

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“

Проф. Асена Христова Сербезова, дф

РЕГУЛАТОРНИ ПОДХОДИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА
ДОСТЪПА ДО ЛЕКАРСТВА-СИРАЦИ

Дисертационен труд за присъждане на научна степен
„Доктор на науките“

Направление: 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление: 7.4. Обществено здраве
Докторска програма: „Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията“

София, 2023 г

Благодарности

Издавам благодарности на всички мои колеги, които са участвали в проучванията и публикациите, включени в настоящия дисертационен труд и лично на докторантите, на които имах честта да бъда ръководител – доц. Мария Камушева, дф и д-р Веска Гергова, дм. Изследванията в областта на редките заболявания не са по силите на нито един учен самостоятелно, а са резултат от мултидисциплинарен подход и отдаденост, и всеки един от участниците е допринесъл по своя уникален начин за качеството и признанието на публикуваните трудове. Научната работа е част от дълъг път, който представлява сътрудничество и работа в екип, а материята на лекарствената регулация е сложна и деликатна и има много възможности за създаването на по-добър свят за хората с редки заболявания.

Благодарности и за моите учители и вдъхновители, от които искам да открия проф. Цекомир Воденичаров, дмн и проф. Генка Петрова, дфн, които не само запалиха интересът ми към общественото здраве и социалната фармация, но и продължиха да ми оказват привилегиата да бъда част от техния свят на любов към науката, иновативен дух и постоянство. Те са мой пример за творческа младост и дух, които се опитвам да предам нататък.

Специални благодарности на моето семейство, и най-вече на моите деца и съпруг за подкрепата и куража, които ми даваха, за да не загубя ориентира към науката в динамичното ми ежедневиe на майка и съпруга.

Посвещавам този труд на Алекс Керемидчиев, останал завинаги в света на дъщеря ми на 14 години - години, които бяха белязани от мечти, химия и рядкото заболяване, което носеше със себе си – синдром на Марфан. Известно е, че със синдром на Марфан е бил и 16-ият президент на САЩ Абрахам Линкълн, който не само, че е водил пълноценен живот, а и е ръководил страната си по време на Гражданската война през 1861-1865 г. Алекс обаче бе роден и живееше в несъвършения свят на хората с редки заболявания в България.

Този дисертационен труд изследва предизвикателствата пред хората с редки заболявания и достъпът им до лечение в България, като анализира европейските практики и прави опит за формулиране на някои препоръки за подобряване на живота на хората с редки болести чрез инструментариума на лекарствената регулация, което следва да бъде държавна политика, подкрепена от медицинските специалисти и обществото.

Съдържание

Използвани съкращения	7
I. Въведение	10
II. Литературен преглед.....	18
II.1. Основни понятия	19
II.2. Определение и разпространение на редките болести	21
II.3. Класификация и кодиране на редките болести	23
II.4. Профилактика на редките болести	27
II.5. Диагностициране на редките болести	30
II.6. Лечение на редките болести. Лекарства-сираци.	33
II.6.1. Получаването на статут на лекарство-сирак.....	36
II.6.2. Разрешаване за употреба на лекарствата-сираци	39
II.6.3. Клинични изпитвания с лекарства-сираци.	53
II.6.4. Ценообразуване и реимбурсиране на лекарства-сираци. Оценка на здравните технологии.	61
II.7. Законодателство в областта на лекарствата-сираци и мерки за ускоряване на достъпа в контекста на разрешаването за употреба.....	66
II.7.1. Обща регулаторна рамка и специфики по отношение на лекарствата-сираци в САЩ.....	67
II.7.2. Законодателство в ЕС. Насърчителни регулаторни мерки за ускоряване на достъпа до лекарства-сираци.....	76
II.7.2.1. Разрешаване за употреба под условие.....	79
II.7.2.2. Разрешение за употреба при изключителни обстоятелства	81
II.7.2.3. Схема за приоритетни лекарства PRIME	81
II.7.2.4. Adaptive Pathways	85
II.8. Други регулаторни механизми за осигуряване на достъп до лекарства-сираци	86
II.8.1. Състрадателна употреба на лекарства-сираци	87
II.8.1.1. Правни регулации за състрадателна употреба	89
II.8.1.2. Получаване на препоръка от CHMP за състрадателна употреба.....	93
II.8.2. Концепцията за биоеквивалентност и генерични лекарствени продукти.....	96
II.8.3. Концепцията за биоподобни лекарствени продукти.....	100
II.9. Предизвикателства пред хората с редки болести.....	104
II.10. Обобщение на литературния преглед и обосновка на собствените проучвания	106
III. Цел, задачи, материали и методи	108
III.1. Цел и задачи	108
III.2. Материали и методи	111
III.2.1. Методи и материали за събиране на необходимата информация	111
III.2.1.1. Анализ на законодателни документи.....	111
III.2.1.2. Анализ на бази данни	112

III.2.1.3. Литературен преглед на научни публикации	112
III.2.1.4. Анкетни проучвания	113
III.2.1.5. Достъп до обществена информация	113
III.2.2. Методи за обработка на информацията	114
III.2.3. Методи за систематизиране на информацията.....	115
IV. Резултати	116
IV.1. Сравнителен анализ на регулаторната рамка за лекарства-сираци в ЕС и САЩ.....	116
IV.1.2. Сравнителен анализ на регулаторните подходи за даване на статут на лекарство-сирак, оценка на данните и ускорено разглеждане на заявленията в ЕС и САЩ	116
IV.1.3. Сравнителен анализ на разрешенията за употреба на лекарства-сираци в ЕС и САЩ за периода 2000 г. – 2018 г. вкл.....	124
IV.1.4. Сравнителен анализ на терапевтичните групи в ЕС и САЩ за периода 2000 г. – 2018 г. вкл.....	129
IV.1.5. Общ преглед на достъпа до пазара на лекарства-сираци след разрешаване за употреба – тенденции в САЩ и ЕС.....	134
IV.1.6. SWOT анализ на регулаторните практики и някои общи положения по процеса на реимбурсиране и достъп до пациента	137
IV.2. Проучване на нормативните изисквания за лечение с лекарства-сираци в България.....	140
IV.3. Реимбурсирани лекарства-сираци в България и делът на биотехнологичните продукти	160
IV.4.Сравнителен анализ на достъпа на населението до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния.....	165
IV.4.1.Обзор на законодателните изисквания за лечението на редки заболявания в сравняваните държави.....	165
IV.4.2.Наличност на лекарства-сираци, разрешени за употреба и с първоначално определяне като лекарство-сирак	168
IV.4.3. Наличност на лекарства, разрешени за употреба при редки заболявания без първоначално определяне като лекарство-сирак	171
IV.5. Сравнителен анализ на достъпността до лекарства-сираци в България, Сърбия и Швеция	173
IV.6. Сравнително проучване на достъпа до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния – дванадесет години по-късно	182
IV.6.1. Наличност на лекарства с първоначално определяне като лекарства-сирак в проучваните държави.....	184
IV.6.2. Наличност на лекарства, разрешени за употреба при редки заболявания без първоначално определяне като лекарство-сирак в проучваните държави.....	187
IV.6.3. Промени в законодателството на проучваните държави след 2011 г.....	189
IV.7.Проучване на регулаторната рамка за състрадателна употреба в България и сравнителен анализ с други държави.....	191
IV.7.1. Състрадателна употреба на лекарствени продукти в България	191
IV.7.2. Състрадателна употреба на лекарствени продукти в избрани държави.....	195
IV.7.2.1. Състрадателна употреба на лекарства в САЩ.....	195

IV.7.2.2. Състрадателна употреба на лекарства в Германия.....	197
IV.7.2.3. Състрадателна употреба на лекарства във Франция.....	203
IV.7.2.4. Състрадателна употреба на лекарства в Италия.....	209
IV.7.2.5. Състрадателна употреба на лекарства в други държави-членки на ЕС.....	213
IV.7.2.6. Състрадателна употреба на лекарства във Великобритания.....	216
IV.8. Регулацията на клиничните изпитвания като възможност за подобряване на достъпа до лекарства-сираци.....	226
IV.8.1. Анализ на децентрализираните клинични изпитвания на лекарствени продукти.....	228
IV.8.2. Анкетно проучване сред държави-членки на ЕС относно въвеждането на децентрализирани клинични изпитвания.....	229
IV.8.3. Проучване на мнението на родители на деца с редки болести и възрастни с редки болести относно участието им в клинични изпитвания.....	237
IV.9. Проучване на бариерите пред генеричната замяна на лекарства-сираци (и съответно на биоподобни лекарствени продукти).....	246
IV.10. Недостиг на лекарства.....	254
IV.10.1. Колко е “голям” проблемът с недостига на лекарства?.....	255
IV.10.2. Влияние на недостига на лекарствени продукти върху системите на здравеопазване.....	259
IV.10.3. Причини за недостиг на лекарствени продукти.....	261
IV.10.3.1. Причини от страна на търсенето.....	261
IV.10.3.2. Причини от страна на предлагането.....	262
IV.10.3.3. Регулаторни причини за недостиг.....	265
IV.10.4. Възможни решения за справяне с недостига на лекарствени продукти.....	268
IV.10.4.1 Уведомяване от притежателите на разрешения за употреба за преустановяване на продажбите (временно или постоянно).....	269
IV.10.4.2. Разумна и балансирана лекарствена политики в контекста на държавния контрол по изпълнението ѝ.....	270
IV.10.4.3. Паралелен внос на лекарства.....	271
IV.10.4.4. Генерична субституция.....	272
IV.10.4.5. Обмен на информация.....	273
IV.10.4.6. Определяне на минимални запаси.....	274
IV.10.4.7. Развитие и поддържане на силно местно производство на лекарства.....	275
IV.10.4.8. Национални системи за докладване на недостиг.....	276
IV.10.4.9. Ограничаване на паралелния износ на лекарствени продукти.....	277
IV.10.4.10. Ограничаване на паралелния износ на лекарствени продукти.....	277
IV.11. Предложение за модел на лекарствена политика в областта на редките болести.....	281
V.Изводи.....	284
VI. Заключение.....	287
VII. Препоръки към отговорните институции за изграждане на устойчив модел на политика за редките болести.....	291

VII.1. Препоръки към Парламента	291
VII.2. Препоръки към Министерство на здравеопазването	292
VIII. Приноси на дисертационния труд	294
VIII.1. Научно-теоретични приноси.....	294
VIII.2. Научно-приложни приноси.....	294
IX.Използвана литература.....	296
Приложение 1. Анкетна карта (за държава относно децентрализирани клинични изпитвания)	321
Приложение 2. Анкетно проучване относно проблеми и перспективи за провеждането на клинични изпитвания при пациенти с редки заболявания.....	323
Приложение 3. Списък със схемите, таблиците и фигурите в дисертационния труд	325
Схеми	325
Списък с таблици	325
Списък с фигури.....	327

Използвани съкращения

БВП - брутен вътрешен продукт

ГМО - генетично модифицирани организми

ДДС - данък добавена стойност

ЕК - Европейска комисия

ЕС - Европейски съюз

ЗЗО – Закон за здравето осигуряване

ЗКНВП - Закон за контрол на наркотичните вещества и прекурсорите

ЗЛЗ - Закон за лечебните заведения

ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманата медицина

ЗОП – Закон за обществените поръчки

ИАЛ - Изпълнителна агенция по лекарствата

КИ – клинични изпитвания

КХП - Кратка характеристика на продукта

МДС - миелодиспластични синдроми

МЗ - Министерство на здравеопазването

МСП - малки и средни предприятия

МТСП – Министерство на труда и социалната политика

НЗОК - Национална здравноосигурителна каса

НПО – неправителствена организация

НСЦРЛП – Национален Съвет по Цени и Реимбурсиране на Лекарствените Продукти

ПЛС - Позитивен лекарствен списък

ПРУ - притежател на разрешение за употреба

САЩ - Съединени Американски Щати

СЗО - Световна здравна организация

ХБН - хронични незаразни болести

AAV - асоцииран васкулит

AEMPS - Испанската Агенция за лекарства и продукти за здравеопазването- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AIFA - Италианската Агенция за Лекарствата

AMG - Закон за Лекарствените продукти в Австрия (Arzneimittelgesetz)

AML - остра миелоидна левкемия

ANCA - анти-неутрофилните цитоплазмни антитела

ANSM - Френска Национална Агенция за безопасност на здравни продукти

ATC – анатомо-терапевтична-химична класификация

ATU - програма за състрадателна употреба, временно разрешение за употреба (Autorisations temporaires d'utilisation)

BASG - Австрийската Федерална Служба за Безопасност в Здравеопазването (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen)

BfArM - Федерален Институт за Лекарства и Медицински Продукти (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

CAT - Комитет за модерни терапии

CHMP - Комитет за лекарствени продукти в хуманната медицина

CHO - яйчник на китайски хамстер

COMP - Комитет за лекарства-сираци

DCT – децентрализирани клинични изпитвания

DLBCL - дифузен В-едроклетъчен лимфом

DPBB - Dental and Pharmaceutical Benefits Board

EAMS - Схеми за ранен достъп до лекарствата (early access to medicines scheme)

EUCERD - EU Committee of Experts on Rare Diseases

EURORDIS - European Organization for Rare Diseases

EMA - Европейска агенция по лекарствата

FDA - Агенция по храните и лекарствата на САЩ

FEDER - Федерацията по редки болести в Испания

EPAR - European Public Assessment Report

FAMHP - Federal Agency for Medicines and Health Products

FIMEA - Финландската Агенция за лекарствата

GIST - гастроинтестинален стромален тумор

GPA - грануломатозен васкулит на малките съдове

GSK – ГлаксоСмитКлайн

ICD10 - Международна класификация на болестите, 10-та ревизия

ICD11 - Международна класификация на болестите, 11-та ревизия

ICH - Международна конференция по хармонизация

INN - международно непатентно наименование

HSA – човешки серумен албумин

HST - Highly Specialised Technologies

HTA - оценка на здравните технологии

KEELPNO - Гръцкият център за контрол на заболяванията и профилактиката (The Hellenic Centre for Disease Control and Prevention)

MHRA - Английската регулаторна агенция за лекарства и продукти за здравеопазването, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MPA - полииангиитмикроскопичен полиангиит

NDMDA - National Drug and Medical Device Agency, Национална агенция по лекарствата и медицинските изделия в Румъния

NICE - The National Institute for Health and Care Excellence (Великобритания)

NHS - Националната Здравна Служба на Англия

NORBS - Национална организация за редки болести в Сърбия

OOPD - Служба за развитие на лекарства-сираци

PAI - Институт Паул-Ерлих (Paul-Ehrlich Institut)

PAR - Public Assessment Report

PESPA - Гръцки алианс за редки болести

Ph.Eur. - Европейска фармакопея

PIM - Promising Innovative Medicine

PRIME - схема за приоритетни лекарства

PSUR - Periodic Safety Update Report (Периодичен Актуализиран Доклад за Безопасност)

PTU- Протокол за терапевтична употреба и за събиране на информация

rhGH – рекомбинантен човешки растежен хормон

RONARD - Национален алианс за редки болести в Румъния

SMC - Scottish Medicines Consortium

VOC - вазо-оклузивни кризи

I. Въведение

Хроничните социално-значими заболявания са болестите, които оказват най-силно влияние върху формирането на профила на смъртността и заболяемостта в една държава. Те засягат по-младата и активна част от обществото и до голяма степен са свързани със значими социални, медицински, икономически и психологически щети за самите болни и техните семейства (1). С такива заболявания живее значителна част от населението, а публичните, както и частните разходи, свързани с лечението и временната нетрудоспособност представляват значителен товар за всяка една система на здравеопазване и бележат постоянен ръст във времето. Световната здравна организация нарича тези болести хронични незаразни заболявания. Според данни, посочени от Световната Здравна Организация (СЗО), хроничните незаразни болести (ХНБ) всяка година отнемат живота на 41 милиона души, което се равнява на 71% от всички смъртни случаи в световен мащаб (157).

