

Sieroce produkty lecznicze

Agnieszka Zimmermann¹, Rafał Zimmermann²

¹ Zakład Prawa Medycznego Akademii Medycznej w Gdańsku

² Kancelaria Radców Prawnych Zimmermann&Romanowski w Sopocie

Niektóre stany chorobowe występują w populacji bardzo rzadko, dlatego istnieją trudności w ich rozpoznawaniu i terapii. W miarę doskonalenia metod diagnostycznych wiedza o rzadkich chorobach jest coraz szersza. Często jednak koszt opracowania i wprowadzenia na rynek produktu leczniczego służyć diagnozowaniu, zapobieganiu lub leczeniu, nie zostałyby zwrócony z przewidywanej niskiej sprzedaży. Przemysł farmaceutyczny niechętnie podejmowałby się więc opracowania leku w normalnych warunkach rynkowych, w których produkcja byłaby mało opłacalna, ze względu na niewielką liczbę nabywców. Dlatego też stworzono system promujący prace badawcze i rejestrację tzw. sierocych produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu rzadkich chorób.

Problematyka powszechnego dostępu do kosztownych, sierocych produktów leczniczych wiąże się z uwarunkowaniami systemowymi i finansowymi oraz z regulacjami prawnymi. Leki stosowane w terapii chorób rzadkich są drogie i zdecydowana większość pacjentów nie jest w stanie opłacić ich wysokich kosztów. Ograniczenie dostępu do nowych i skutecznych leków z powodów ekonomicznych rodzi więc niebezpieczeństwo dla zdrowia i życia pacjentów. Zapewnienie pełnego finansowania terapii rzadkiej choroby wyklucza jednocześnie wydatkowanie kosztów na leczenie powikłań czy rozwiniętej postaci choroby.

Leczenie rzadkich chorób zostało uznane za priorytet w działaniach Wspólnoty Europejskiej [1, 2]. Jednak refundacja leków dla rzadkich chorób nie jest w Unii ujednoczona. Każde państwo członkowskie powinno posiadać krajową politykę zdrowotną wobec terapii rzadkich chorób.

Uregulowania prawne

Pierwszą regulację prawną dotyczącą leków sierocych stworzono w Stanach Zjednoczonych w 1983 roku. *Orphan Drug Act* [3] wprowadził liczne zachęty

Orphan medical products · The rare diseases constitute serious problem for the public health. The legislature provides a definition of orphan medicinal products used in the treatment of rare diseases. The article describes the rules of classifying a medicinal product as an orphan medicinal product and presents the system of incentives for researchers and medicinal products manufactures introduced by the Regulation 141/2000. Furthermore, the article describes the rules of financing the treatment of patients in Poland within the frame of therapeutic programs.

Keywords: Orphan medical products, rare diseases, legal acts, market exclusivity, clinical superiority.

do rozwoju prac nad tymi lekami, ułatwiając szybkie wprowadzenie ich do obrotu. Zapewniono 50% pomoc publiczną w zakresie kosztów przeprowadzania badań klinicznych, zwolnienie z opłat rejestracyjnych oraz 7-letni okres wyłączności na produkcję i sprzedaż. Kolejnym krajem, który wprowadził odrębne ustawodawstwo dotyczące leków sierocych była Japonia [4], gdzie w 1993 roku zmieniono prawo farmaceutyczne, tak by promować badania i rozwój prac nad lekami sierocymi. Do grona krajów tworzących program wspierania produkcji leków sierocych dołączyła w 1998 roku Australia [4].

