия представители, които представят пациентските организации, и други 3 представители, които Европейската комисия номинира по препоръка на ЕМА. Към тези членове с право на глас място в Комитета има и един представител на Европейската комисия. Норвегия и Исландия като страни на Европейската зона за свободна търговия също изпращат представители, които се причисляват към Комитета с право на изказване, но без право на гласуване. Предложения за разрешаване на лекарствен продукт като ЛПРБ се отправят към ЕМА, при което по правило преди тяхното подаване има една или повече съвещателни информационни срещи между вносителя на пред-

ложението и представители на Агенцията. Непосредствено след постъпване на предложението то се валидира от ЕМА, т.е. проверява се за формално съответствие с изискванията и пълнота, преди да бъде предадено по-нататък на СОРР за оценка на съдържанието.

### Критерии за оценка в процедурата за разрешаване

За да се установи дали е показано лекарството за лечение на редки болести, от СОРР се преценява дали са изпълнени назованите критерии в Регламент (ЕГ) № 141/2000 за лекарства за редки болести (табл. 1). Преценява се най-вече тежестта и редкостта на заболяването, респективно на страданието и на очакваните ползи от лекарството за пациентите.

### Тежест на заболяванията

Тежестта на заболяването се преценява според това, дали то е животозастрашаващо или води до хронична инвалидност. Този критерий работи, когато предложението за разрешаване на лекарствен продукт като ЛПРБ трябва да бъде обосновано с редкостта на страданието, респективно на ограниченото разпространение на заболяването. Алтернативно е предвидено също, че признаването на един лекарствен продукт като ЛПРБ може да стане, когато лекарството „е предназначено за лечение на тежко и хронично страдание в Общността и въвеждането на лекарства в Общността без стимули вероятно не би донесло достатъчно приходи, за да се оправдаят нужните инвестиции“.<sup>2</sup> В този случай представянето и на критерия „животозастрашаващо или инвалидизиращо заболяване“ не е предпоставка, достатъчно е, че се касае за хронично заболяване и редкостта му не е задължителна. Затова трябва подробно и убедително да е представено, че едно целесъобразно разработване на продукта без признаването му като ЛПРБ не изглежда възможно.

1. Предназначен за диагностика, профилактика или лечение на рядко заболяване

или

Предназначен за диагностика, профилактика или лечение на животозастрашаваща, силно инвалидизираща болест или тежко и хронично заболяване и че е малко вероятно, поради липсата на насърчителни мерки, продажбата на този ЛП да донесе достатъчна печалба.

2. Не съществува задоволителен метод за диагностика, профилактика или лечение на заболяването в Общността

или

Ако съществува, то въпросният лекарствен продукт ще бъде от съществена полза.

Табл. 1. Критерии за обозначаване на ЛП като сирак, съгласно Регламент 141/2000

### Рядкост на болестите

Критерият за рядкост се разглежда като изпълнен, когато съответното заболяване е налице при не повече от 5 на 10 000 жители на Европейската общност. Дефиницията за рядкост по отношение на честотата изглежда еднозначна, но заслужава по-дълбочено разглеждане. Важно за отбелязване е изключителното отношение към Европейската общност. Съществува възможност дадено заболяване да е често в друг регион, но рядко за Европа, например някои тропически болести. Тук трябва да се отбележи, че заедно с дефиницията за честота се взема предвид и начинът на протичане на едно заболяване: При едно много бързо развитие, водещо до смърт, броят заболявали в даден момент в ЕС ще бъде сравнително малък, докато при еднаква заболеваемост едно дълго, хронично протичане ще води до отчитане на по-висока честота. Отношението на критерия за рядкост към болестността, а не към годишната заболеваемост, може да бъде оправдано с това, че за едно хронично протичащо заболяване вероятно са в сила различни икономически условия. По този начин изпълват по-високите стойности на терапията при хронично протичане (поради по-дълъг период на лечение), т.е. в този случай разработки на индустрията изглеждат смислени, дори без допълнително стимулиране.