В България социално-значимите заболявания са болестите на органите на кръвообращението; онкологичните болести; хроничните заболявания на дихателната система; туберкулозата; захарния диабет, болестите на нервната система и сетивните органи и психичните разстройства (1). Под “маската” на някои хронични незаразни болести понякога се “крият” редки заболявания. Дълги години “стандартната” терапия на хроничното незаразно заболяване бе единствения начин за получаване на достъп до лечение за някои хора с редки заболявания, а други често оставаха недиагностицирани, нелекувани и губеха битката с неизвестното. Сферата на редките заболявания и до ден днешен страда от дефицит на медицински и научни познания, въпреки, че постоянно се натрупват нови данни и за етиологията, диагностиката и лечението на този вид заболявания (285). На пръв поглед, редките заболявания засягат малък процент от населението. Дълго време лекари, изследователи и политици не са поставяли акцент на

редките заболявания и не е имало обществена здравна политика по отношение на въпросите, свързани с тях. Медицината и фармацията постоянно се развиват, знанията се допълват и надграждат, променят се и консенсусите за лечение на редица заболявания. До скоро нелечими болести и смъртоносни състояния са вече преодолени или предотвратени благодарение на все по-иновативните открития в медицината и фармацията. Въпреки огромните усилия, науката все още не е разгадала напълно механизмите за лечение на онкологичните и автоимунните заболявания, тежки вирусни инфекции, невродегенеративни състояния и други, а за повечето редки заболявания няма ефективно лечение (262). Стремежът на фармацевтичните компании и академичната общност да се намери решение за тези непосредствати нужди е огромен. Лечението на редките болести също не прави изключение от тази тенденция, но то представлява една предизвикателна в много аспекти област от здравеопазването (265,271,273). Част от тези аспекти са разгледани във въведението на настоящия дисертационен труд.

Няма единна, широко приета световна дефиниция за редки болести, но най-общо това са животозастрашаващи или хронично инвалидизиращи заболявания, които са с толкова ниско разпространение, че са нужни специални, комбинирани, наднационални усилия за справянето с тях. В Съединените Американски Щати, например рядко заболяване е това, което засяга по-малко от 0.06% от населението (282). Въпреки, че броят на засегнатите от дадено рядко заболяване е малък, броят на хората живеещи с различни редки заболявания е значителен. Установено е, че 10% от хората по света имат поне едно рядко заболяване от 7000 известни такива (431). Макар и редки, някои от заболяванията имат относително висока честота в определени популации – напр. β -таласемията в Средиземноморските популации, болестта на Tay-Sachs сред евреите Ешкенази, муковисцидозата сред европейците и др.(2)

Редките заболявания въздействат на редица органи и системи и имат хетерогенни клинични изяви (271,280,281). Началото на рядкото заболяване може да се прояви на всяка една възраст, и може да бъде хронично или остро, а много от редките болести са сериозно увреждащи организма. Въпреки, че много малко се знае за етиологията на редките болести, се счита, че 80% от тях са генетични (273). Експозицията на към токсини от околната среда, нежелани лекарствени реакции или имунни отговори също могат да бъдат отключващи фактори за проява на рядко заболяване, като за някои болести причината не може да се идентифицира (61,98,269). Поради ограниченото познание, изследване и възможности за лечение, много от редките болести са фатални. Често е трудно пациентите да получат адекватна диагноза или да открият други индивиди със същото заболяване. Научните изследвания в областта на редките заболявания са затруднени поради малкия размер и разпръснатостта на хората с дадено рядко заболяване и поради тази причини организацията и провеждането на клинични изпитвания са истинско предизвикателство (113,137,145,166).

Приблизително около 30 милиона души в държавите-членки на Европейския съюз (ЕС), страдат от редки заболявания (130). Дефиницията за рядко заболяване във Великобритания е заболяване, което засяга по-малко от 1 на 20 000 души (159). Приблизително също толкова хора страдат от редки заболявания и в САЩ. В САЩ за рядко заболяване се счита такава, което засяга по-малко от 200 000 души.

Благодарение на тяхната ниска честота, редките заболявания често се диагностицират със значително закъснение, понякога от дори 30 години (112,139,261). Много пациенти с редки болести страдат от последствията на така наречената „диагностична одисея“, като участват в обширни интензивни серийни тестове и клинични изследвания, най-често за период от между 5 до 10 години, с надежда да се уточни точната диагноза (372).

Ето защо се инвестират значителни средства в диагностични дейности за редките заболявания (173). Така например същите струват за периода 2008 г. до 2018 г. на Националната служба по здравеопазване (National Health Service (NHS)) в Обединеното кралство над £3.4 милиарда (298), тъй като по-бързата диагноза не само значително подобрява здравния статус на индивидите и предотвратява техни страдания, но и спестява значителни бъдещи разходи на системата на здравеопазване като цяло.

Редките болести често са недиагностицирани, поради липса на знания и опит с тях (142). Изключително важно е да се ускори процеса на диагностиката на редките болести и да се подобрява постоянно тяхното лечение, затова преодоляването на предизвикателствата, които стоят пред систематата на здравеопазване, лекарите, хората с редки и болести и техните семейства е необходима стъпка от този процес.

Именно поради дългото време, което често минава от първите симптоми до диагностицирането на рядкото заболяване, болните от редки болести и техните близки са по-склонни да търсят здравна и лекарствена информация. Разбира се, най-популярния и достъпен метод остава търсенето на информация по интернет. Информацията, която пациентите с редки болести намират там може да им помогне да подобрят здравословното си състояние и да постигнат контрол върху болестта, но също така има и потенциала да засили тяхната тревожност и да увреди емоционалното им здраве (323) и в този смисъл представлява сериозно предизвикателство пред пациентите с редки заболявания и техните семейства. Има изследователи, които са фокусирали научната си работа как да ограничат негативните ефекти на здравната информация, която е налична онлайн. В своята дисертация Emily Nielsen, анализира методите за намаляване за намаляване на тревожността, свързана със здравето, като сравнява поведението на хората с редки заболявания с тези от общата популация. Най-голямото затруднение на пациентите с редки заболявания е свързано с използването на специализирана

медицинска терминология, както и с това, че често за определени заболявания просто няма налична информация. Необходимо е здравната и лекарствена информация, която се предоставя на пациентите да е на достъпен език, както и подходящо визуализирана. Nielsen открива по времето на подготовката на своята дисертация, че едно от най-големите предизвикателства е връзката между лекаря и пациента. Част от изследваните участници в проучванията са посочили, че техният лекар не ги изслушва и игнорира това, което са прочели в интернет.

Ако всички хора с редки болести живееха в една държава, то това би била третата по големина нация в света (282). Хората с редки заболявания и техните семейства постоянно се изправят пред бариери от различно естество. Малкият брой хора страдащи от дадено рядко заболяване представлява сериозно предизвикателство пред организацията и провеждането на клинични изпитвания и натрупването на епидемиологични данни. Много медицински специалисти и застрахователи не познават редките заболявания и изпитват затруднения в намирането на основна информация за тях. Това допълнително може да усилва чувството на изолация и усещането за неподкрепа у хората с редки заболявания.

За пациентите с редки заболявания получаването на генетична диагноза може да означава край на диагностичната одисея и началото на друга – терапевтичната (40,48). В света на редките болести има изключително много предизвикателства и препятствия пред ефективното им лечение и едно от тях е наличността и достъпността (във физически аспект) на лекарствените продукти за лечение на редки болести – т.нар. лекарства-сираци (160). Много пациенти изпитват и финансови затруднения във връзка с осигуряването на необходимото лечение и грижа. През последните 30 години учени, активисти, политици и обществото насочват вниманието към предизвикателствата пред хората с редки болести и техните семейства. Независимо от техните усилия, само 5% от

хората с редки болести получават ефективно лечение (397,398). Законодателството в различни региони по света се стреми да подпомогне достъпа на пациентите с редки болести до ефективно лечение. Въвеждат се различни стимули за фармацевтичните компании, за да разработват нови лекарства за редки болести, предвид липсата на достатъчно икономически ползи. Повишеният интерес към редките болести е и в резултат от научния и технологичен напредък в генетичните, молекулярните и биохимичните изследвания за разкриване на патофизиологията на редица редки болести (17) и все повече възможности се откриват за терапия.

Държавите-членки на ЕС осигуряват в различна степен достъп до диагностика, лечение и рехабилитация на хората с редки заболявания и тези услуги варират в своите достъпност и качество между отделните държави. В зависимост от това, в кой регион се намират, гражданите на ЕС имат различен достъп до експертни консултации и възможности за грижа (не само за лечение, но също така и за социална и психологическа подкрепа). Има държави-членки, които успешно отговарят на всички предизвикателства, пред които са изправени във връзка с осигуряването на навременно и адекватно лечение на редките болести и имат цялостна (холистична политика в тази област), докато други все още не са обмислили и въвели в законодателството си и медицинската и регулаторна практика всички възможни решения (82) и разбира се, бележат частични и единични успехи в лечението само на някои определени заболявания.

Предмет на настоящия дисертационен труд е проучване на достъпа до лечение на редките болести с лекарства-сираци в България, в контекста на сравнението на достъпа до тези лекарствени продукти в няколко различни типа държави – “стара” държава-членка на Европейския съюз (ЕС) с изградена солидарна социална система, две съседни държави-членки на ЕС (Гърция и Румъния) и държава, която не е член на ЕС (Сърбия). Разгледани са и различните регулаторни подходи за осигуряване на по-бърз достъп до

лекарствата-сираци (ускорени процедури за разрешаване за употреба на лекарствата-сираци; генерично предписване и генерична замяна и състрадателна употреба), както и за преодоляване на съществуващите бариери пред навременното и адекватно лечение на известните редки болести. Направено е сравнение между законодателството за лекарства-сираци в САЩ и ЕС, както и анализ на нормативната рамка за лечение на редките болести в България през призмата на осигуряване на достъп до лекарствата-сираци и идентифицирането на възможностите за подобрене на достъпа на хората с редки болести до необходимата им фармакотерапия. Достъпността до лекарства-сираци е разгледана в един времеви отрязък от 12 години, като е проследена динамиката в част от изследваните държави и е направен опит да се обяснят тенденциите с промени в съответното лекарствено законодателство. За подобряване на достъпа до терапия за редките болести в България, е поставен акцентът върху мерки, които могат да улеснят процесите на ценообразуване и реимбурсиране, както и възможностите за ранен достъп (състрадателна употреба и клинични изпитвания) и замяна с биоподобни алтернативи в ситуации, когато това е необходимо.

Изборът на темата на настоящия труд е продиктуван от националните специфики, които съществуват в ценообразуването и реимбурсирането на лекарствата в държавите-членки на ЕС (включително и на лекарствата-сираци), както и в осигуряването на възможности за лечение чрез състрадателна употреба и широко отразяване в публичното пространство на нерешените проблеми на хората с редки болести. Това поражда нуждата от сравнителен анализ на добрите практики, които съществуват в държавите-членки на ЕС и ситуацията с осигуряването на лечение за редките болести в България и систематизиране на подходящите за страната ни решения.

Успешната национална здравна стратегия за лечение на редки болести следва да включва цялостен подход за отговор на предизвикателствата, свързани с диагностиката,

лечението и социалната подкрепа на хората с редки заболявания в България, които заслужават достоен живот, според възможностите на съвременната медицина и лекарствена регулация, така както в други държави-членки на ЕС, разгледани в настоящия труд. Зад числата и статистиката в здравеопазването, касаещи редките болести стоят реални съдби на хора, които също, както и хората страдащи от социално-значими широко разпространени заболявания имат право на навременно и достъпно лечение и социална подкрепа дотогава, докато е необходимо. И всички заинтересовани страни са отговорни да обединят усилия и да създадат такава среда в България за хората с редки заболявания, която да обединява най-добрите практики от други държави, отчитайки националните специфики на системата на здравеопазване и използвайки възможностите на европейското сътрудничество, тъй като проблемите в сферата на навременната диагностика и лечение на редките болести не са по силите на нито една система на здравеопазване самостоятелно.

Интеграцията на усилията и структурирания подход на национална стратегия за редки болести, подкрепена от свързани със стратегията конкретни цели и дейности по постигането им е дълг на всяка една съвременна система на здравеопазване и България не прави изключение. Формулирани са препоръки към отговорните институции за изграждането на интегрирана грижа за хората с редки заболявания в България, които да позволят ефективно разпределение на ресурсите през призмата на хуманноста и осигуряването на необходимото лечение, които да повишав значително качеството и количество на живот на хората, живеещи с редки заболявания.

II. Литературен преглед

Литературният преглед обхваща въвеждането на някои основни понятия, с които борави настоящия дисертационен труд, касаещи разрешаването на лекарствата за употреба (включително клиничните изпитвания на лекарствени продукти), както и резултатите от прегледа на научната литература в областта на различни аспекти от диагностиката и осигуряването на лечение на редките болести, както и механизмите за състрадателна употреба и генерично заместване (заместване с биоподобни продукти) през призмата на редките заболявания.

Литературният обзор включва и етапите на разработването на лекарствата-сираци и разрешаването им за употреба, както и предизвикателствата, които стоят пред осигуряването на по-добър живот за хората с редки заболявания. Разбирането на движещите сили за разходите и икономическото и социално въздействие на липсата на лекарства за лечение на редките болести е важно за създаването на механизми за подобряване на достъпа до лечение (404). Ето защо в тази част на дирекционния труд е включена и проблематиката на ценообразуването и реимбурсиране на лекарствените продукти и в частност – на лекарствата-сираци, както и последиците от недостига на лекарства-сираци, и възможностите за преодоляването му.

Целта на прегледа е да се разгледат най-често дискутираните предизвикателства пред хората с редки заболявания, да се очертаят националните специфики в осигуряването на ефективно и навременно лечение на този тип заболявания и възможните фактори за подобряване на достъпа до лечение, което да определи целите и задачите на собствените изследвания – тоест тази част от регулацията на лечението на редките болести, която е национално-специфична и е отговорност на националните органи на законодателната и изпълнителна власт.