Unia Europejska w roku 2000 wprowadziła Rozporządzenie 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych [5]. Rozporządzenie to określiło wspólnotową procedurę oznaczania produktów leczniczych jako sieroce i zapewniło zachęty dla prac badawczo-rozwojowych dotyczących tych leków a także wprowadziło czasową ochronę rynkową producentów leków sierocych. Na mocy tego rozporządzenia powstał Komitet do spraw sierocych produktów leczniczych (COMP) przy Europejskiej Agencji Rejestracyjnej (EMA). Komitet

Niektóre stany chorobowe występują w populacji bardzo rzadko, dlatego istnieją trudności w ich rozpoznawaniu i terapii. W miarę doskonalenia metod diagnostycznych wiedza o rzadkich chorobach jest coraz szersza.

ocenia wnioski dotyczące nadania produktowi leczniczemu statusu leku sierocego, prowadzi działalność doradczą, uczestniczy w międzynarodowej współpracy związanej z problematyką leków sierocych, a także współpracuje z grupami wsparcia pacjentów cierpiących na rzadkie choroby.

Kryteria oznaczenia – definicja sierocego produktu leczniczego

Według postanowień art. 3 Rozporządzenia 141/2000 produkt leczniczy zostaje oznaczony jako sierocy na wniosek sponsora. Sponsorem, według definicji z art. 2 Rozporządzenia, jest osoba prawna lub fizyczna, prowadząca działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty, która uzyskała powyższe oznaczenie lub stara się o jego przyznanie. Do oznaczenia danego produktu leczniczego jako sierocego, niezbędne jest wykazanie, że produkt jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego przewlekły ubytek zdrowia, występujący u nie

więcej niż pięciu na 10 000 osób we Wspólnocie w chwili, gdy przedkładany jest wniosek. Niezbędne jest także uzasadnienie, że bez odpowiednich zachęt nie jest możliwe wygenerowanie wystarczającego zwrotu inwestycji poprzez wprowadzenie na rynek Wspólnotowy. Ponadto należy udowodnić, że nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu chorobowego, oficjalnie dopuszczona na terytorium Wspólnoty, lub też, jeśli taka metoda istnieje, że produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy. Znacząca korzyść powinna być wykazana przez porównanie leku lub proponowanej metody z już obecnymi na rynku [6].

Domniemanie znaczącej korzyści może być oparte na oczekiwanych korzyściach dla subpopulacji pacjentów, włączając w to korzyści dla chorych opornych na stosowaną dotychczas metodę badania bądź leczenia lub przewidywaniu klinicznie istotnego polepszenia profilu bezpieczeństwa lub też poprawy istotnych klinicznie parametrów farmakokinetycznych. Znacząca korzyść może też wynikać z poważnych i udokumentowanych trudności z postacią farmaceutyczną lub drogą podania produktu, będącego na rynku; z niewystarczającej ilości będącego na rynku leku, wynikającej z limitowanych źródeł materiału wyjściowego, szczególnych warunków jego przechowywania lub problemów z jego wytwarzaniem [7].

Procedura nadania oznaczenia sierocego produktu leczniczego opisana jest w art. 5 Rozporządzenia. Rozpoczyna się ona od złożenia do EMEA wniosku

o przyznanie oznaczenia leku sierocego (przed złożeniem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu). Do wniosku należy dołączyć:

- nazwę i adres sponsora, nazwę handlową,
- wykaz czynnych składników produktu leczniczego,
- proponowane wskazanie terapeutyczne,
- uzasadnienie wskazujące, że kryteria leku sierocego zostały spełnione.