### Незадоволени терапевтични нужди и значителна полза

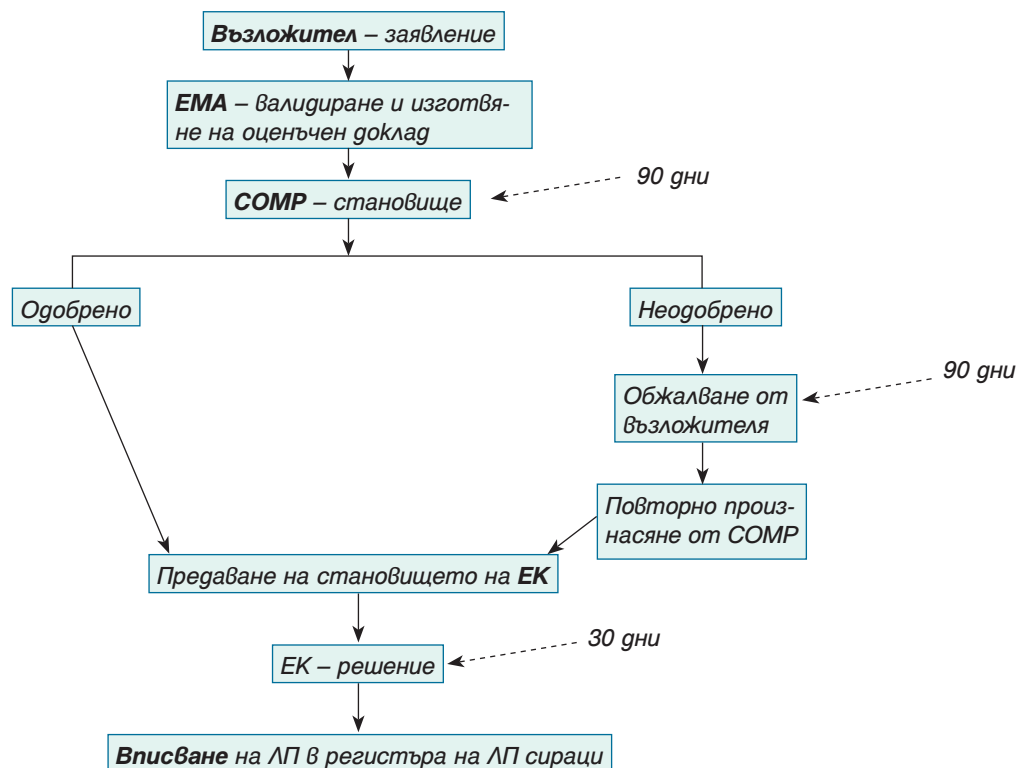
Критерият, че „Все още няма задоволителен метод за диагноза, превенция или лечение на болестта“ (unmet medical need) или че новите лекарства трябва да имат значителна полза (significant benefit), различава европейското от американското разбиране. В значимите критерии за признаване на едно лекарство за лекарство-сирак в САЩ липсва пасаж, отговарящ на „significant benefit“. При това трябва да се има предвид, че вероятно признати алтернативи не се ограничават само с допуснати в Европейската общност лекарства, а също могат да включват и други – напр. технически медицински продукти или хирургични методи. В съответствие на Регламент (ЕГ) № 847/2000 под значителна полза се разбира клинично значимо предимство или значително подобрене на състоянието на пациента. В повечето случаи значителната полза се изразява в подобро действие или с клинично значими подобрения във фармакокинетиката. Възможно е да се обосновава в по-евтин начин на приложение, подобрявайки комплайънса, и това да се счита за значителна полза. Също така едно допълнително усъвършенстване може да удовлетвори европейския Регламент № 141/2000 по отношение на „значителна полза“ – напр. усъвършенстване на лекарство, предназначено за прилагане в болнични условия, така че да може да

се прилага амбулаторно, увеличавайки спектъра на приложимост с нови групи пациенти. Тъкмо очакването или – често по-добре – прогнозата за значителна полза, която не съществува под такава форма в американското законодателство за лекарствата-сираци, поставя високи изисквания за научната работа на СОРМ, която трябва най-малко да защити правдоподобността на постулираната полза без възможността на този ранен етап във времето да разполага с данните от всеобхватни проучвания след пускане на пазара. Данните, необходими за позитивна оценка на СОРМ, могат значително да се различават едни от други според продукта и неговата фаза на разработване. Само приемането на нов механизъм на действие в сравнение с вече използвани терапевтични алтернативи не може да обоснове неговото по-добро действие. За разлика от процеса на разрешение за употреба, за оценката на СОРМ не се изисква задължително представяне на проспективни клинични данни. Тук може да бъде достатъчно представянето на преклинични проучвания, за да се обоснове перспективата за по-добро действие, така че едно лекарство да бъде удостоверено като ЛПРБ. От друга страна има случаи, при които са налични много клинични данни, напр. когато лекарство, употребявано според едни индикации върху много пациенти, се разглежда като възможност за развитие за лечение на редки болести. Когато като значителна полза в този случай трябва да се сравни новото лекарство с досега използвана терапия за обосноваване на по-изгоден профил на действие е естествено да се използва досегашният опит като съществена част от обосновката на предложението.