II.1. Основни понятия

- **Безопасност на лекарствените продукти** - мярка за независимостта на лекарствения продукт от нежеланите лекарствени реакции.
- **Биоеквивалентност** – биоеквивалентност е налице, когато лекарствените продукти са фармацевтично еквивалентни или фармацевтични алтернативи, и ако техните бионаличности след приложение в същата моларна доза са подобни до такава степен, че ефектите им по отношение на ефикасност и безопасност са съществено подобни.
- **Бионаличност** - скоростта и степента, с които активното вещество или терапевтично активната му част се абсорбират от лекарствената форма и става налично в мястото на действие. Когато лекарственото вещество е предназначено да упражни системен терапевтичен ефект, бионаличност означава скоростта и степента, с които лекарственото вещество или терапевтично активната му част се освобождава от лекарствената форма и преминава в общата циркулация.
- **Генеричен лекарствен продукт** - лекарствен продукт, който има един и същ качествен и количествен състав по отношение на активните вещества и същата лекарствена форма като референтния лекарствен продукт, и биоеквивалентността му с референтния лекарствен продукт е доказана с подходящи изпитвания за бионаличност. Различните перорални лекарствени форми с незабавно освобождаване се смятат за една и съща лекарствена форма. Различните соли, естери, етери, изомери, смеси от изомери, комплекси или деривати на активно вещество се смятат за същото активно вещество, освен ако те се различават значително по своята безопасност и/или ефикасност.
- **Изследване за биоеквивалентност** - клинично изпитване, с което се цели да се докаже, че два лекарствени продукта са биоеквивалентни, ако те са

фармацевтично еквивалентни или фармацевтично алтернативни, и когато бионаличностите им след прилагане в същата моларна доза са сходни до степен, която е условие за еквивалентни ефикасност и безопасност.

- **Изследване за бионаличност** - клинично изпитване, с което се цели да се покаже какви са скоростта и степента, при които активното вещество или терапевтично значимата част от изпитвания лекарствен продукт достигат от лекарствената форма в системното кръвообращение.
- **Качество на лекарствените продукти** – степента, до която вътрешно присъщите характеристики на продукта, системата или процеса изпълняват определени изисквания. Определя се от Ph.Eur. или други стандартизационни документи.
- **Клинично изпитване** – всяко проучване при човека, предназначено да се открият или потвърдят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или да се определят нежеланите реакции към един или повече изпитвани лекарствени продукти, и/или да се изследва абсорбцията, разпределението, метаболизмът и екскрецията на един или повече изпитвани лекарствени продукти с цел да се установи тяхната безопасност и/или ефикасност.
- **Ефикасност на лекарствените продукти** - мярка за клиничните резултати при лечение на заболяване или състояние.
- **Реимбурсиране** - връщане, възстановяване на изразходвани вече парични средства. Реимбурсирането е разгледано от перспективата на заплащането на лекарствени продукти и медицински услуги от здравните фондове.

II.2. Определение и разпространение на редките болести

Редките заболявания представляват широка група от сложни състояния, свързани с хронични, прогресивни, дегенеративни и/или животозастрашаващи симптоми, засягащи много малка част от населението в сравнение с други широко разпространени заболявания. Трудно е да се определи с точност болестността и заболяемостта на което и да е рядко заболяване, защото определен процент от случаите са недокладвани, недиагностицирани или погрешно диагностицирани (17,345,355,356,368).

Определението за редки болести варира в различните краища на света (*Таблица 1*). В ЕС за рядко заболяване се приема болест, която засяга по-малко от 5 на 100 000 души. В САЩ рядко заболяване е това, което засяга по-малко от 200 000 души от общата популация patients (375). В САЩ за рядко заболяване се приема и това, което засяга повече от 200 000 души, но за което няма очакване да се възвърнат направените инвестиции. Има редки заболявания в разнообразни нозологични единици и те могат да засегнат всяка възраст (427). Болестността от редки заболявания в САЩ се определя на по-малко от 0.75% от засегнатите, докато в Япония болестността е по-малка – 0.40% (*Таблица 1*). Редките заболявания в Япония се дефинират като заболявания, засягащи по-малко от 50 000 души или 1 на 2500, като причината за настъпването им е неизвестна или няма налично лечение (207).

Таблица 1. Дефиниции за редки заболявания (адаптирано от Da Silva EN & Sousa TR. E)

Държава/регион	Определение	Честота на разпространение
ЕС	< 2000	1.1
ЕС (ултра-редки)	< 50 000	-
САЩ	< 200 000	7.5
Великобритания (ултра-редки)	< 1000	0.1
Япония	< 50 000	4.1

Към настоящия момент няма универсално възприето определение за рядка болест. Пореди сложната природа на редките болести, дефиницията им варира в различните региони и дори държави в контекста на демографски, финансови, политически различия, особености на системите на здравеопазване и др. Докладът на Работната група в областта на редките болести към Международната асоциация по фармакоикономика (ISPOR Rare Disease Special Interest Group) анализира всички налични дефиниции за рядко заболяване на 32 международни организации към 2015 г. В докладът са посочени 296 дефиниции, в които термините “редки болести” и “лекарства-сираци” са използвани най-често, в съответно 38% и 27% от дефинициите. Честотата на засегнатите от редките болести пациенти се посочва в 88% от определенията, като тя варира между 5 и 76 случая на 100 000 души. Дефинициите, формулирани от пациентски организации имат най-висока средна болестност от 47 случая на 100 000, а частните здравно-осигурителни фондове определят най-нисък праг – 18 случая на 100 000. Повечето дефиниции вземат предвид болестността, но също така и тежестта на заболяването (361). Поради вариациите в определенията за редки заболявания, Европейската комисия предлага хармонизиране на дефиницията за рядко заболяване на европейско ниво (*Таблица 1*).

Точният процент на разпространението на отделните редки заболявания трудно може да бъде определен на базата на известните информационни източници. Това се дължи на бедната информация за използваните методи, различното ниво на клинично описание, бедна документация на случаите, объркване между заболяемост при раждане и през целия живот и др. (2)

Определянето на разпространението на редките болести е въпрос от съществено значение от гледна точка на доброто управление на здравеопазването. Познаването на заболяемостта от редки заболявания дава възможност да се преодолеят някои

неравенства в осигуряването на лечение и планиране на грижата за хората с редки заболявания. При редките видове рак, има доказателства, че разпространението на редките болести и тяхната заболяемост могат да варират от регион на регион, но без пълни епидемиологични данни причината за тези разлики не може да бъде установена. Разбирането на тенденциите в заболеваемостта и болестността на редките заболявания са необходими за изграждането на логика в подхода на системите на здравеопазване към тези заболявания. Решенията в областта на здравеопазването трябва да се вземат въз основа на надеждни епидемиологични данни, свързани с очакваните здравни нужди и разходите. Разбирането на нуждите на дадена популация помага за идентифицирането на специалистите, които ще са необходими на пациентите, както и на пропуски в услугите. Оценката на финансовото въздействие е важна за планиране на разходите, както от гледна точка на системата на здравеопазване, така и на личните разходи (out-of-pocket expenditures) (158). Идентифицирането на пациентите с редки заболявания е важно и от гледна точка на създаването на база данни, която би могла да бъде полезна при намирането на участници за провеждането на клинични изпитвания за разработване на лекарства-сирация. Тази информация би била определяща за дизайна на клиничните изпитвания и разработването на протокола на проучванията (397), както и за определянето на политиката за стимулиране на разработчиците на лекарства-сирации.

II.3.Класификация и кодиране на редките болести

В зависимост от тяхното разпространение, редките болести могат да се класифицират в три категории:

- Редки заболявания с честота по-малка от 1 на 50 000 души: тук се отнасят повечето от редките болести. Примери са муковисцидозата, болест на Huntington и мускулна дистрофия на Duchenne;

- Редки заболявания с честота от 1 на 50 000 души до 1 на 200 000 души. Тези заболявания са по-чести от първата категория, но все пак се считат за редки заболявания. Примери за такива заболявания са болест на Гоше, болест на Помпе и сърповидно-клетъчната анемия.
- Редки заболявания с честота по-голяма от 1 на 200 000 души. Тези заболявания са сравнително често срещани редки болести и засягат голяма група от населението. Примери за такива заболявания са мускулните дистрофии, хемофилията и цистинозата.

Разбира се, горните категории не са фиксирани и могат да варират в зависимост от региона.

Кодирането на редките болести включва използването на стандартизирани кодове за всяко заболяване, с цел идентифицирането му и класифицирането му. Това позволява по-точна диагноза, лечение и управление на редките болести (52,61,65). Световната здравна организация (СЗО) е разработила система за кодиране на болестите – Международна Класификация на Болестите (МКБ, ICD – International Classification of Diseases), която се използва като стандарт за класифициране на болестите и здравните проблеми. Към момента, действаща е 11-тата ревизия на МКБ.

Един от основните проблеми пред планирането на здравните грижи при редки заболявания е, че поради погрешна класификация и липса на подходящо кодиране, тежестта на повечето от тези заболявания остава невидима за здравната система. Класифицирането на редките болести е затруднено, поради изключително големия брой нозологични единици, многообразието на клинични симптоми и ниската популационна честота на отделните заболявания (2).

Повечето редки заболявания не са представени в десетата ревизия на Международната класификация на болестите (ICD10), а тези със специфичен код също

често са класифицирани погрешно (375). Препоръката на Съвета от 2009 г. относно действия в областта на редките заболявания (88) посочва като приоритет подобреното кодиране на редките болести. Повечето редки заболявания не са включени в ICD-10, а тези, които да включени, често са погрешно класифицирани (366). Проучване установява, че от 6 519 редки заболявания, признати от NIH, 11% са били включени в ICD-9 и 21% - в ICD-10 (152). Има много примери на редки заболявания, които не са включени в Международната класификация на болестите.

През ноември 2014 г. Експертна група по редки болести на Комисията на ЕС прие препоръка за начините за подобряване на кодификацията на редки заболявания в здравните информационни системи (Recommendation on Ways to Improve Codification for Rare Disease in Health Information Systems). Документът включва препоръка за по-нататъшно популяризиране на Orpha кодовете в рамките на разработването на ICD-11 „с цел да се позволи безпроблемен преход на класификацията на редки болести от Orpha кодове към ICD-11, когато последният бъде пуснат на пазара“. Експертната група препоръчва на държавите-членки да прилагат системата за Orpha-кодовете и кодификацията на редки болести да се извършва в рамките на националните планове за редки болести на държавите-членки.

Има няколко съществуващи системи за кодификация. Сред тях най-важните са:

- Международната класификация на болестите на Световната здравна организация (ICD) влезе в употреба като система за класификация на заболяемост през 1949 г. Настоящата версия (ICD-10) се използва в повечето европейски страни от 1994 г. Тази система е в процес на ревизия, като следващата версия (ICD-11) излезе през 2018 г. ICD-11 е представена на Световната Здравна Асамблея през май, 2019. Близо 500 редки заболявания имат специфичен код в ICD10.

- Систематизираната номенклатура на медицинските клинични термини (Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms, SNOMED CT) се управлява от Международната организация за развитие на здравните терминологични стандарти и е достъпна в над 50 страни. Тя е приета като стандартна терминология за Националната здравна служба във Великобритания и включва не само класификация на заболяванията, но и други области на медицинската терминология. Близко 3000 редки заболявания имат специфичен SNOMED CT код.
- Orphanet е най-изчерпателната онлайн база данни за редки заболявания. Системата с кодове на Orpha е проектирана въз основа на данни на Orphanet и е налична на Orphadata.org. Всяка от близо 7000 редки болести, изброени на уебсайта на Orphanet, има код на Orpha, което означава по-голям брой от онези редки заболявания, които имат или ICD, или SNOMED CT код.

През 2022 г. в сила влезе 11-тата ревизия на МКБ. В новата ревизия са включени 55 000 кода на различни заболявания, за травми, болести и причини за смърт, което позволява на здравните специалисти да споделят и обменят стандартизирана здравна информация по целия свят. За сравнение, в МКБ-10 са само 14 400. Десет пъти повече редки заболявания присъстват в 11-тата ревизия, в сравнение с 10-тата (52). Цели раздели, в които най-често присъстват редките болести са ревизирани, blood and immune systems (ICD-10 chapter III), endocrine system, nutritional and metabolism (ch. IV), nervous system (ch. VI), respiratory system (ch. X) и developmental anomalies (ch. XVII).

Непрекъснато се осъществява сътрудничество между организациите, стоящи зад тези три системи, за да се гарантира, че те съдържат сравними данни. Европейската комисия също така подкрепя процеса на преразглеждане на ICD, за да гарантира, че повечето редки заболявания са кодирани в ICD11.

Кодирането на редките болести е важно поради няколко причини. На първо място позволява по-лесно и по-точно диагностициране. Медицинските специалисти могат да идентифицират болестите по-бързо и точно, което води до по-успешен изход от лечението. На второ място, кодирането позволява по-добра проследимост и мониториране на редките болести. Чрез използването на стандартизирани кодове, изследователите и вземащите решения в областта на здравната политика могат да проследяват заболяемостта и честотата на редките заболявания в динамиката на времето, да анализират тенденции и да разпределят ресурси по-ефективно. На последно място, кодирането е важно за научните изследвания и разработката на лечение за редките болести. Чрез използването на стандартизирани кодове, изследователите могат да идентифицират и изучават по-лесно редките болести, изучавайки причините за възникването им и потенциалните лечения.

Ето защо, кодирането на редките болести е важна стъпка в подобряването на разбирането и управлението им. Чрез продължаване на развитието и подобряването на системата за кодиране на болестите, се фокусират усилията за установяване на ефективното лечение за редките болести.

II.4. Профилактика на редките болести

Профилактичните мерки са насочени срещу поддържане на здравето и предотвратяване на появата на дадено заболяване. Профилактиката може да бъде първична, вторична и третична. Първичната профилактика има за цел да намали разпространението на заболяването при здравата популация, която е рискова. Вторичната профилактика е насочена към предотвратяване на повторната поява на заболяването или прогресията на заболяването у индивиди, които вече са развили заболяването или са в ремисия. Третичната профилактика е насочена към предотвратяване на усложненията или последствията от заболяването в индивиди, които имат хронично или необратимо заболяване.

Профилактиката на редките болести е ценна стратегия за намаляване на заболяемостта и смъртността от тези болести, както и за подобряване на качеството на живот и добруването на пациентите и техните семейства (17). Профилактиката на редките болести е изправена пред много предизвикателства като недостатъчно познание и доказателства относно патофизиологията на тези заболявания, недостатъчност и хетерогенност на данните от клиничните изпитвания, етични и регулаторни въпроси, свързани с получаването на информирано съгласие и достъп до експериментална терапия и разходната-ефективност и трайността на профилактичните интервенции. Профилактиката на редките болести може да бъде класифицирана на различни видове, в зависимост от начина на действие, таргетната популация и времето за интервенция (80).

От призмата на общественото здраве, профилактиката е важна за управлението на редките болести, защото много от тях нямат ефективно лечение. Дейностите по профилактика могат да намалят разпространението на редките болести, както и да намалят тежестта на някои от симптомите, да подобрят качеството на живот на засегнатите индивиди и да намалят тежестта за системите на здравеопазване. Стратегиите за профилактика на редките болести включват генетично консултиране, промени в начина на живот (lifestyle modifications), ваксинации и лекарствена терапия (96,99,111).