Wniosek o przyznanie statusu leku sierocego może być złożony na dowolnym etapie procesu opracowywania produktu leczniczego. EMEA sprawdza wniosek pod względem formalnym i przygotowuje podsumowanie dla COMP, który w ciągu 90 dni wydaje opinię rekomendującą lub negatywną dla oznaczenia leku jako sierocego. Pozytywna opinia jest przekazywana przez EMEA do Komisji Europejskiej, która ma obowiązek przyjęcia decyzji w ciągu 30 dni. Oznaczenie produktu leczniczego zostaje wpisane do Rejestru sierocych produktów leczniczych Wspólnoty. Gdy opinia jest negatywna informuje się sponsora, któremu w ciągu 90 dni przysługuje sprzeciw, powodujący ponowne rozpatrzenie przez COMP i wydanie decyzji, od której sprzeciw nie przysługuje. Każdego roku sponsor ma obowiązek przedkładania EMEA sprawozdania o stanie opracowania oznaczonego produktu leczniczego. Możliwe jest przeniesienie oznaczenia sierocego produktu leczniczego na innego sponsora. Właściciel oznaczenia składa w takiej sytuacji odpowiedni wniosek do Agencji. Oznaczony sierocy produkt leczniczy zostaje usunięty z Rejestru na wniosek sponsora, w sytuacji, gdy przed dopuszczeniem do obrotu zostanie udowodnione, że kryteria leku sierocego przestały być spełniane, po upływie okresu wyłączności.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane dla sierocego produktu leczniczego obejmuje jedynie te wskazania terapeutyczne, które spełniają kryteria leku sierocego. Nie narusza to możliwości oddzielnego wnioskowania o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla innych wskazań.

System zachęt dla sponsorów

Wprowadzenie do obrotu leku sierocego stosowanego wśród małej liczby pacjentów jest bardzo kosztowne. Dlatego w UE stworzono system zachęt wspierających prace rozwojowe i procedurę rejestracji tych leków. Ma to doprowadzić do wzmożenia badań nad poszukiwaniem nowych leków, zracjonalizowania cen leków już wynalezionych i zarejestrowanych.

Sponsor sierocego produktu leczniczego może, przed przedłożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu, zwrócić się do Agencji o doradztwo w zakresie przeprowadzania różnorodnych testów i prób niezbędnych do wykazania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego. Udogodnieniem

Leczenie rzadkich chorób zostało uznane za priorytet w działaniach Wspólnoty Europejskiej. Jednak refundacja leków dla rzadkich chorób nie jest w Unii ujednolicona. Każde państwo członkowskie powinno posiadać krajową politykę zdrowotną wobec terapii rzadkich chorób.

jest także automatyczny dostęp do procedury scentralizowanej. Rejestracja zgodnie z tą procedurą pozwala na uzyskanie świadectwa dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego jednocześnie we wszystkich krajach Wspólnoty. Sponsorzy leków sierocych mogą liczyć na zwolnienie lub zmniejszenie opłat rejestracyjnych.

Sierocze produkty lecznicze korzystają z przywileju wyłączności obrotu na rynku, co stanowi niewątpliwą korzyść [8]. Przez 10 lat po uzyskaniu świadectwa dopuszczenia do obrotu podobne produkty lecznicze, których definicję podaje rozporządzenie wykonawcze 847/2000 [9] nie uzyskają pozwolenia dla tego samego wskazania terapeutycznego. Produktem podobnym jest produkt zawierający podobną substancję czynną w stosunku do leku sierociego, który ma mieć to samo wskazanie terapeutyczne. Okres ochronny liczony jest od momentu dopuszczenia do obrotu, a nie nadania statusu leku sierociego.

Okres wyłączności rynkowej może zostać skrócony do 6 lat, jeżeli z końcem 5. roku zostanie wykazane, że kryteria leku sierociego nie są już spełniane. Dopuszczenie do obrotu może zostać wydane dla tego samego wskazania terapeutycznego dla podobnego produktu leczniczego, jeśli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego leku sierociego udzielił odpowiedniej zgody drugiemu wnioskodawcy lub nie jest w stanie dostarczyć wystarczających ilości leku, albo drugi wnioskodawca może ustalić, że produkt podobny do sierociego jest bezpieczniejszy, skuteczniejszy lub pod innym względem przewyższa go klinicznie.

Aby udowodnić kliniczną wyższość produktu leczniczego należy wykazać jego terapeutyczną lub diagnostyczną przewagę nad już dopuszczonym do obrotu lekiem sierocym poprzez udowodnienie jego większej skuteczności, większego bezpieczeństwa lub wykazanie, że stanowi on istotny wkład w diagnozowanie chorych lub dbałość o jakość życia pacjenta.