### **Протичане на процедурата по обозначаване**

За предложение, валидирано от ЕМА, т.е. проверено и отчетено като формално правилно и пълно, СОРМ изразжда мнение в рамките на най-много 90 дни след подаването му. Членовете на СОРМ изработват с помощта на ЕМА експертиза по въпроса дали предложението изпълнява горепосочените критерии и Регламент (ЕГ) № 141/2000. Тази експертиза служи за основа на дискусия в СОРМ, която по възможност води до препоръка, подкрепена от всички членове на комитета. Ако такъв консенсус не е възможен, като предложение се счита мнението на мнозинството и то се предава на Европейската комисия. Ако СОРМ единодушно или с мнозинство отсъди негативен вот, т.е. се изкаже против предложеното разрешение на лекарството като ЛПРБ, подателят има правото да защити своето предложение на изслушване пред комитета. От своето основаване СОРМ е отсъждала със значително мнозинство предложенията, т.е. давала е обозначение-

то „лекарства-сираци“. Окончателно решената от СОРМ експертиза бива предадена на Европейската комисия. Тя решава в рамките на 30 дни въз основа на експертизата и препоръката на СОРМ за обозначаване на лекарството като ЛПРБ и публикува решението в Общественния регистър на страницата на Комисията. В същото време на страницата на ЕМА се поставя кратко обобщение на експертизата на СОРМ. Паралелите между процедурата по обозначаване на лекарства като ЛПРБ и по разрешение за употреба на лекарствен продукт са явни. И в двата случая предложението се обсъжда от комитет на ЕМА – в случай на обозначаване на лекарства като ЛПРБ от СОРМ, в случай на разрешение за употреба от Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (Committee for Human Medical Products, CHMP). При негативно мнение, т.е. препоръка за отхвърляне, подателят има правото на изслушване пред съответния комитет. Като завършек на съответните процедури съответният комитет прави препоръка пред Европейската комисия, по възможност в консенсус, а при необходимост като решение на мнозинството. Въпреки или именно заради тези процедурни прилики се забелязва разликата в същността на двата процеса. За сравнение, по-малко от 10% от обозначените от СОРМ като ЛПРБ са получили в последствие одобрение от CHMP и разрешение за употреба.<sup>3</sup> Самите наименования на процесите показват, че става въпрос за два отделни и независими процеса на регулация – обозначаване на лекарства като ЛПРБ (designation) и разрешение за употреба (marketing authorization). И двата процеса завършват с решение на Европейската комисия (ЕК) според препоръката на съответния комитет. Препоръка за пускане на пазара CHMP дава въз основа оценка на безопасност и ефикасност, както и фармацевтично качество след обща положителна оценка на съотношението полза-риск. Ефикасността, безопасността и фармацевтичното качество на съответния лекарствен продукт трябва да бъдат защитени със съответни конкретни проучвания. Разрешаването на лекарства като ЛПРБ следва от решението на Европейската комисия. Както при вземане на решения за разрешение за употреба според препоръка на CHMP, Европейската комисия се ориентира по препоръката на СОРМ за обозначаване на лекарството за ЛПРБ. Докато решението за пускане на пазара се намира в края на процеса и се основава на множество разнородни проучвания, решението за удостоверяването на лекарства за ЛПРБ стои в началото с цел да облекчи процеса на разработка. След това, в хода на разработване на лекарството, се натрупват много данни, които не са били на разположение в началото. Затова не е необичайно, че решението на СОРМ трябва да се



Фиг. 1. Процедура по обозначаване на ЛП като сирак

базира на вероятности, прогнози и оценки, които не е задължително да бъдат потвърдени в процеса на работа. Затова положителната оценка на COMP за обозначаване на лекарство като ЛПРБ не може да повлияе оценката за разрешение за употреба на СМР по никакъв начин, тъй като тя се базира на нови и обширни данни. Също така въпросът за защита на данните и сходство (similarity) при предложение за разрешение за употреба на втори продукт не се решава от COMP, а от СМР (фиг. 1).