Ваксинацията е форма на първична профилактика, която може да предотврати или намали тежестта на някои инфекциозни заболявания, които могат да причинят редки болести. Така например, ваксинацията срещу вируса на хепатит В може да предотврати появата на чернодробна цироза и карцином на черния дроб при пациенти с недостиг на alpha-1 antitrypsin. Ваксинацията срещу човешкия папилома вирус може да предотврати появата на рак на маточната шийка при пациенти с анемия на Fanconi. Ваксинацията срещу грип може да предотврати респираторните усложнения при пациенти с

мукополивисцидоза. Употребата на имуноглобулини като форма на пасивна имунизация, която се състои в приложение на пречистени антители, получени от човешка плазма или чрез рекомбинантна ДНК-технология също може да осигури временен имунитет срещу специфични причинители на редки болести. Имуноглобулините могат да се прилагат първична или вторична профилактика на инфекциозни заболявания, които могат да предизвикат или усложнят редки заболявания. Така например, имуноглобулини могат да предотвратят развитието на хепатит А инфекция у пациенти с хронично чернодробно заболяване. Имуноглобулините могат да предотвратят развитието на херпес зостер-инфекция при пациенти с първичен имунодефицит, както и развитието на вируса на дребната шарка при пациенти с вродена агамаглобулинемия. Антибиотиците също могат да се разглеждат като форма на химиопрофилактика, която включва приложението на антимикробни агенти, които действат бактериолитично върху бактерии, които могат да предизвикат появата на, или да усложнят съществуващо рядко заболяване. Така например, антибиотици могат да предотвратят появата на пневмокова инфекция при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, както и менингококови инфекции при пациенти със смущения в комплемента. Антибиотиците могат да предотвратят развитието на ендокардит при пациенти с вродени сърдечни дефекти.

Генетичното консултиране и тестване може да помогне да се идентифицират хората, които са с риск от развитие на рядко заболяване. Тази информация може да бъде полезна при семейното планиране и модифициране на начина на живот. Генетичното тестване идентифицира носителите на съответните мутации, което позволява ранни интервенции. Профилактиката на редките болести в засегнатите семейства и разработването на ефективни терапии и развитието на персонализирана медицина изискват изясняване на причините за възникване на конкретното заболяване и

разкриване на патогенетичните механизми при всеки пациент. Бързото развитие на геномните технологии през последните 15 години и резултатите, получени в хода на проекта Човешки геном, създадоха предпоставка за внедряване постиженията на геномиката и в клиничната практика (2). В допълнение към генетичното консултиране, ранен скрининг и регулярни проверки също могат да подпомогнат откриването на редките болести преди сериозната им прогресия. Така например, някои метаболитни нарушения може да се открият чрез рутинно изследване на новородени, което ще позволи ранното им лечение и предотвратяване на труднообратими последици за организма.

На последно място, обществената осведоменост и образованието по въпросите за редките болести играе съществена роля в профилактиката им. Чрез повишаването на обществената осведоменост относно редките състояния и техните симптоми, индивидите и медицинските специалисти вероятно ще могат по-лесно да разпознаят и диагностицират дадено заболяване, и то в по-ранна фаза.

В заключение, профилактиката на редките болести е сложен, но критичен елемент от справянето с редките болести като проблем на общественото здраве. Ранното откриване на редките заболявания чрез генетично тестване, скрининг и регулярни прегледи, както и ваксинационните кампании и обществената осведоменост имат своята съществена роля в профилактиката и управлението на този тип заболявания.

II.5. Диагностициране на редките болести

Изследването на редки болести при деца е от особено значение, тъй като геномната медицина става все по-утвърдена като дисциплина. За много редки заболявания навременната диагностика и ранното лечение могат да доведат до значително подобрени резултати, които да доведат до подобрене в качеството на живот на пациентите и техните семейства (33,275,307,316,318,428). Класическият пример е фенилкетонурия, за която диетична терапия, въведена в ранна детска възраст, може да

доведе до нормално развитие, докато значителното забавяне на лечението е свързано с тежки интелектуални и физически увреждания (179).

Поради разпространението им, редките болести са истинско предизвикателство в диагностичен план, като закъснението в диагностицирането е повече от пет години (283). При един от всеки пет пациенти в Испания, закъснението в получаването на диагноза е повече от 10 години, според проучване на Федерацията по редки болести в Испания (FEDER) (243). Сложността на симптомите и припокриването на фенотипове допълнително затрудняват поставянето на диагнозата при някои редки болести (292). За да се преодолее тази сложност, са разработени различни алгоритми и се прилага изкуствен интелект.

Диагностицирането на редките болести (клинично, генетично или комбинация от двете) не е края на пътуването за пациентите с редки болести, а по-скоро началото му (44). След получаването на генетичната диагноза, често пациентите се нуждат от подкрепа, за да разберат истинското значение на бремето на съответната генетична мутация и за да се адаптират психологически (301,332).

Основните проблеми в диагностичен план са: недостатъчна информация за клиниката и за генетичните дефекти при редките болести и закъснение в поставянето на диагнозата след развитието на клинична симптоматика. Според европейско проучване, диагнозата на хора с рядко заболяване се поставя с голямо закъснение от 5 до 30 години (17).

Често пъти за поставянето на правилната диагноза на рядко заболяване е необходима иновативна техника и подготвени медицински специалисти, които имат опит със заболяването (120,388). Благодарение на достъпността на секвенирането на ДНК в наши дни, стотици хиляди хора с редки заболявания имат възможността да бъдат диагностицирани. Сложната природа на редките болести и нуждата от колекциониране и анализиране на огромни масиви от данни за пациентите доведе до кодирането на

фенотипове - the Human Phenotype Ontology (HPO) (165), което създаде стандартизиран подход към използваната терминология и подпомогна установяването на връзките между отделните заболявания. Употребата на онтологично кодирани данни е широко разпространено в биоинформатиката, като има разнообразен инструментариум за тяхната употреба и анализиране.

Данните от международния опит на Белгия показват, че при 44% от пациентите с редки болести първоначалната диагноза се променя след генетично изследване, а 75% от пациентите с редки болести без генетично изследване са лекувани неправилно. При 78% от децата с редки болести в Белгия забавената диагноза причинява тежки последици, включително смърт (2).

В допълнение, клиничната хетерогенност на редките заболявания също води до закъснение в поставянето на диагноза. Например синдромът на Ehlers-Danlos (EDS) включва над 10 заболявания, които се характеризират със свръхмобилност на ставите, разтеглива лесно ранима кожа, вариране на симптомите от леки до тежки – изкривяване на гръбначния стълб, кръвотечения, слабост на кръвоносните съдове, разнообразни сърдечни, белодробни и стомашно-чревни проблеми (96,317,391,443).

Сравнително често срещани състояния могат да прикриват скрити редки болести, като например аутизъм (основен симптом при синдрома на Рет, Fragile X синдром, синдром на Ангелман, фенилкетонурия при възрастни, болестта на Sanfilippo и т.н.) или епилепсия (туберозна склероза, синдром на Shokeir, синдром на Dravet и т.н.). Множество класифицирани в миналото състояния като умствена недостатъчност, церебрална парализа, аутизъм или психоза, представляват прояви на редки болести, които предстои да бъдат характеризирани. Много видове рак, в това число и тези, засягащи деца, са всъщност редки болести, както и множество вродени малформации (204). Това също може да доведе до погрешна или забавена диагноза, като години наред

ведещо може да е често срещаното състояние, което по-познато на медицинските специалисти, разбира се.

Смята се, че над 2 000 редки болести могат да бъдат диагностицирани чрез биологичен тест. Предвид това и необходимостта от разработване и утвърждаване на специфичен набор от диагностични анализи за всяко едно от тях, нито една държава не би могла самостоятелно да се справи с предоставянето на биологично тестване и необходимо трансгранично сътрудничество и в диагностиката на редките болести (204). Така например, в България се изследват само три редки заболявания при новородени, докато в повечето европейски държави се изследват над 20 заболявания (240).

Смята се, че около 30% от случаите в една здравна система остават недиагностицирани (пак там). Ранната диагностика е ключов елемент за ефективното лечение и спиране на прогреса на даденото рядко заболяване, с което не се допуска развитието на неговите тежки и необратими ефекти. Невинаги пълното лечение на редките болести е възможно, но може да бъде осигурено по-добро качество на живот на пациентите и техните семейства (286). Чрез навременната диагностика могат лесно да бъдат идентифицирани семействата с висок риск, което ще позволи при следваща бременност да бъде открито заболяването още в ранен етап.

II.6. Лечение на редките болести. Лекарства-сираци.

За повечето редки заболявания няма съществуващо лечение (145). Всъщност за около 95% от редките заболявания за пациентите се полагат само палиативни грижи, които да повишат качеството на оставащия им живот (183,257,375).

За малкото редки заболявания, за които има терапия, тя може да модифицира заболяването, да го излекува или да промени изявата на симптом или функция. Терапията може да се реализира с малки молекули (напр. imatinib при хронична миелоидна левкемия), с протеини (ензимозаместителна терапия – напр. laronidase при

мукополизахаридоза I), с ограничения в диетата (фенилааланин-ограничителна диета), модификация в действащите фактори на околната среда (избягване на слънчевото греене при заболяването ксеродерма пигментоза), медицински процедури, хирургически процедури (отворена сърдечна операция при тетралогия на Фалот), прилагане на медицински изделия, органна трансплантация (трансплантация на бъбрек и черен дроб при първична хипероксалурия), генна терапия, костномозъчна трансплантация и др.

Лекарствата-сираци са лекарствени продукти, разработени за приложение при диагностицирането, профилактиката или лечението на редките болести. Значителна част от лекарствата-сираци са биологични продукти, част тях – резултат от биотехнологични процеси (297,302,310).

Съгласно определението, възприето в ЕС, лекарствен продукт получава обозначение като лекарствен продукт-сирак, ако отговаря на някои от следните условия:

- предназначен е за диагностика, предпазване или лечение на заболяване, което е животозастрашаващо или с риск от хронично инвалидизиране на не повече от пет души на десет хиляди души в Общността към момента на подаване на заявлението;
- предназначен е за диагностика, предпазване или лечение, в рамките на Общността, на животозастрашаваща, силноинвалидизираща болест или тежко и хронично заболяване и че е малко вероятно, поради липсата на насърчителни мерки, продажбата на този лекарствен продукт в Общността да донесе достатъчна печалба, за да се оправдае необходимото инвестиране;
- не съществува задоволителен метод за диагностика, предпазване или лечение на това заболяване, разрешен в Общността, или ако съществува такъв, че въпросният лекарствен продукт ще бъде от съществена полза за засегнатите от това заболяване (3,6).

Създаването на лекарства по принцип е сложен, многоетапен и скъпоструващ процес и включва опита и усилията на много специалисти от различни специалности. Също така е високорисков от инвестиционна гледна точка процес. Според някои автори

цената на разработването на един лекарствен продукт варира от 1 до 3 милиарда щатски долара (17). Още след оформяне на първоначалната идея за евентуалния лекарствен продукт и първите тествания е необходимо да се осигури съответствие на изследванията и получените от тях данни с регулаторните изисквания, като за всеки един етап от този дълъг и трудоемък процес има съответните стандарти, научни ръководства и нормативна уредба, както и се осигуряват научни консултации от съответните регулаторните органи.

За някои специфични лекарствени продукти, от особен интерес, каквито са лекарствата-сираци, са налични повече възможности за регулаторна подкрепа и регулаторните органи предоставят научни консултации и съвети как лекарствата да се разработят по възможно най-оптималния начин. Това се обуславя от факта, че поради ниската честота на разпространение на редките болести, фармацевтичните компании се въздържат от инвестициите в разработването на подобни лекарства, което води до дисбаланс в достъпа до фармакотерапия между пациенти, страдащи от широко разпространени заболявания и такива с редки болести (389). В стремежа си да “изгладят” този дисбаланс, регулаторните агенции предлагат различни форми на подкрепа на фармацевтичните компании за разработването на лекарства-сираци.

Поради ниската честота на разпространение на редките болести, разходите за развойната дейност на лекарствата-сираци се “поемат” от малък брой пациенти (104). Ограниченият брой участници в клиничните изпитвания на лекарствата-сираци поставя под въпрос качеството на епидемиологичните данни и съответно надеждността на съотношението риск/полза. Недостигът на клинични данни може да доведе несигурност у хората, отговорни за вземането на решение за реимбурсирането на тези продукти и въвеждането им в системата на здравеопазване (405).

Повечето лекарства-сираци са предназначени за употреба от определена малка група пациенти. Съществуват и някои изключения като напр. лекарства за лечение на

няколко редки заболявания (sorafenib – за хепатоцелуларен карцином и напреднал стадий на бъбречноклетъчен карцином); лекарства, използвани за лечение на често срещани заболявания (напр. bosentan, прилаган за лечение на белодробна артериална хипертония и при сърдечна недостатъчност), както и лекарства за често срещани заболявания, които получават впоследствие статут на лекарства-сираци (напр. sildenafil) (49).

Лекарствата-сираци могат да получат статут на лекарство-сирак от съответния регулаторен орган (ЕМА, FDA и др.) преди разрешаване за употреба, и тогава потенциалните притежатели на разрешение за употреба да се възползват от регулаторните облекчения, като при разрешаването за употреба е необходимо този статут да се препотвърди от регулатора. В САЩ лекарство-сирак е всяко лекарство, предназначено за лечение на заболяване или състояние, което засяга по-малко от 200 000 души в ЕС (съответстващи на честота от 7.5 на всеки 10 000 души) или засяга повече от 200 000 души, и за което няма разумни очаквания, че стойността на разработването му и пускането му на пазара ще бъде покрита от продажбите (334).

Голяма част от лекарствата-сираци са биологични молекули, а напоследък се разработват и такива, които са радиофармацевтици, които имат специфични методи за производство и транспорт (31,119,151,220,221).

II.6.1. Получаването на статут на лекарство-сирак

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) има важна роля и в подкрепата на изследванията и иновациите във фармацевтичния сектор и насърчава иновациите и разработването на нови лекарствени продукти от европейските микро-, малки и средни предприятия (218,224). За да възползват от облекчените регулаторни механизми, които са разработени, с цел да се ускори още повече достъпът до лекарства-сираци е необходимо лекарствените продукти да получат такъв статут от ЕМА.

Процедурата по присъждане на статус на лекарство-сирак е описана подробно в член 5 на Регламента и е сравнително бърза и гъвкава. След подаване на заявление от бъдещия ПРУ и неговото валидиране, COMP се произнася в рамките на 90 дни. Това становище се изпраща до бъдещия притежател на разрешение за употреба и ЕК, като в случай на отказ притежателят би могъл да обжалва решението пред COMP. ЕК има 30 дни, в които да се произнесе, като финалното решение в много редки случаи противоречи на становището на COMP. След обявяване на положителното решение на ЕК, лекарственият продукт се вписва в Регистъра на лекарствата-сираци на Общността и оттук нататък би могъл да се ползва от облекченията, определени за лекарствата сираци.