Powszechny dostęp do sierocych produktów leczniczych

Pacjenci cierpiący na rzadkie choroby mają prawo do takiej samej jakości, stopnia bezpieczeństwa oraz efektywności terapii, jak pacjenci chorujący na schorzenia częściej występujące. Refundacja leków stosowanych w rzadkich chorobach nie jest w Unii ujednolicona. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenom nie tylko ekonomicznym i farmakoekonomicznym, ale i etycznym. Ocena technologii medycznych dokonywana w Polsce przed podjęciem decyzji refundacyjnej, oparta głównie na ocenie efektywności kosztowej, wzbudza sprzeciw pacjentów chorujących na rzadkie schorzenia. Pacjenci chorujący, np. na mukowiscydozę,

porfirię, cystynozę, chorobę Gauchera, Fabryego, tyrozynię, mukopolisacharydozę, hemofilię, rdzeniowy zanik mięśni, zespół Downa, zespół Tunera, chorobę Huntingtona, chorobę Pompego, Niemana-Picka, zespół Angelmana, zespół Krabbeego, nie mają zagwarantowanej terapii refundowanej. Muszą starać się o objęcie programem terapeutycznym.

Zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [10] Narodowy Fundusz Zdrowia opracowuje, wdraża, realizuje i finansuje programy zdrowotne (art. 97 ust. 3 pkt 4 i art. 48). Terapeutyczny program zdrowotny zgodnie z zarządzeniem prezesa NFZ nr 17/2007 z 10 kwietnia 2007 roku [11] może zostać wdrożony pod warunkiem, że świadczenie zdrowotne rzeczowe, które obejmuje program nie jest objęte wykazami leków refundowanych lub nie stanowi składowej kosztowej procedur finansowanych przez NFZ na podstawie innych umów, niż umowa o udzielanie świadczeń zdrowotnych w rodzaju „leczenie szpitalne”, w zakresie „terapeutyczne programy zdrowotne”. Ponadto istnieje warunek określający, że program może dotyczyć świadczeń z użyciem produktu leczniczego u docelowej liczby pacjentów, nie większej niż 7 tysięcy.

Z paragrafu 5 powyższego zarządzenia wynika, że terapeutyczne programy zdrowotne wdraża prezes funduszu z własnej inicjatywy, na wniosek ministra zdrowia lub na wniosek podmiotu odpowiedzialnego. Procedura weryfikacji rozpoczyna się od oceny formalnej a następnie merytorycznej wniosku, zwłaszcza zasadności medycznej i ekonomicznej finansowanego programu. W szczególności ocenia się skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa najważniejszych opcji postępowania w danym wskazaniu medycznym, stosunek efektów zdrowotnych do kosztów terapeutycznego programu zdrowotnego a także przewidywane roczne wydatki. Weryfikowane są także kryteria kwalifikacji pacjentów, kryteria doboru świadczeniodawców, przewidywana liczba pacjentów i zasadność finansowania programu. Pod uwagę brane są możliwości finansowe NFZ. Analizy, na których podstawie dokonywana jest ocena, muszą być zgodne z wytycznymi klinicznej i ekonomicznej oceny technologii medycznych.

Prezes funduszu może odstąpić od oceny opłacalności programu dla chorób ultraradkich, czyli takich, które występują u mniej niż 750 osób w kraju. Zgodnie z paragrafem 9 zarządzenia do wniosku o finansowanie leczenia choroby ultraradkiej w programie terapeutycznym należy dołączyć protokół prowadzenia rejestru pacjentów i wskazać źródło jego

Pierwszą regulację prawną dotyczącą leków sierocych stworzono w Stanach Zjednoczonych w 1983 roku. Orphan Drug Act wprowadził liczne zachęty do rozwoju prac nad tymi lekami, ułatwiając szybkie wprowadzenie ich do obrotu. Zapewniono 50% pomoc publiczną w zakresie kosztów przeprowadzania badań klinicznych, zwolnienie z opłat rejestracyjnych oraz 7-letni okres wyłączności na produkcję i sprzedaż.

finansowania. Protokół ponadto musi być zaakceptowany przez prezesa NFZ.