### Стимули за разработване на ЛПРБ

За да се създадат стимули за развитие на ЛПРБ, Европейският съюз е създал различни възможности (Incentives). Те включват както облекчения по време на фазата на разработване (частично или цялостно премахване на такси), така и ползи при пускането на пазара след евентуално успешно завършване на разработката (до 10-годишна защита на данните от досието, която гарантира пазарен ексклузивитет).

### Защита на данните

За да се направи възможно, икономически изгодно и оправдано разработване на лекарства, след успешно приключване на развитието се гарантира точно определена пазарна ексклузивност. През този период (до 10 години) трябва да се постигне пазарна среда, в която продуктът е защитен от конкуренция, за да е възможно възстановяване на предварителната инвестиция. В същото време, по

този начин се акцентира върху търсене на успешно начинание, т.е. преди всичко се подкрепят такива предложения, за които има търсене и ще допринесат за благо на пациентите. В Регламент (ЕГ) № 141/2000 пазарният ексклузивитет е описан така: „Общността и държавите-членки през следващите 10 години няма да приемат заявления за разрешение за употреба на лекарствени продукти със същата област на приложение, нито ще одобряват подобни заявления, нито ще удовлетворяват заявления за подновяване на вече действащо разрешение“. Това означава, че за 10 години след излизането на пазара на лекарство със статут на лекарство-сирак в ЕС никое друго лекарство, сходно с предходното и със сходни индикации, не може да бъде допуснато на пазара. При това са защитени и частичните индикации, т.е. също частични припокривания с индикации на друго лекарство са изключени. Трябва да се отбележи, че пазарна ексклузивност може да се гарантира само за сходни лекарства. Основи на оценката на сходство са химичната структура на лекарството и молекулярния механизъм на действие. Докато приликите в химичната структура могат да бъдат отчетени с различни алгоритми и точно (количествено) измерени, при оценката на сходствата в механизмите на действие са налице големи ограничения. Въпросът кога 2 лекарства имат прилики и кога не, често е обект на научна дискусия. При това трябва да се съблюдава една такава оценка да не принадлежи на COMP, а на СМР и по време на

(Вероятното) заявяване за разрешение за употреба на лекарствен продукт, чиито индикации са в конфликт с индикациите на друг ЛПРБ в рамките на 10-годишния период на пазарна ексклузивност. Без значение е въпросът за приликите на следващото лекарство и на пазарния монопол, ако за второто могат да бъдат защитени същите индикации и освен това предоставя значимо предимство за пациентите. Това бива обосновано най-малко с по-добро действие или безопасност, по изключение и с друго ясно предимство за пациента.

### **Таксу**

След удостоверяване на дадено лекарство като ЛПРБ се гарантират определени стимули за неговото развитие. Най-напред процедурата по признаване е освободена от такси. Въпреки че първоначалното подаване на заявление все още (особено за малки фармацевтични фирми) е препятствие, което не бива да се подценява, освобождаването от такси е първата възможност за снижаване на прага. За щастие този подход не доведе до неприемливо висок брой на явно необосновани заявления: Това е ясно от факта, че повече от половината от заявленията за признаване на едно лекарство за ЛПРБ биват одобрени. След удостоверяване на дадено лекарство за ЛПРБ се премахват частично или напълно и таксите по последващите регулаторни процедури. По този начин са безплатни напр. научните обсъждания и подкрепата при представяне на планове за одобрение на ЕМА. Също така биват напълно премахнати таксите за инспекция преди разрешение за употреба. Наполовина е редуцирана таксата за заявление за разрешение за употреба и за малки и средни компании, както и всички други такси през първата година след разрешение за употреба. Тези мерки бяха подкрепени от Европейския съюз през 2007 г. с 6 милиона евро. От тази сума около половината отива за безплатното научно обсъждане и към една трета за осигуряване на таксите за заявленията за разрешение за употреба.

### **Научно обсъждане чрез ЕМЕА**

От голямо значение е не само да се редуцират таксите за регулаторните процедурни стъпки, а също така и научното обсъждане чрез ЕМА да бъде без такси. Затова още от началото, т.е. след признаване на дадено лекарство за ЛПРБ, целият научен опит и експертиза на ЕМА и/или национални агенции и свързаните с тях експерти по академични проучвания са на разположение на вносителя. Това е особено важно за малки и средни компании, които искат да отговорят на конкретна потребност за ЛПРБ, защото често им липсват научните мрежи, които големите фирми притежават по подразбиране. Значението на научното обсъждане става ясно с

разглеждане на резултатите от последвалото оценяване на лекарствата, получили статут на ЛПРБ от СМР с цел допускане до пазара: ЛПРБ, чието развитие е протекло без научно обсъждане, в до 43% получават негативна оценка от СМР и не се допускат до пазара. От ЛПРБ, разработени след научно обсъждане, само 25% биват отхвърляни.