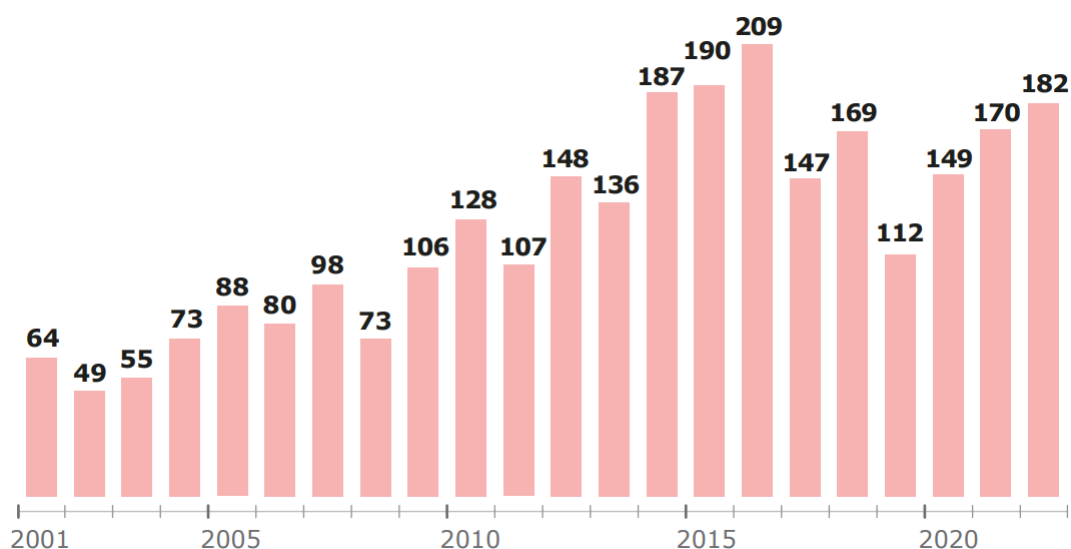
В областта на лекарствата-сираци през 2008 г. е създаден клъстър, в който ЕМА и FDA си партнират. На месечна база се провеждат телеконференции, на които двете регулаторни агенции си колаборират по отношение на процедурата по даване на статут на лекарство-сирак, процеса на разработване на лекарства и облекчаване на административните процедури. Рутинните срещи на клъстъра се фокусират върху общите заявления за статут, специфични предизвикателства в научните или регулаторни аспекти на заявленията, различия в мненията и оценките, разработване на общи ръководства, законодателни промени и възможности за организиране на научни срещи със спонсорите, разработващи терапии за редки болести (217,219).

Клъстърът е разработил общи процедури за заявяване на статут на лекарство – сирак и подаване на годишни доклади за напредъка в разработването на лекарства сираци, получили статут.

Дейността на този клъстър през 2016 г. е допълнена от създаването на клъстър по редки болести, който се фокусира върху разработването и научната оценка на лекарства за редки болести. Честотата на срещите е 3-4 пъти годишно. Целта на клъстъра по редки

болести е да се обменя информация за разработването и научната оценка на лекарства за редки болести. Това включва и сближаване на позициите по отношение на провеждането на клинични изпитвания при малки популации, избор на крайни точки на проучванията, получаване на предклинични данни, в подкрепа на програмите за разработване, избор на статистически методи за обработка на данните, стратегии за управление на риска при дългосрочни предизвикателства пред безопасността и дизайн на постмаркетингови проучвания. Основна и значима тема също така са и подходите за ранен достъп на лекарства сираци, възприети от двете регулаторни агенции.

За периода 2001-2022 г. ЕМА е дала статут на лекарство-сирак на повече от 2730 лекарствени продукта (216) (Фигура 1).

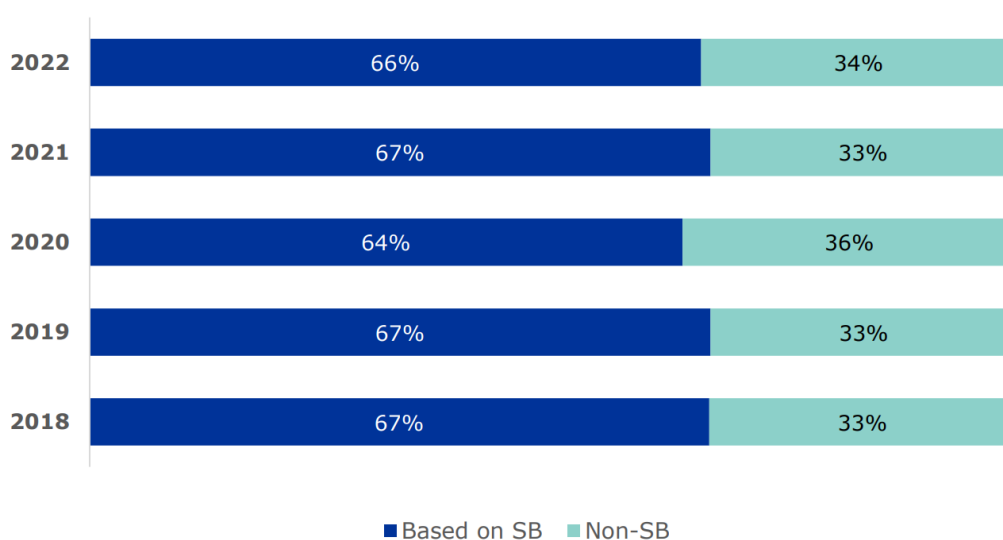


Фигура 1. Брой лекарствени продукти със статут на лекарство-сирак, даден от ЕМА (2001-2022)

Даването на статут на лекарство-сирак не означава разрешаване за употреба. За да се разрешат лекарствата със статут за употреба, следва след подаване на съответното заявление до ЕМА, СНМР да оцени тяхното качество, безопасност и ефикасност по обичайните си процедури.

Даването на статут на лекарство-сирак, в преобладаващия брой от случаите е било свързано с със значително терапевтично предимство (SB – significant benefit), както е показано на Фигура 2. Демонстрирането на значително предимство е един от

критериите за възползването от 10-годишния ексклузивитет на регулаторните данни. Оценката на значителното предимство се дава от Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), като това предимство се определя при даването на статут, но то се оценява още веднъж и се потвърждава, когато продуктът се оценява във връзка с разрешаването му за употреба на по-късен етап. Значителното предимство означава лекарственият продукт да е по-ефикасен или по-безопасен или да предоставя друго клинично предимство.



Фигура 2. Даден от ЕМА статут на лекарство-сирак въз основа на значително предимство (SB)

II.6.2. Разрешаване за употреба на лекарствата-сираци

Разрешаването за употреба на лекарствата изисква сериозен научен подход и прилагането на специфични технически умения, чрез които се оценяват качеството, ефикасността и безопасността на лекарствата, понякога в контекста на обществената нужда и наличието/неналичието на терапевтична алтернатива за лечение/профилактика/диагностика на даденото заболяване.

Лекарствата-сираци следват подобен на всички останали лекарства регулаторен път за разрешаване за употреба, а именно - установяване на ефикасност, безопасност, фармакокинетика, фармакодинамика, определяне на дозирането и стабилността, на

базата на която се определя срока на годност на лекарствения продукт (315). Поради малкия брой пациенти, участниците във фаза III на клиничните изпитвания не са достатъчно на брой, поради което се налагат някои модификации на обичайните статистически изисквания (412). Лекарствата-сираци, както и другите лекарства се одобряват, когато изследванията за тяхното фармацевтично качество, безопасност и ефикасност докажат убедително, че ползите от приема на лекарствения продукт са повече от рисковете (т.е., че лекарствения продукт има „благоприятно съотношение полза/риск“).

Научните насоки за оценка на качеството, ефикасността и безопасността на лекарствата са дадени съответно в *Таблицы 2, 3 и 4*.

Таблица 2. Научни насоки за качество (Quality)

Стабилност	ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products ICH Q1B Photostability testing of new active substances and medicinal products ICH Q1C Stability testing: requirements for new dosage forms ICH Q1D Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products ICH Q1E Evaluation of stability data ICH Q1F Stability data package for registration in climatic zones III and IV
Аналитично валидиране	ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology
Онечиствания и примеси	ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products ICH Q3C (R6) Residual solvents ICH Q3D Elemental impurities
Регулаторно одобрение	ICH Q4B Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions ICH Q4B Annex 1 Residue on ignition/sulphated ash ICH Q4B Annex 2 Test for extractable volume in parenteral preparations ICH Q4B Annex 3 Test for particulate contamination: sub-visible particles ICH Q4B Annex 4A Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests

	<p>ICH Q4B Annex 4B Test for microbiological examination of non-sterile products: tests for specified microorganisms</p> <p>ICH Q4B Annex 4C Test for microbiological examination of non-sterile products: acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use</p> <p>ICH Q4B Annex 5 Disintegration test</p> <p>ICH Q4B Annex 6 Uniformity of dosage units general chapter</p> <p>ICH Q4B Annex 7 Dissolution test</p> <p>ICH Q4B Annex 8 Sterility test</p> <p>ICH 4 QB Annex 9 Tablet friability</p> <p>ICH Q4B Annex 10 Polyacrylamide gel electrophoresis</p> <p>ICH Q4B Annex 11 Capillary electrophoresis</p> <p>ICH Q4B Annex 12 Analytical sieving</p> <p>ICH Q4B Annex 13 Bulk density and tapped density of powders</p> <p>ICH Q4B Annex 14 Bacterial endotoxins tests</p>
Качество на биотехнологичните лекарства	<p>ICH Q5A (R1) Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin</p> <p>ICH Q5B Analysis of the expression construct in cell lines used for production of rDNA-derived protein products</p> <p>ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products</p> <p>ICH Q5D Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products</p> <p>ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products</p>
Спецификации	<p>ICH Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances</p> <p>ICH Q6B Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products</p>
Добра производствена практика	<p>ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients</p>
Фармацевтично разработване	<p>ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development</p> <p>ICH Q9 Quality risk management</p> <p>ICH Q10 Pharmaceutical quality system</p> <p>ICH Q8, Q9 and Q10 - questions and answers</p> <p>ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)</p>
Управление на жизнения цикъл на лекарството	<p>ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management</p>

Указанията по отношение на качеството включават съществени моменти от разработването на лекарствени продукти като провеждането на изследвания за стабилност на лекарствата, дефинирането на стандарти за примеси и онечиствания и като цяло по-гъвкав подход към осигуряването на качеството на лекарствените продукти, основано на управление на риска. Научните насоки за безопасност и ефикасност са представени съответно в *Таблицы 3 и 4*, а мултидисциплинарните указания – в *Таблица 5*.

Таблица 3. Научни насоки за безопасност (Safety)

Преклинични изпитвания за педиатрични лекарства	ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals - Step 5
Изпитвания за канцерогенност	ICH S1 Regulatory notice on changes to core guideline on rodent carcinogenicity testing of pharmaceuticals ICH S1A Need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals ICH S1B Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals ICH S1C (R2) Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals
Изпитвания за генотоксичност	ICH S2 (R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use
Токсикокинетика и фармакокинетика	ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies - questions and answers ICH S3B Pharmacokinetics: repeated dose tissue distribution studies
Repeat-dose toxicity	ICH S4 Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)
Репродуктивна токсичност	ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals - step 5
Биотехнологични лекарства	ICH S6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals
Фармакологични изпитвания за безопасност	ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals ICH S7B Non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals

Имунотоксикологични изпитвания	ICH S8 Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals
Специфични за терапевтичната област	ICH S9 Non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals
Фотобезопасност	ICH S10 Photosafety evaluation of pharmaceuticals

Таблица 4. Научни насоки за ефикасност (Efficacy)

Клинична безопасност	<p>ICH E1 Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety</p> <p>ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting</p> <p>ICH E2B (R3) Electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide</p> <p>ICH E2C (R2) Periodic benefit-risk evaluation report</p> <p>ICH E2D Post-approval safety data management</p> <p>ICH E2E Pharmacovigilance planning (Pvp)</p> <p>ICH E2F Development safety update report</p> <p>ICH guideline E19 on optimisation of safety data collection - Step 2b</p>
Доклад от клинично изпитване	ICH E3 Structure and content of clinical study reports
Dose response studies	ICH E4 Dose response information to support drug registration
Етнически фактори	<p>ICH E5 (R1) Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data</p> <p>ICH E5(R1) Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data - questions and answers</p>
Добра клинична практика	ICH E6 (R2) Good clinical practice
Клинични изпитвания	<p>ICH E7 Studies in support of special populations: geriatrics - questions and answers</p> <p>ICH E8 General considerations for clinical studies</p> <p>ICH E9 statistical principles for clinical trials</p> <p>ICH E10 Choice of control group in clinical trials</p>

	<p>ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population</p> <p>ICH guideline E17 on general principles for planning and design of multi-regional clinical trials</p> <p>ICH E18 Guideline on genomic sampling and management of genomic data</p>
Клинична оценка на терапевтична група	ICH E12 Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs
Клинична оценка	<p>ICH E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs</p> <p>ICH E14 (R3) Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs - questions and answers</p> <p>ICH E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories</p> <p>ICH E16 Genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions</p>

Таблица 5. Мултидисциплинарни указания (Multidisciplinary guidelines)

<p>ICH M2 Electronic common technical document (eCTD) - file format criteria</p> <p>ICH M2 Electronic common technical document (eCTD)</p> <p>ICH M2 Business requirements</p> <p>ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals</p> <p>ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD</p> <p>ICH M4 Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: questions and answers</p> <p>ICH M4Q Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - quality</p> <p>ICH M4Q Location issues for common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - quality: questions and answers</p> <p>ICH M4E Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - efficacy</p> <p>ICH M4E Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - efficacy: questions and answers</p>

ICH M4S Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - safety
ICH M4S Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - safety: questions and answers
ICH M5 Data elements and standards for drug dictionaries
ICH M5 EWG Routes of administration controlled vocabulary
ICH M5 EWG Units and measurements controlled vocabulary
ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk
ICH M8 Electronic common technical document (eCTD) v4.0 draft ICH implementation guide v2.0
ICH M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers
ICH M10 on bioanalytical method validation

Разрешаването за употреба на лекарствени продукти се регулира в ЕС на общностно ниво от 1965 г. насам, с цел опазване на общественото здраве и гарантиране на единни стандарти при оценка на качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти. Със създаването на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), през 1995 година, която е децентрализирана агенция на ЕС, се полага началото на съвременната система за лекарствената регулация в областта на разрешаването за употреба на лекарствата. Създаването ѝ последва решението на държавните и правителствените ръководители на ЕС на 29 октомври 1993 г., избирайки Лондон за седалище на ЕМА (217,370). България се присъеди към ЕС в началото на 2007 г., което доведе до съществени промени в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план в лекарствената регулация и българския фармацевтичен пазар.

ЕМА е единственият орган на ЕС, отговорен за научна оценка на лекарствата по отношение на разрешаването на лекарствените продукти в следните терапевтични области: лечение на рак, диабет, невро-дегенеративни дисфункции, вирусни болести и лекарствата-сираци. Също така лекарства, получени от биотехнологични процеси (като генно инженерство), както и лекарства за напреднала терапия (като генетична терапия,

соматична клетъчна терапия или лекарствено инженерни лекарства) трябва да бъдат представени в ЕМА за оценка от името на ЕС. За тези лекарства като принципно положение не е възможно да бъде издадено разрешение за употреба от национална агенция в рамките на ЕС по нито една от останалите съществуващи общностни процедури (национална процедура, децентрализирана процедура или процедура по взаимно признаване).

Основната концепция на централизираната процедура за разрешаване за употреба е да се предостави на европейските пациенти единен път за оценка на иновативните лекарства в ЕС, като по този начин се избягва дублирането на оценката и се скъсява пътя на лекарството до нуждаещите се от него пациенти. За тези лекарства, единственият регулаторен орган, който може да издаде разрешение за употреба е ЕМА. По този начин се осигурява по-бърз достъп до лекарствата-сираци, като оценката на качеството, ефикасността и безопасността на лекарствата се извършва от националните регулатори, организирани от ЕМА и се издава едно разрешение за употреба, валидно на територията на всички държави-членки на ЕС. ЕМА има седем научни комитета, които извършват научни оценки на лекарствените продукти за употреба в хуманната и ветеринарната медицина, като един от тях е Комитетът по лекарствените продукти сираци (COMP) (215).