21 lipca 2008 roku minister zdrowia wydał zarządzenie powołujące Zespół do spraw Chorób Rzadkich [12]. Do tej pory nie było aktywnej postawy wobec problemu finansowania terapii i specjalistycznej opieki medycznej chorób rzadkich. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy, jego prace mają służyć za-

pewieniu dostępu do informacji, diagnostyki, terapii i opieki dla chorych na choroby rzadkie.

W celu zagwarantowania dostępności leczniczych produktów sierocych ustawa Prawo farmaceutyczne w art. 4a wskazuje, że minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na obcojęzyczną treść oznakowania opakowania dla określonej ilości leków sierocych [13].

Leczenie rzadkich chorób, uznane za problem priorytetowy w zakresie zdrowia publicznego w Unii Europejskiej, wymaga wysokich nakładów finansowych, rozwiązań systemowych i odpowiednich regulacji prawnych.

Przepisy prawa wspólnotowego określają zasady oznaczania produktów leczniczych jako sierocych i zmierzają do promowania prac badawczo-rozwojowych w celu odkrywania nowych preparatów. Polska jako kraj członkowski stała się częścią systemu gwarantującego równe traktowanie pacjentów chorujących na rzadkie choroby. Leki sieroce stosowane w lecznictwie ambulatoryjnym mogą być finansowane przez oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zrzeszenia reprezentujące pacjentów wskazują jednak na problemy z uzyskiwaniem funduszy z NFZ. Stworzenie Zespołu do spraw Chorób Rzadkich jest więc dla nich nadzieją na zmianę obecnej sytuacji.

Piśmiennictwo

1. Decyzja 1295/1999/EC Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 1999 roku przyjmująca Wspólnotowy program działań wobec chorób rzadkich w ramach działań na rzecz zdrowia publicznego – Dziennik Urzędowy UE L 155/1, 22.6.1999.
2. Opinia Komitetu Regionów „Biała księga – Razem na rzecz zdrowia: strategiczne podejście UE na lata 2008–2013”, Dziennik Urzędowy UE C 172/41, 5.7.2008.
3. Orphan Drug Act of 1983, www.fda.gov.
4. Welk B., Szeligowski M., Stańczak A.: Farm. Pol. 2005, 61, 1045-1049.
5. Rozporządzenie 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 roku dotyczące sierocych produktów leczniczych, Dziennik Urzędowy WE L 18/1 z 22.01.2000; Dziennik Urzędowy UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 15 t. 5.
6. Maj M., Zieliński W.: Terapia i Leki 2003, 5–6, 26-29.
7. Communication from the Commission on Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products, Official Journal C178, 29.07.2003.
8. Krekora M., Traple E., Świerczyński M.: Prawo farmaceutyczne. Zagadnienia regulacyjne i cywilnoprawne, wyd.1, Warszawa: Oficyna Wolters Kluwer, 2008. s. 104. ISBN 978-83-7601-200-1.
9. Rozporządzenie Komisji (WE) 847/2000 z dnia 27 kwietnia 2000 roku ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych oraz definicję pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”, Dziennik Urzędowy WE L 103/5, 28.4.2000, Dziennik Urzędowy UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 15, t.5.
10. Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 27 sierpnia 2004 roku (Dziennik Urzędowy Nr 219, poz. 2135 z 2004 r. ze zm.).
11. Zarządzenie Nr 17/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 kwietnia 2007 roku w sprawie zasad wdrażania terapeutycznych programów zdrowotnych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
12. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2008 roku w sprawie powołania Zespołu do spraw Chorób Rzadkich.
13. Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 roku (Dziennik Urzędowy Nr 45, poz. 271 z 2008 r.).

Do oznaczenia danego produktu leczniczego jako sierocego niezbędne jest wykazanie, że produkt jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego chroniczny ubytek zdrowia, występujący u nie więcej niż 5 na 10 000 osób we Wspólnocie.