### **Преход към централизирана европейска процедура на разрешение за употреба**

Когато едно лекарство е получило статут на ЛПРБ, се отваря възможност за централизирана европейска процедура на разрешаване, без значение от неговите терапевтични индикации и без бързане в случай, че трябва да се отговори на особен интерес на пациенти от Европейската общност. Така е осигурено ЛПРБ да извличат полза и от споменатите особени европейски процедури по допускане. Важното тук е разрешението за употреба при изключителни обстоятелства (Regulation EC 726/2004, Art. 14).<sup>7</sup> Въпреки че тя не е буквално свързана с признаването на лекарства за ЛПРБ, тя е от значение точно за лекарства за редки заболявания: Разрешение не се дава, когато обхватът на заложените в заявлението за разрешение за употреба проучвания не отговарят на изисквания стандарт, т.е. специално данните за ефикасност и безопасност на лекарството не са достатъчни за точна и надеждна оценка. Но за редки заболявания не винаги е възможно да се проведат точно изискваните проучвания, именно защото са толкова редки: „Златният стандарт“ на проспективните рандомизирани двойно слепи проучвания със съответна статистическа сила (power) не може да бъде постигнат, защото необходимият за целта брой пациенти е непосилен в рамките на допустимия времеви период. Приложението на лекарството на сравнително малък брой пациенти ще даде по възможност много или малко ясни указания за своето действие и неговите измерения. Често не се постига статистическа значимост, която да позволява определяне на нежеланите лекарствени реакции. При обичайни обстоятелства заради тази несигурност не би било дадено разрешение за употреба. Но когато ясно се разпознават ползите на лекарството за малкото пациенти с рядко заболяване, се открива възможността за „допускане при изключителни обстоятелства“, т.е. лекарството става достъпно за пациентите.

### **Актуални Въпроси**

След въвеждането на формалното признаване на статут на лекарства за ЛПРБ през 2000 година се наблюдава непрекъснат подем. Многочислени лекарства не само бяха признати за ЛПРБ, но и достигнаха до пазара. При това прави впечатление изразеното до-

миниране на заявления в областта на онкологичните заболявания (около 50% от всички молби). Постоянно подобряващата се молекулярно биологична диференциална диагноза на различни туморни типове допринася за това развитие. Аспектът на изграждане на субгрупи в досега известните пациентски популации, въпросът кой лекарства да се разглеждат като подобни и въпросът за достъпността на напр. поемане на цените при ЛПРБ са обект на актуални дискусии и върху тях ще бъде хвърлена светлина по-долу.

### Подгрупи на чести заболявания

Дефиницията на редки заболявания според тяхното превалиране е била носеща колона на закона при въвеждането на Orphan-Drug-Act преди четвърт век в САЩ. На това се основава дефиницията и в разпоредбите на други държави дори и когато се различава честотата на разпространение. Ясно е, че за признаване на лекарства за ЛПРБ може да бъде решаващо дали пациентите ще бъдат обобщени в една голяма група или в различни малки групи (подобни, близки, но различни). В първия случай честотата на разпространение (Prevalence) ще има високи стойности спрямо втория, т.е. това разделяне има отношение към удостоверяването на лекарства за ЛПРБ. За разбиране на проблема с тези ограничения от значение е точният подбор на думи в английските текстове (понеже английският е работният език на СОРП). В него се намира частта за лекарства за диагностика, превенция или терапия на животозастрашаващо или водещо до трайни увреждания заболяване (diagnosis, prevention or treatment of a life-threatening or chronically debilitating condition). Обобщено в тази връзка „болестта“ или „състоянието“ (condition) биват разглеждани като медицинско признато заболяване. По правило различните стадии в протичането на едно заболяване, различна тежест или различни манифестационни форми не се считат като различни заболявания, въпреки че съответните терапевтични мерки могат ясно да се отличават едни от други. Една подгрупа от често заболяване може да се смята в горния смисъл за самостоятелно състояние (condition), когато пациентите показват еднозначни и измерими характерни изменения, които стоят в последователна връзка с патогенезата на болестта. Тези характерни промени трябва да са неразривно свързани с начина на действие на въпросното лекарство. Съответно се очаква лекарството да бъде ефикасно само в тази подгрупа от пациенти, а не и при други пациенти със същото заболяване, но без характерните подгрупови промени. Поради напредъка на молекулярната биология стана възможно диференцирането на субгрупи на много от по-рано считани за единични самостоятелни заболявания и това би могло да доведе до инфлация на статута