Част от помощта, която предоставя Агенцията на фармацевтичните компании, които разработват лекарства-сираци се отнасят до възможности за ранен диалог с разработчиците на лекарствени продукти, научни консултации, както и срещи, на които да се уточнят подробности около подаването на заявление за разрешаване за употреба на лекарствен продукт (т.нар. pre-submission meetings).

Научните консултации, които ЕМА предлага могат да бъдат относно:

- достатъчността и удачността на тестовете и изпитванията, които демонстрират ефикасността и безопасността на лекарствата;
- помощ при изготвянето на протоколите за клиничните изпитвания на лекарства-сираци;
- паралелни консултации с FDA;
- паралелни консултации с органи, които оценяват здравни технологии, по всяко време от жизнения цикъл на лекарствения продукт;
- специални консултации за педиатрични лекарства и лекарства-сираци;
- консултации за класифициране на терапии като модерни (advanced therapies);
- консултации по схемата PRIME (за лекарствени продукти, които са предназначени за “покриване” на непосредствати медицински нужди);
- консултации за квалифициране на иновативни технологии;
- консултации за подпомагане на малки и средни предприятия.

ЕМА не може да спонсорира изследователски проекти за разработване на лекарствени продукти, нито пък да задължава фармацевтичните компании да изследват определени лекарства или лечения за определено заболяване. Тъй като е регулаторен орган по лекарствата, ЕМА е неутрална и не може да има финансов или друг интерес от разработването на лекарствата. В същото време, ЕМА прави публично достойние областите, в които има нужда от нови лекарства, за да насърчи заинтересованите страни да ги изследват. В допълнение, законодателството на ЕС предвижда мерки, които насърчават фармацевтичните компании да разработват лекарства за редки болести. Тези мерки включват например намаляване на таксата за получаване на научна консултация от ЕМА и др., които са разгледани по-подробно в т. II.7. от настоящия дисертационен труд.

Дейността си, ЕМА върши в условията на значителна прозрачност и публичност. Агенцията публикува информация относно лекарствените продукти за употреба в хуманната медицина на различни етапи от техния жизнен цикъл – от ранните етапи на разработването им до разрешаването им за употреба, промени в разрешението за употреба, прегледи на безопасността, както и прекратяване на разрешенията за употреба. Всеки месец се публикува списък с новите лекарствени продукти, които се оценяват от Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) от Комитета за модерни терапии (CAT). Списъкът е съставен под международни патентни наименования (INN) и терапевтична област на приложение за всеки лекарствен продукт. Подобно на CHMP всички комитети публикуват месечна информация за дейността си. CHMP има пленарни заседания веднъж месечно, от понеделник до четвъртък, и в петък следващ пленарното заседание, т.е. още на следващия ден се публикува обобщен доклад от заседанието, в който се съдържа информация за научната оценка на комитета за лекарствените продукти, включени в дневния ред на заседанието, включително техните показания и основните предимства и рискове, свързани с тяхната употреба. За определени избрани лекарствени продукти, предназначени да посрещнат неудовлетворени до този момент здравни нужди или представляващи значителна иновация или промяна в клиничната практика, ЕМА публикува нарочни прес-съобщения, за да информира обществото и медиите. Около две седмици след решението на ЕК за разрешаване за употреба на даден лекарствен продукт, на сайта на ЕМА се публикуват комплект от документи, известни като EPAR – European Public Assessment Report. EPAR съдържа преглед на лекарствения продукт (medicine overview) под формата на въпроси и отговори, предназначен за обществото; продуктова информация (кратка характеристика, листовка и опаковка на лекарството) – публикувана на всички официални езици в ЕС, включително исландски и норвежки езици; обществения

оценъчен доклад на СНМР и предишни публикувани обобщени оценки. За лекарства, за които се налагат допълнителни мерки по отношение на управление на риска от лекарствени грешки, се публикува и комюнике относно превенцията на лекарствени грешки, като таргетната аудитория са медицинските специалисти и обществото.

Около два месеца след решението на ЕК, ЕМА публикува докладите от клиничните изпитвания, подадени от съответната фармацевтична компания във връзка с процедурата за разрешаване за употреба на лекарствения продукт. Публично налична информация се публикува на сайта на Агенцията и в случаите на негативна оценка от СНМР/респективно негативно решение от ЕК.

Лекарствата-сираци се разрешават по **централизираната процедура за разрешаване употребата на лекарствени продукти**, която е въведена с Council Regulation (ЕЕС) No 2309/93 of 22 July 1993 (89). Оценката на заявлението и досието се извършва от ЕМА, която номинира т.нар. докладчици и съ-докладчици (членове на СНМР) за преценка. Крайното решение на СНМР се изпраща на Европейската комисия за окончателно одобрение. Ако се получи одобрение, разрешението автоматично става валидно за Европейския съюз. Издава се едно разрешение за употреба, което е валидно във всички държави-членки на Европейския съюз, както и в държавите от Европейското икономическо пространство – Исландия, Лихтенщайн и Норвегия.

Времето за разрешаване за употреба е разделено на 2 периода:

- **период за оценка;**
- **период за вземане на решения.**

Оценката на заявлението и досието се извършва от ЕМА, която номинира т.нар. докладчици и съ-докладчици (членове на съответните научни комитети към ЕМА) за оценка. Времето за оценка е максимум 210 дни. При възникване на въпроси, този период може да се прекъсне, за да се даде възможност на заявителя да отговори.

В повечето случаи оценката се извършва от Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) на ЕМА. В състава на комитета влиза по един член и един заместник от всяка държава-членка на ЕС, както и от Исландия и Норвегия. В него участват също най-много пет експерти на ЕС, назначени от Европейската комисия, в съответните области. При извършването на оценка членовете на CHMP се подпомагат от екип от оценители в националните агенции, които разполагат с експертен опит и разглеждат различните аспекти на лекарствения продукт: качество, ефикасност и безопасност. По време на оценката CHMP си сътрудничи и с другите комитети на ЕМА, в зависимост от лекарствения продукт, а в случая на лекарствата сираци това е COMP (212).

В основата на оценките на CHMP са партньорската оценка и съвместните решения. За всяко заявление за ново лекарство се назначават двама членове на комитета, т.нар. докладчик и съдокладчик, от различни държави, с водещи функции в оценката (за генерични лекарства се назначава само докладчик). Ролята на докладчика и съдокладчика е да извършат научна оценка на лекарството независимо един от друг. Всеки от тях сформира екип за оценяване с оценители от своята национална агенция, а при необходимост - и от други национални агенции. Докладите съдържат и въпроси, на които заявителят трябва да отговори. Освен докладчика и съ-докладчика CHMP назначава и един или повече рецензенти измежду членовете на CHMP. Тяхната роля е да проучат начина, по който са извършени двете оценки, и да гарантират, че научната аргументация е обоснована.

В рамките на 15 дни ЕМА изпраща до Европейската комисия за вземане на решение:

- изготвеното становище,
- оценъчен доклад, и

- продуктова информация (Приложение I – Кратка характеристика на продукта; Приложение II – Условия на разрешението за употреба; Приложение III – означения върху опаковката и листовка), преведена на всички официални езици на ЕС.

В процеса на вземане на решение, службите на ЕК проверяват дали разрешението за употреба е в съответствие със законодателството на ЕС. Комисията разполага с 15 дни да подготви проект на решение.

Проектът на решението се изпраща до т. нар. Standing Committee on Medicinal Products for Human Use/ Standing Committee on Veterinary Medicinal Products. В рамките на 15 дни членовете могат да повдигнат коментари по лингвистични въпроси, а на 22 дни - по научни и технически. Това е писмена процедура и само в случай на повдигнато възражение от 1 или повече държави членки се провежда пленарна среща, на която се обсъждат въпросите, обект на възражение.

Когато становището е положително, проекто-решението се приема. Секретариатът на ЕК уведомява притежателя на разрешението за употреба за решението на ЕК. След това решението се публикува в регистъра на Общността. Разрешението за употреба автоматично става валидно за Европейския съюз. Централизирана процедура приключва с решение на Европейската комисия, което се публикува в Регистъра на Общността на лекарствените продукти за хуманна употреба. Именно в този регистър са проследими и всички разрешения за употреба, издадени за лекарства-сираци.

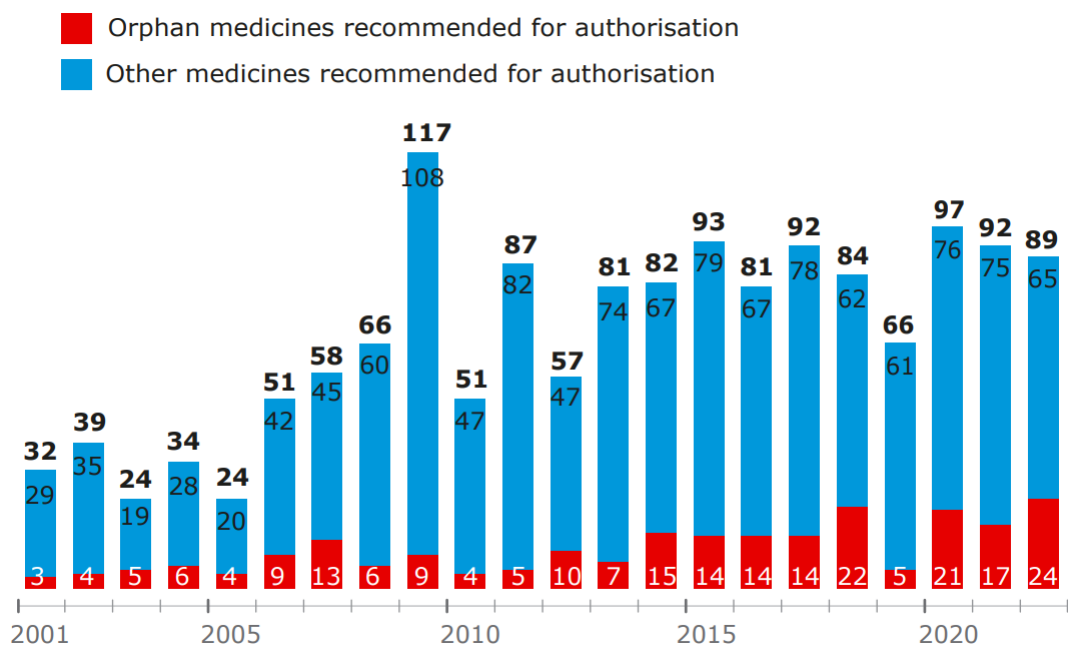
След пускането на пазара ефикасността и безопасността на лекарствения продукт непрекъснато се наблюдават, а съответната регулаторна агенция издава разрешение за подновяване на разрешението за употреба, на базата на оценка на отношението полза/риск, ако то продължава да е благоприятно. След като веднъж бъде подновено (малко преди да изтекат първите пет години от първоначално издаденото разрешение за

употреба), разрешението за употреба става безсрочно. Етапите на подновяването на разрешението за употреба на лекарствата, разрешени за употреба по централизираната процедура са дадени в *Таблица 6*.

Таблица 6. Етапи на подновяване на разрешение за употреба за лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура

Ден	Дейност
Ден 1	Стартиране на процедурата
Ден 60	Получаване на обобщен оценъчен доклад на докладчиците от CHMP/PRAC Разпространение до ЕМА, членовете на CHMP и PRAC и притежателя на разрешение за употреба, акцентирайки върху определени въпроси, при наличието на такива
Ден 66	Краен срок за получаване на обратна връзка от CHMP и PRAC
Ден 73-76	Дискусия на заседание на PRAC, ако е приложимо
Ден 76	Приемане на съвместния доклад (обратна връзка от PRAC)
Ден 90	Дискусия в CHMP (ако и приложимо) – ако няма останали за дискусия въпроси, оценката се приема, ако има – съставя се списък с въпросите.
Ден 91	ПРУ предоставя отговор на въпросите на докладчиците CHMP /PRAC, членовете на CHMP и PRAC и ЕМА.
Ден 96	Ревизирият оценъчен доклад се изпраща на CHMP, PRAC и ПРУ
Ден 98	Коментари от членовете на CHMP и PRAC
Ден 103-106	Ако е приложимо, дискусия на съвещание на PRAC
Ден 120	Дискусия в CHMP (ако е приложимо) – Приемане на окончателното становище на CHMP

За периода 2001-2022 г. ЕМА е разрешила за употреба над 230 лекарства-сираци (216), които могат да се пускат на съответните национални пазари след приключване на националните процедури по ценообразуване и реимбурсиране (*Фигура 3*).



Фигура 3. Брой лекарства-сираци препоръчани от ЕМА за разрешаване за употреба (2001-2022 г.)

II.6.3. Клинични изпитвания с лекарства-сираци.

Разработването на нов лекарствен продукт изисква експертизата и интердисциплинарното сътрудничество на учени и изследователи от много различни професионални направления. Това са областите на медицината, фармацията, медицинската химия, молекулярната биология, фармакологията, биотехнологията, вирусологията, технологията на лекарствата, статистиката, клинични изпитвания, правото и регулацията и още много други. От инвестиционна гледна точка разработването на лекарствени продукти е рискова дейност, защото голяма част от започнатите изследователски проекти никога не достигат до крайната точка – пускането на лекарствените продукти на пазара и употребата им от пациентите, със съответните показания (305,362).

Съвременната медицина е медицина на доказателствата (evidence-based medicine) и се позовава на данни, получени най-вече от двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, които са златен стандарт при разработването на лекарствени продукти в контекста на доказване на тяхната ефикасност и безопасност.

Клиничните изпитвания се провеждат, за да се:

- диагностицира и проследи процеса на развитие на конкретно заболяване;
- намали броят на хората, засегнати от конкретно заболяване;
- подобри качеството на живот на пациенти с хронични заболявания;
- проследяват и намалят нежеланите ефекти от терапията;
- сравнят два или повече лекарствени продукта, прилагани се при едно заболяване.

В хода на клиничните изпитвания трябва да се събират данни не само за ефикасността на лекарствения продукт, но и за неговия профил на безопасност, тъй като, ако токсичността надвишава съотношението полза/риск, това прави лекарствата неподходящи за употреба в хуманната медицина.

Лекарствата-сираци трябва да покажат значими доказателства за клинична полза при адекватни, добре контролирани клинични изпитвания (290). Въпреки че при тези лекарства се прилагат редица облекчения по отношение на някои параметри, както е обсъдено в т. II.7.2 от настоящия дисертационен труд, по никакъв начин не се прави компромис с данните за ефикасност и безопасност и като цяло подходът към оценката не се различава от този при конвенционалните терапии за широко разпространени заболявания. И ЕМА и FDA са разработили ръководства с насоки за дизайн на клинични изпитвания при малки популации.

Съгласно на насоки на CHMP, няма по-различни методи приложими към проучванията в малки групи, спрямо тези които се отнасят към големи пациентски популации. Същевременно, съгласно тези насоки, при изпитванията в малки групи може да се прилагат специфични разновидности на дизайна, ако това ще подпомогне възпроизводимостта на данните и интерпретацията на резултатите. ЕМА набляга на това, че балансът между малко количество висококачествени данни (от малки рандомизирани клинични изпитвания) и голямо количество данни с не толкова високо качество (от големи неконтролирани серии със случаи) трябва да се оценява случай по случай (100).

Заявленията за разрешаване за употреба на лекарства-сираци, изпитвани при малки популации се оценяват по същите стандарти, както и заявленията на всеки друг продукт, но все пак се отчитат ограничаващите фактори поради ниска степен на набиране на пациенти. Ако не е възможно провеждането на рандомизирани контролирани проучвания, регулаторите са отворени за дискусия относно прилагането на алтернативна методология и източници на доказателства, за да се подобри общият набор от доказателства.