„редки болести“. Много добре това се наблюдава при ракови заболявания. Типизирането тук се отнася или към генотипа на пациента или (по-често) към генотипни респ. фенотипни разлики при разглежданя тумор. Това развитие не е ново, но изглежда се ускорява. За фармакологична терапия на раково заболяване се е правила разлика още през 1894 между саркомите с по-благоприятна прогноза и явно по-лошо завършващите карциноми.<sup>4</sup> В последствие се появява по подразбиране и хистологичната разлика между отделните карциноми. Така още много рано дребноклетъчният бронхиален карцином е бил изваден от понятието „рак на белия дроб“, защото неговото лечение коренно се различава от недребноклетъчния белодробен карцином. Понастоящем в рамките на недребноклетъчния белодробен карцином се прави разлика между плоскоклетъчен епителен карцином и аденокарцином. Едно още по-точно специфициране става възможно с представянето на рецепторния статус на туморите. Това разделение също е широко разпространено и напр. наличието при рак на гърдата с хормонални рецептори по туморните клетки има непосредствени последици върху избора на терапевтични мерки. Анализът на генотипа на един тумор или по точно на неговата гена, т.е. протеинна експресия опосредства по-нататъшното диференциране на досега еднозначно дефинирани тумори в многобройни подгрупи, на които съответстват и са необходими специфични мерки за лечение.

Това развитие бива все повече критикувано като злонамерено „artificial creation of rare diseases“.<sup>5</sup>

Духът на това развитие не отговаря на съответните законови разпоредби най-малко в областта на онкологията, защото целта на стимулирането е проучване и разработване на лекарства за редки заболявания, за които няма достатъчен икономически стимул. Болшинството от навлезлите в продажба в последните години ЛПРБ са антинеопластични лекарства, разработени от международни фармакологични концерни, които са много активни в онкологичните проучвания. Не е вероятно в този случай удостоверяването на лекарства за ЛПРБ да е било основният стимул за началото на работата по проучване и разработване в тази област. Така финансовите стимули отиват в общите биомедицински разходи на фармацевтичната индустрия по проучване и разработване, т.е. високите, особени изисквания към разработката на лекарства за редки болести (понастоящем икономически безинтересни) не се облекчават.

Необходима е дискусия по проблема, ориентирана към консенсус с всички участници, за да се подсигури постоянно продължаващо разработване и напасване на регулирането на лекарствата-сираци.<sup>6</sup>

## Прилики между лекарствата

До горедискутирания проблем стои въпросът кога между едно признато за ЛПРБ и едно следващо лекарство има прилика и кога не, защото признаването на едно лекарство за ЛПРБ гарантира пазарна ексклузивност само срещу „подобни“ лекарства. Понеже удоверяването на лекарства за ЛПРБ от СОРМ най-често е на ранен етап от развитието, т.е. когато данните за лекарството още са непълни, и понеже отсъждането за прилики от СОРМ идва значително по-късно на база на тогава достъпните съществени и всеобхватни данни, е нормално да има поне малки отклонения в оценката на двете институции. При това, защитата на пазарния монопол може да е в противоречие с интереса на пациентите и лекуващите лекари и на наличието на максимално богат избор от подобно действащи лекарства. Не се подразбира, че СОРМ би могла да се фокусира по-силно върху пазарния монопол, когато той е поставен под въпрос от второ лекарство (евентуално без статут на ЛПРБ). Точно обратното – за СОРМ решенията се взимат въз основа схема на разсъждение, основана на ефикасност, безопасност и фармацевтично качество, т.е. за него интересът на пациента за избор на лекарство стои на преден план. В тази връзка трябва да се помни, че доказателство за превъзходството на новото над скоро въведеното лекарство е работеща стратегия за атака на пазарния монопол, без да трябва да се провежда дискусия за наличието и липсата на прилика между двете вещества. Също в явен интерес на пациентите е фактът, че например доказателство за ефикасност в едно проучване за ефикасност дава ясно предимство пред проучване за липса на недостатъци.

## Наличие и достъпност на ЛПРБ

Цените, които пациентите трябва да плащат за ЛПРБ, е една все по-ясно осъзнавана стъпка назад. Пазарната ексклузивност все по-често се критикува като състояние на монопол.<sup>7</sup> Цените на лекарства със статут на лекарства-сираци са многократно по-високи в сравнение с цените на лекарства без него.<sup>5</sup>

Оттам произлизат преди всичко неудобства за пациентите от развиващите се страни, т.е. проблеми с достъпността. Те могат да се обобщят така: Настоящата законова рамка би могла да стимулира разработването на лекарства за заболявания, които се „внасят“ в Европа посредством далечни пътешествия, които следователно са редки тук, но често в развиващите се страни и за които (като втори критерий) до сега няма определена терапия (unmet medical need). Така би било възможно признаването на лекарство за животно-застрашаващи тропически инфекции (напр. жълта треска) като ЛПРБ, от което биха спечелили малкото европейски пациенти и голямото число пациенти в развиващи-

те се страни. Въпреки това тук се повдига въпросът дали последно назованите пациенти биха били в състояние да платят за лекарството, т.е. достъпът им е възпрепятстван. Защото точно разработването на едно особено изгодно лекарство от гледна точка да бъде достъпно за пациенти от Третия свят не се включва в изискването за ЛПРБ. Например даването на статут на лекарство-сирак при заболявания като малария не е възможно, защото за малкото пациенти в Европа вече има на разположение различни възможности за лечение, независимо колко скъпи. Двата примера показват, че пациентите в развиващите се страни, които биха спечелили особено от изследването и разработването на евтини и по този начин достъпни лекарства, не биват вземани под внимание от сегашната законова уредба. Но проблемът с достъпа до ЛПРБ се среща и в рамките на ЕС, в зависимост от покупателната способност на населението.<sup>8</sup> Тъй като в Европа при признаването на лекарство като ЛПРБ (за разлика от САЩ) важна гледна точка е значителната полза за пациента (significant benefit), произлиза изискването за лечение с това лекарство, т.е. за поемане на цената от осигурителната или социалната система. Една ясно дефинирана позиция за ЛПРБ се намира напр. в германската законова рамка. За ЛПРБ е предвидено специално ценово облекчение в немското законодателство. Тъй като терапията с лекарства-сираци би могла да струва многократно повече в сравнение с лечение с лекарства без този статут<sup>8</sup> и да надмине 400 000 евро за пациент на година,<sup>9</sup> други страни предпочитат поединично разглеждане на случаите и имат добри аргументи срещу поемане на стойността на лекарствата от държавата.<sup>10</sup>

Република България е една от първите страни от Европейския съюз, която изготвя Национална програма за редки болести 2009–2013. Целта на изготвената в съответствие с Европейските изисквания и препоръки програма е осигуряване на навременна профилактика, диагностика, оптимално лечение и рехабилитация на пациенти с редки болести (генетични, вродени малформации и ненаследствени заболявания). Сред приоритетите са осигуряване на епидемиологични данни за редките болести, разширяване на скрининговите програми, въвеждане на нови генетични тестове, улесняване на медико-генетичната консултация, повишаване на квалификацията на лекарите в областта на редките болести, създаване на референтен център и др.<sup>11</sup>

Сред дейностите по програмата са създаването в определен срок на:

1. Национален консултативен съвет за редките болести към МЗ.
2. Експертни групи, предлагащи списък на актуални за България редки заболявания.



## Заклучение

3. Национална мрежа от информационно-референтни кабинети по редки болести.

4. Национален регистър на пациенти с редки болести.

В Република България на настоящия етап се прилага европейското законодателство, касаещо лекарствата-сираци и лечението на редките болести.