Bell и кол. обобщава резултатите от сравнението на 2759 клинични изпитвания с редки болести, разрешени в САЩ през периода 2006-2012 г. (59). Изследователите установяват, че клиничните изпитвания с редки болести са по-продължителни и включват по-малко участници от предвиденото (Таблица 7), значително по-рядко са рандомизирани, по-голямата част от тях не са заслепени (78.7%vs52.2%), като най-честия модел на интервенция е разпределяне на участниците в една група за разлика от клиничните изпитвания с други заболявания (63%vs29.6%) – Таблица 8.

Таблица 7. Регулаторни характеристики на клиничните изпитвания с лекарства-сираци

Обхват на изследването	Показател	КИ с редки болести/лекарства-сираци	КИ с други болести/лекарства
2759 КИ с редки болести, разрешени в САЩ 2006-2012 г. (Bell)	Продължителност на КИ	3.2 г.[IQR 2.0-4.9]	2.3 г.[1.3, 3.8]
	Включване на участници	70.1% (29/41)	81.6% (62/76)
Онкологични лекарства, разрешени за употреба в САЩ в периода 2004-2010 г. (1)	Продължителност на клиничното тестване	5.1 г. ([IQR],4.5-7.0 г.)	6.9 г.([IQR,6.5-8.0 г.])
	Наличието на клаузи за постмаркетинг	да	да
КИ с редки болести в Латвия в периода 2004-2016 г. (Logviss)	Продължителност на КИ	38.3 м. 95% CI -10.9–7.1; p = 0.652).	36.4 м.,95% CI -10.9–7.1; p = 0.652).
	Включване на участници (в Латвия)	18.3 участника	40.2 участника

Забележка: Всички стойности в таблицата са медиани.

Таблица 8. Дизайн на клиничните изпитвания с редки болести

Обхват на изследването	Показател	КИ с редки болести/лекарства-сираци	КИ с други болести/лекарства
2759 КИ с редки болести, разрешени в САЩ 2006-2012 г. (Bell)	Рандомизация	35.5%	71.6%
	Заслепяване	18% двойно заслепяване	35.1% двойно заслепяване
	Компаратор		
	Активен	22.2%	42.8%
	Плацебо	16.6%	26.6%
	Без интервенция	3.5%	10.8%
Модел на интервенция	Single Group	63%	29.6%
	Assignment	31.2%	60.1%
	Parallel	5.2%	8.4%
	Assignment	0.5%	2%
	Crossover		
	Assignment		
Факторна интервенция	Factorial		
	Assignment		
	Рандомизация	30%	80%
	Заслепяване	Само едно от 23 КИ е двойно заслепено (4%).	5 от 15 КИ (33%) са двойно заслепени.
	Компаратор		
Онкологични лекарства, разрешени за употреба в САЩ в периода 2004-2010 г.	Активен	4(17%)	7(47%)
	Поддържаща грижа	2(9%)	1(7%)
	Плацебо	1(4%)	4(27%)
	Без компаратор	16(70%)	3(20%)
	Крайни точки	Отговорът към заболяването (17/23 [68%]).	Прогресия на заболяването 6/15[40%].
КИ с редки болести в Латвия в периода 2004-2016 г.	Рандомизация	62.7%; p = 0.008.	83.3%; p = 0.008.
	Заслепяване (двойно-слепи)	45.1%; p = 0.035.	63.7%; p = 0.035.

Компаратор (активен)	36.4% от контролираните изпитвания, Fisher's exact test p = 0.052	58.8% от контролираните изпитвания, Fisher's exact test p = 0.052
Крайни точки	Обща преживяемост - 9.8%; p = 0.608.	Обща преживяемост - 13.7%; p = 0.608.

Публикацията на Kesselheim и кол. (263) обобщава 38 основни клинични изпитвания, от които 23 клинични изпитвания за 15 лекарства-сираци и 15 клиничните изпитвания за 12 други лекарствени продукта. Времето за регулаторно одобрение (от подаването на заявлението със съответните документи до издаването на разрешението на регулаторния орган) е почти същото – 6.2 месеца vs. 6.1 месеца, а получаването на статут на лекарство-сирак е за 2.4 г. (IQR, 1.2-2.7 г.). Авторският колектив установява, че основните изпитвания с лекарства-сираци значително по-често са нерандомизирани - (30%vs80%;P=.007). Адекватното заслепяване е много по-рядко при клиничните изпитвания с лекарства-сираци – 4%vs33% за двойното заслепяване. Разпределението на крайните точки също се различава между двата типа изпитвания (P=.04).

За повечето основни изпитвания с лекарства-сираци, първичната крайна точка е отговорът към заболяването (disease response) (17/23 [68%]), докато при клиничните изпитвания с другите лекарства най-често се отчита прогресията на заболяването (6/15[40%]).

Logviss K. и кол. (278) правят преглед на 51 клинични изпитвания в областта на редките болести, като 28 от тях (54.9%) са с лекарства-сираци. 33 клинични изпитвания (64.7%) са фаза III (включително две изпитвания фаза II/III), 14 (27.5%) са фаза II, и 4 (7.8%) са фаза IV. Изследователите не установяват сигнификантна разлика в употребата на общата преживяемост като крайна точка в клиничните изпитвания с редки и не-редки болести (9.8% vs. 13.7%, респективно) – Таблица 8. Те също потвърждават, че

клиничните изпитвания с лекарства-сираци по-рядко са рандомизирани (62.7% vs. 83.3%) и по-рядко са двойно заслепени (45.1% vs. 63.7%). Активни компаратори се използват по-рядко в клиничните изпитвания на терапията на редки болести (36.4% vs. 58.8% от контролираните изпитвания).

Имайки предвид както рядкостта на заболяването, така и ограничения брой педиатрични пациенти, клиничните изследвания на редките заболявания при деца водят със себе си и някои препятствия. Някои ключови предизвикателства в педиатричните изпитвания за редки болести включват:

- Редки заболявания с малко на брой педиатрични субекти, достъпни за изследване;
 - Засегнатите популации могат да бъдат географски разпръснати по целия свят;
 - Ограничен брой изследователски центрове и ограничен брой лекари, които могат да осигурят грижите, от които много от тези пациенти се нуждаят;
 - Фенотипно разнообразие в рамките на засегнатата популация;
 - Липса на валидирани крайни точки, мерки за резултатите, инструменти и биомаркери;
 - Няма precedent за разработване на лекарства за конкретно заболяване, тъй като много от опитите са първото изпитване за разработване на лекарства за това конкретно заболяване;
 - Етични съображения за децата;
 - Специални съображения за деца, включително, че лекарственият ефект, дозата, прогресията на заболяването и проявата на заболяването могат да бъдат различни в сравнение с възрастните, тъй като децата все още растат и имат незрели органи
- (133).

Прегледаните анализи на клиничните изпитания с лекарства-сираци показват, че те имат редица особености в сравнение с клиничните изпитвания с други лекарства, най-вече по отношение на дизайна и модела на интервенция, като публикацията на Kesselheim (263) отчита и разлики в данните за безопасност. Изпитванията с лекарства-сираци често налагат приложението на алтернативен дизайн, включват по-малко участници и по-рядко използват рандомизация, заслепяване и активни компаратори. Данните от публичните регистри не съдържат информация относно статистическите методи, екстраполацията и особености ангажирането на участниците, но Hilgers и кол. съобщават за значителни разлики и в това отношение, включително препоръчват при провеждането на такива изпитвания и консултации с участници, които имат предишен опит, както и включването на проучвания за предпочитанията на пациентите в по-ранна фаза на клиничната програма (184).

Разрешаването за употреба на лекарствата се основава на резултати за тяхната ефикасност и безопасност, получени от проведените двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, фаза III, които се считат за златен стандарт в лекарствената регулация. За лекарствата-сираци обаче, често прилагането на този стандарт е трудно. Така например регулаторното одобрение на лекарства за лечение на онкологични заболявания в САЩ е подкрепено в 45% от заявленията за разрешаване за употреба на лекарства-сираци срещу 73% за други лекарства (360). Някои лекарства-сираци са одобрени от ЕМА на базата на неконтролирани клинични изпитвания фаза II, анализ на библиографски данни или ретроспективни проучвания (256).

Интервенционалните клинични изпитвания с лекарства-сираци се различават от тези с другите лекарствени продукти, със значими разлики по отношение на дизайна, набирането и включването на участниците, заслепяването и рандомизацията. По-ограничени са сравнителните данни, касаещи статистическите методи и проучванията

на предпочитанията на пациентите. Всички тези особености на клиничните изпитвания с лекарства-сираци налагат индивидуален подход на регулатора при всяко рядко заболяване и близо сътрудничество между разработващите лекарствени продукти за лечение на редки болести и регулаторните органи.

Един от подходите за повишаване на достъпността на хората с редки заболявания до терапия, тогава, когато единствената възможност представляват клиничните изпитвания са децентрализираните клинични изпитвания (DCT). Сега повече от всякога, индустрията за клинични изпитвания трябва да се съсредоточи върху DCT иновациите и да съсредоточи усилията си върху повишаване на осведомеността на пациентите, набирането и задържането им, за да увеличи шанса за успех на проучването. За да се постигне това, трябва да се приложи подход, ориентиран към индивидите и да се сведе до минимум универсалния подход, който твърде често кара пациентите да се чувстват подценени и пренебрегнати.

Колективното преминаване към децентрализация, съчетано с инвестиции и усвояване на технологични иновации, променя лицето на развитието на клиничните изпитвания. Създава се нов прецедент за достъпен модел на клинично изпитване с ниско натоварване, който поставя нуждите на пациентите на първо място и свързва правилните доставчици на здравни услуги с правилните решения за предоставяне на забележителна грижа за пациентите.

Педиатричните изпитвания на лекарства за редки заболявания все още срещат пречки, включително трудности при диагностицирането на медицинското състояние при малки популации. Появата на по-гъвкав дизайн на клиничните изпитвания носи обещание за по-голяма надежда за облекчаване на предизвикателствата, пред които са изправени пациентите и децата с редки заболявания. Въпреки това, точно както създаването на план за диагностика и лечение е бавен и сложен процес, не съществува

по-бърз път към иновациите в клиничните изпитвания и пациентите продължават да се борят с наличността, достъпа и критериите за изключване/включване. С ограничен размер на населението, което е географски разпръснато, предизвикателствата, представени от изпитванията за редки болести, са разочароващи както за пациентите, така и за производителите. Тъй като популацията е малка, е трудно да се идентифицира, набере и задържи броят на пациентите, необходим за изпитване. Често пациентите трябва да пътуват далеч от дома си, за да участват в малкото места за клинични изпитвания. Разбираемо, това води до отказ на пациенти с редки заболявания или отпадане от изпитване – за пациент или родител на дете с рядко заболяване, усилията и разходите за пътуване може да са твърде големи.

II.6.4.Ценообразуване и реимбурсиране на лекарства-сираци. Оценка на здравните технологии.

Разбира се, това, че лекарствените продукти са разрешени за употреба далеч не ги прави достъпни за хората, нуждаещи се от тях. Следващите необходими стъпки са ценообразуване и реимбурсиране (обикновено разходите за лечение на редките заболявания се поемат от здравно-осигурителните фондове) на тези продукти. Ако лекарствата не се заплащат от фондовете, вероятността да могат да си ги позволят много хора, особено при продължително лечение и особено в държави с ниска покупателна сила е малка. Оценката на здравните технологии (ОЗТ, НТА – health technology assessment) е инструментариум, който здравните власти използват, за да вземат решение дали да заплатят или не дадено лечение/процедура с обществени средства (36,54,74). ОЗТ представлява систематична оценка на свойствата, ефектите и въздействието на здравните технологии, които могат да бъдат лекарствени продукти, медицински изделия, процедури и дори организационни похвати. ОЗТ предоставя доказателства за клиничните предимства, вредните ефекти, разходите и етичните и социални аспекти от въвеждането на дадена здравна технология. ОЗТ обаче на лекарствата-сираци не е толкова праволинейна и проста, тъй като има много фактори, които могат да повлияят процеса, резултатите и изводите (14,376,377,390,408).

Все по-актуален е дебатът за достъпността на лекарствата във финансов смисъл, като особено това важи за лекарствата-сираци поради техните високи, в повечето случаи цени (14,94,288,333). Поради високите разходи, свързани с тяхната употреба, лекарствата-сираци често не отговарят на стандартните критерии за разходна-ефективност, които се прилагат при вземането на решения за реимбурсиране на лекарствата (393,394). Поради това, че държавите имат различно законодателство, касаещо ценообразуването и реимбурсирането на лекарства, както и поради различия в бюджета, традициите и управлението на системите на здравеопазване, различните държави осигуряват различен достъп до лекарства-сираци на нуждаещите се от тях (62,312,393,394). Наблюдават се и разлики между цените на лекарствата-сираци в отделните държави, като лекарствата, достигнали пациентите през болниците имат по-високи цени, в сравнение с групово договаряне на цените от клъстер от болници или от компетентни органи, директно с притежателя на разрешението за употреба (41). Изследване на Picavet и кол. показва, че лекарства със статут на лекарства-сираци имат по-високи цени от лекарства без такъв статут, но предназначени за лечение на редки болести - € 138.56 срещу 16.55, $p < 0.01$ (341).

Като цяло, цените на лекарствата-сираци в ЕС и САЩ се сравними, но има различия в нивата на реимбурсиране, като и доплащанията, които значително могат да повлияят достъпността. Пациентите с редки болести в САЩ заплащат повече за лекарства-сираци от тези в ЕС (385). По принцип, лекарствата-сираци с повече от едно показание имат по-високи цени (341). За разлика от САЩ, в ЕС е възприета система на референтно ценообразуване въз основа на цената, предложена от производителя в различни държави.

Важно е да се отбележи, че достъпът до лекарства не е свързан само с финансирането на дадено лечение от страна на държавата. Фактори, оказващи влияние,

са прозрачни правила за разрешаване за употреба, ценообразуване, оценка и вземане на решение за реимбурсиране, налични алтернативни продукти, разходите за лечение на пациента, ако лекарствения продукт не бъде реимбурсиран, както и социалната полза при употреба за сериозни състояния, без алтернативна терапия (15).

Повечето от лекарствата-сираци имат високи цени, в сравнение с лекарствата, прилагани за лечението на широкоразпространени заболявания. Традиционно, по-високата цена на лекарствата-сираци се свързва основно със сложността на разработването на такива лекарства и малките популации, които биха се възползвали от лечението (251). По-високите разходи за лечение на хората с редки заболявания е едно от предизвикателствата за всяка една система на здравеопазване и здравноосигурителен фонд. Повечето от лекарствата-сираци, получили разрешение за употреба от ЕМА имат годишни разходи за лечение от €800 до €385 000. Повечето от тях са в горната граница, а медианната стойност на годишните разходи е €35 000. Проучване показва, че около 25% от лекарствата-сираци имат годишни разходи по-малки от €12 000, а разходите за лечение с едва 17.6% от тях надвишават €100 000 (162).

Към 2017 г. има 310 разрешени за употреба лекарства-сираци и около 450, на които е бил даден статут (изпитвани в клинични изпитвания), от които 60% са биологични лекарствени продукти. В САЩ най-голям дял имат разрешените лекарства за лечение на редки видове рак (около 35%).