Всички лекарствени продукти със статут на лекарства-сираци, които са налични на българския пазар, de facto са получили разрешение за употреба по централизирана процедура (след оценка от Европейската агенция по лекарствата и решение на ЕК). Проблемът с наличието на българския фармацевтичен пазар на лекарства, предназначени за лечение на редки заболявания, стои отгавна на дневен ред. След последните изменения и допълнения на Наредба №38 за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично, в списъка са включени голяма част от редките заболявания, разпространени в страната, но съществуват редица лекарства които имат разрешение за употреба в ЕН, но не се маркетират в България 12, 13. Това респективно означава, че голяма част от малкото пациенти с редки заболявания у нас имат достъп до специфични лекарствени продукти, измежду които пациентите с болест на Гоше, болестта на Уилсън, други мукополизахаридози, болестта на Крон, и др. Понастоящем тази група лекарства са включени в Позитивния лекарствен списък, приложение 1: Лекарствени продукти, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на Закона за здравното осигуряване. Заплаща се от НЗОК, съгласно Наредба 10 от 24.03.2009 г. Тук се включват от 01.03.2011 г. и лекарствата за редките заболявания, хормонална терапия на онкоболни и за пациенти, претърпели бъбречна трансплантация. Заплащат се 100% от НЗОК и се отпускат след експертиза по чл. 78, т.2 от Закона за здравното осигуряване, извършена от комисия в централното управление на НЗОК.

Допълнително към първото препятствие – удоволстването на едно лекарство за ЛПРБ – и към второто – процедурата по допускане на пазара – изглежда, че проблемът с поемане на цените за пациенти и производители се е развил като трето препятствие. С оглед на различната икономическа ситуация и социална система на държавите-членове изглежда, че намиране на общо решение на европейско развитие понастоящем е почти невъзможно. Трябва да се даде определено време на държавите-членове да подсиgurят чрез подходящи мерки запазването на достъпа на пациентите до ЛСРБ.

В заключение трябва да се отбележи, че настоящата европейска система за стимулиране на развитието на ЛПРБ трябва да си постави горе разгледаните проблеми и въпроси, за да продължи досегашният успех и високо приемане на процедури, да съответства на покачващото се търсене на удостоверяване на лекарства за ЛПРБ и също да увеличи допълнително числото на ЛПРБ, намиращи се на пазара. За това голямо значение се отдава на обменът и съвместната работа на различните етапи от процеса между натоварените с вземане на решение участващи комисии. Въпросът за поемане на стойността на процедурите трябва да бъде разискван по-обстойно в бъдеще. За да се подсигурят, че в ЕС необходимите на пациентите с редки болести лекарства са достъпни, изглежда смислено по отношение на поемане на стойността да се обвържат по-силно под покрива на ЕМА в СОМР и СНМР представители на пациентите и вземащи решения.

## Литература

1. Liu et al. A cross-national comparative study of orphan drug policies in the United States, the European Union, and Japan: towards a made-in-China orphan drug policy. *J Public Health Policy*. 31:407-21, 2010
2. Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 1999 година за лекарствата сираци
3. Westermark et al. 2011; The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the future, *Pharmaceuticals Policy and Law*, V.9, N.3-4/2007, p.327-342.
4. Edward F McCarthy. MD The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa Orthop J* 2006; 26:154-158.
5. Simoens, Steven; Cassiman, David; Dooms, Marc; Picavet, Eline. Orphan Drugs for Rare Diseases: Is it Time to Revisit Their Special Market Access Status? *Drugs* 30 July 2012; Vol. 72, No. 11; 1437-1443(7).
6. Michel, M., Toumi, M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcome Research* Feb 2012; Vol. 12, No. 1, 23-29.
7. Dylst, P., Vulto, A., Simoens, St. Overcoming challenges in market access of generic medicines in the European Union. *Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector* March 2012; vol. 9 no. 1 21-28.
8. Picavet E., Dooms, M., Cassiman, D., Steven Simoens. Orphan Drugs for Rare Diseases: Grounds for Special Status. *Drug Development Research* May 2012; Vol. 73, Issue 3, 115-119.
9. Schey et al. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe 2010 - 2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:62. <http://www.ojrd.com/content/6/1/62>.
10. Burls et al. Commissioning for rare diseases: view from the frontline. *BMJ* 2005 October 29; 331(7523):1019-1021.
11. Национална програма за редки болести, 2009 – 2013 (генетични, вродени малформации и ненаследствени заболявания). (<http://www.mh.government.bg/Articles.aspx?lang=bg-BG&pageid=427&categoryid=889>)
12. Георгиева С., М. Камушева, Г. Петрова. Законодателни изисквания при реимбурсирането на животоспасяващи и скъпоструващи лекарства в България. *Наука фармакология* 2012; 1.
13. Stoimenova A., M. Manova, A.Savova, B. Angelovska, G. Petrova. Reimbursed orphan medicines in Bulgaria and the share of biotechnology derived products. *Biotechnol and Biotechnology Equipment* 2011; 25 (2):1310-2818 DOI: 10.5504/bbeq.2011.0043.