В повечето държави лекарствата за лечение на редки заболявания се реимбурсират на 100%. Новите държави-членки на ЕС са изправени пред значителни финансови затруднения в осигуряването на необходимото лечение за хората с редки заболявания и често нямат специфична стратегия за тези лекарства, както и определят по-нисък праг на реимбурсиране като напр. Чехия – между 70% и 99% (393,394).

Основно, за контролиране на разходите за лекарства, държавите са възприели 4 механизма: контрол на цената на лекарствения продукт, вътрешно и външно референтно ценообразуване, контрол на печалбата и ценообразуване, основано на ползата (13). Един от начините за контрол на разходите е употребата на генерични/биоподобни еквиваленти, като възможностите за това при употребата на лекарства-сираци са разгледани в частта на собствените изследвания в настоящия дисертационен труд.

Контролът върху разходите чрез формирането на референтни цени е практика, която е установена в много държави (439). Практиката на референтно ценообразуване е застъпена в 67% от държавите-членки на ЕС (13). Zweifel и Crivelli (449) установяват в края на 80-те години на миналия век, че системата на референтните цени води до незабавно намаляване на цените на оригиналните продукти, но няма такъв ефект върху генеричните алтернативи. По-късно в законодателството заляга изискването цената на генеричните алтернативи да е по-ниска. Освен съобразяване с цените в референтните държави, притежателят на разрешението за употреба трябва да предложи цена, която ще представи продукта като икономически ефективен, когато бъде подложен на оценка на здравните технологии (121, 244).

Широко разпространено мнение е, че цените на лекарствата-сираци са високи, а бюджетното им въздействие е значително. Но както е описано по-горе, в действителност, много проучвания установяват, че това не е валидно за всички лекарства. Така напр. проведен сравнителен анализ на средната цена на лекарства-сираци спрямо годишната стойност на лечение на широко разпространени заболявания в пет европейски държави (Германия, Франция, Обединено кралство, Италия и Испания) показва, че само 30% от всички разрешени за употреба в ЕС лекарства-сираци са с по-високи цени (374). Обикновено бюджетното въздействие е концентрирано в много

малък брой лекарства. Така например, през 2010 г. във Франция пет лекарства представляват 50% от бюджета за лекарства-сираци (109,110,367).

Много държави имат различни критерии за ОЗТ за лекарства-сираци (95,98). Така например, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в Обединеното кралство е отговорен за оценката на новите лекарствени продукти, които се реимбурсират от Националната здравна служба - National Health Service (NHS). NICE има стандартизиран процес за повечето лекарства, но има специална и различна процедура за т.нар. високоспециализирани технологии - highly specialised technologies (HST), които са лекарства за редки заболявания, засягащи по-малко от 100 души в Англия. HSTs се оценяват от специален комитет, който прилага различни критерии при оценката от тези, прилагани при оценката на другите лекарствени продукти (226). В Шотландия, Scottish Medicines Consortium (SMC) е отговорен за оценката на новите лекарствени продукти и публикуване на указания към NHS Scotland относно нуждата от реимбурсирането им. SMC прилага стандартен процес за повечето лекарствени продукти, но също така има и отделна процедура за ултра-орфан лекарствени продукти, с честота по-малко от 1 на 50 000 души. За тези лекарствени продукти има различни изисквания и срокове по административните процедури (234).

Традиционните модели за ОЗТ представляват пречка пред вземането на решение за реимбурсирането на лекарствата-сираци, в случай, че се прилагат стандартните процедури. Както бе коментирано по-горе, в т. II.6.3. Клинични изпитвания с лекарства-сираци, тези клинични изпитвания имат малки популации и ефикасността им често е несигурна, което представлява значително предизвикателство при оценката като здравна технология на по-късен етап. Тази несигурност в контекста на ефикасността се пренася като нестабилност на фармакоикономическия модел, като прави несигурни и резултатите по отношение на разходната ефективност, както и често представя самите

лекарствени продукти като разходно неефективни. Така в държави, които нямат специален административен процес за оценка за лекарствата-сираци е възможно те да не бъдат препоръчани за реимбурсация на базата на стандартните фармакоикономически модели. Един от подходите за оптимизирането на процесите за осигуряване на навремен достъп до лекарства-сираци е именно създаването на процес за оценка на здравните технологии, който да отчита спецификите на тези лекарствени продукти и на редките болести.

II.7. Законодателство в областта на лекарствата-сираци и мерки за ускоряване на достъпа в контекста на разрешаването за употреба

С цел създаване на по-благоприятни условия за разработване и пускане на пазара на лекарства за редки болести през последните 25 години в различни части на света (основно САЩ, Европейски съюз, Япония и Австралия) се създава и развива специфично законодателство в тази област. Нормативните актове комбинират мерки, насочени към предлагане на стимули за разработване (научни съвети, изследователски грантове) и пускане на пазара на лекарствата (изключителност на пазара, намаление на регулаторните такси и др.). В допълнение, регулаторните органи са разработили различни механизми за разрешаване за употреба и достъп на продуктите до пазара, предвид специфичните ограничения в данните (разрешение за употреба под условие, разрешение за употреба при изключителни обстоятелства), които се прилагат при редки заболявания.

Законодателството, регулиращо лечението на редките болести с лекарства-сираци, има за цел да намери национално решение на конфликтите между медицина и икономика, между пазар и здраве, защитавайки правото на всички граждани на здравна защита (108). Първата държава, в която възниква специфично законодателство за лекарствата за лечение на редки заболявания (което динамично се развива през годините) е САЩ (*Таблица 9*), поради което въпреки различията в системите на

здравеопазване между САЩ и ЕС, разглеждам и развитието на законодателството в САЩ.

Таблица 9. Хронологичен преглед на възникването и развитието на законодателството за редки болести

Държава	Година на влизане в сила	Нормативен акт
САЩ	1983	<ul style="list-style-type: none"> • Orphan Drug Act SEC 525 Recommendations SEC 526 Designation of Drugs for Rare Diseases or Conditions SEC 527 Protections for Drugs for Rare Diseases or Conditions
Япония	1993	<ul style="list-style-type: none"> • Japanese Medicines Act; Articles 77-2 and 77-6
Австралия	1997	<ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic Goods Regulations 1990; Part 3B • Regulations 16H, 16 I and 16 J
ЕС	1999	<ul style="list-style-type: none"> • Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products

II.7.1. Обща регулаторна рамка и специфики по отношение на лекарствата-сираци в САЩ

Общата регулаторна рамка в САЩ за лекарствените продукти се основава на:

- Закони, приети от Конгреса и подписани от президента, които представляват правното основание и предоставят на FDA юридически правомощия за регулиране на продуктите под юрисдикцията им;
- Наредби, които поясняват и прилагат на практика законите, като влизат в детайли и предоставят тълкуване;
- Ръководства, които отразяват тълкуването на FDA на наредбите, предоставят препоръки за спазването и подпомагат FDA в практическото им приложение.

През 70-те години в САЩ сенатор Waxman и пациентски групи, които заедно сформират Националната организация за редки болести (National Organisation for Rare Diseases (NORD)) настояват за законодателство, което да мотивира фармацевтичната индустрия да инвестира в разработката и пускането на пазара на лекарства за редки болести.

Целта е била чрез редица механизми, известни като ‘push’ стимули (понижаване на разходите и несигурността при разработването на лекарства за лечение на редки заболявания) и ‘pull’ стимули (повишена вероятност за печалба след пускане на пазара) да се създадат условия за възстановяване на разходите по разработването на лекарствата и реализиране на печалба, като се стимулират поне малките и средни фармацевтични и биотехнологични фирми да се ангажират с инициативата.

В резултат от тази инициатива, през 1983 г. е приет Законът за лекарствата-сираци (Orphan Drug Act) и САЩ става първата държава в света, която приема законодателството в областта на лекарствата-сираци. Целта на Закона за лекарствата-сираци е да стимулира фармацевтичната и биотехнологична индустрия да разработва лекарства за редки болести, като се предоставят облекчения и привилегии, за да направи тази дотогава negliжирана област по-привлекателна от финансова гледна точка. Преди приемането на този закон, фармацевтичната индустрия има твърде малък стимул да инвестира в разработването на лечения за малки популации от пациенти, тъй като подобна инвестиция е нерентабилна.

Първоначално законът предвижда три стимула:

- **пазарен ексклузивитет** в рамките на 7-години за първото лекарство-сирак по дадено показание за рядко заболяване. Въпреки, че е възможно повече от един притежател на разрешение за употреба да получи статут на лекарство-сирак за едно и също показание, само първото одобрено лекарство получава това

предимство. Възможно е втори продукт да получи одобрение като лекарство-сирак за показание, по което вече има одобрено лекарство, в случай че втория продукт покаже по-значима клинична полза.

- **данъчен кредит** в размер на 50 % от разходите за провеждане на клинични изпитвания върху хора;
- **безвъзмездно подпомагане** под формата на грантове на клинични изпитвания за нови терапии за лечение и / или диагностика на редки заболявания.
- През 1997 г. Конгресът създава допълнителен 4-ти стимул, като **освобождава** **компаниите, разработващи лекарства-сираци от обичайната такса за разрешаване за употреба**, дължима към FDA. Компаниите, също така, могат да отговорят на изискванията за по-бърз преглед на документацията им за разрешаване за употреба, в случай, че техните продукти лекуват животозастрашаващо заболяване, какъвто е случая с много лекарства-сираци (334).

В допълнение, към Закона за безопасност и иновации (FDASIA) е създадена програма за приоритетно разглеждане на лекарства-сирация за лечение на педиатрични заболявания, целяща стимулиране на разработването на лекарства за редки болести при педиатричната популация.

Конгресът прави още промени в закона, съответно през 1984, 1985 и 1988 години.

Поправката от 1984 г. въвежда дефиницията за рядка болест като състояние, засягащо по-малко от 200 000 души в Съединените щати. Този праг е произволен таван, основан на предполагаемата честота на разпространение на нарколепсията и множествената склероза.

Поправката от 1985 г. разширява пазарния ексклузивитет до подлежащи на патентоване и неподлежащи на патентоване лекарства, а изменението от 1988 г. изисква

от спонсорите да кандидатстват за статут на лекарство-сирак, преди да подаде заявление за разрешаване за употреба.

Съгласно разпоредбите на закона, към FDA се създава Службата за развитие на лекарства-сираци (OOPD), с цел да се ръководи процеса и да се подпомагат потенциалните притежатели на разрешения за употреба чрез следните програми:

- Програма за определяне на лекарства-сираци – спомага за определянето на продукта като подходящ за специфични финансови стимули;
- Програма за грантове за лекарства-сираци – осигурява финансиране в областта на клиничните проучвания;
- Програма за грантове за педиатрични медицински изделия – подпомага разработването на педиатрични медицински изделия;
- Програма за медицински изделия за употреба в хуманната медицина – мотивира бизнеса да разработва медицински изделия за редки болести;

Структурите в FDA, отговорни за предоставянето на статут на лекарство-сирак и разрешаването на лекарства-сираци за употреба са представени на *Схема 1*.

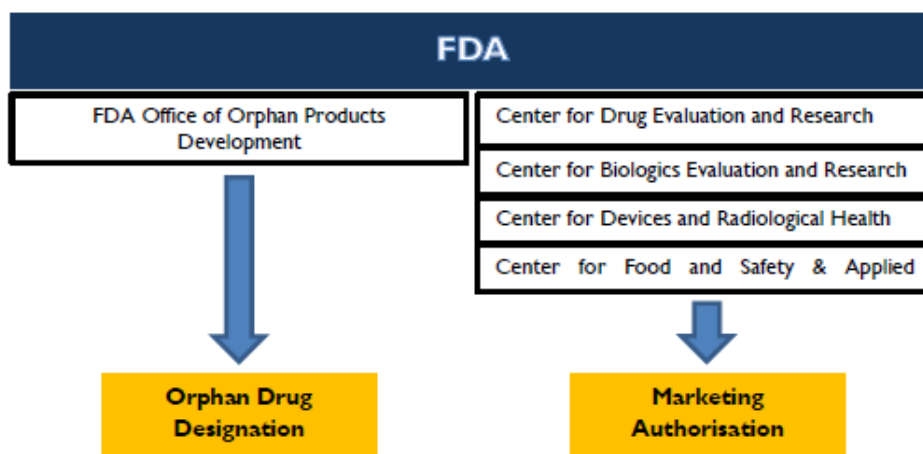


Схема 1. Структури в FDA, отговорни за получаването на статут на лекарство-сирак и разрешаване за употреба

За получаване на статут на лекарство-сирак, следва да се подаде заявление към OOPD, като за целта е необходимо и лекарството и заболяването да отговарят на

нормативно определените критерии. Необходимата информация се фокусира в 4 основни насоки:

- Какво е заболяването?
- Научна обосновка, че съществува разумна вероятност лекарството да повлиява това заболяване.
- Критерии за заболяемост – заболяването рядко ли е, съгласно законово определените критерии в САЩ?
- Клинично превъзходство – това лекарство същото ли е като вече одобрено за същото заболяване/показание?

Срокът за произнасяне по това заявление е 90 дни. Потенциалният притежател на разрешение за употреба подава кратък доклад до OOPD в рамките на 14 месеца от получаване на статут лекарство-сирак и на годишна база след това до получаване на разрешение за употреба.

Получаването на статус на лекарство-сирак не отменя нормалния регулаторен процес по разрешаване за употреба, в случай че продуктът е доказано ефикасен и безопасен при клиничните проучвания.

FDA е разполага с четири различни подхода (статута) за осигуряване на достъп до лекарства, които са от голямо обществено значение възможно най-бързо (68,109,158,187,209). В тази категория се включват първо лечение на заболяване, за което досега не е имало лечение, лекарство, разполагащо със съществено предимство спрямо настоящата терапия и т.н. Тези статuti са цитирани с оригиналните им названия, за да се избегнат неясноти при превода (*Таблица 10*):

- Приоритетно разглеждане (Priority Review);
- Breakthrough терапия;
- Ускорено одобрение (Accelerated Approval);
- Fast Track статут.

Таблица 10. Процедури на FDA за ускорен преглед

Процедура/подход	Статут Fast track	Статут Breakthrough therapy	Регулаторен подход Accelerated approval	Статут Priority Review
Кога се заявява	С искането на разрешение за клинично изпитване и не по-късно от предварителната среща преди подаване на разрешение за употреба	С искането на разрешение за клинично изпитване и не по-късно от срещата в края на фаза 2	Дискутира се с отдела по преглед на FDA	С първоначалното заявление или допълнение за ефикасност
Срок за отговор от FDA	В рамките на 60 календарни дни	В рамките на 60 календарни дни	Не е уточнено	В рамките на 60 календарни дни
Законова референция	FDA Modernization Act of 1997 (FDAMA), amended by FDASIA	Section 506 (a) of the FD&C Act, as added by FDASIA	21 CFR part 314, subpart H; 21 CFR part 601, subpart E; Section 506(c) of the FD&C Act, as amended by FDASIA	Prescription Drug User Fee Act of 1992

“*Fast track*” статут и “*breakthrough*” терапия са най-сходните, като основни параметри, програми, целящи ускоряване на разработването на лекарства за сериозни заболявания. Това, което ги отличава е типа данни, необходими за обосновка на искането. Статутът “Fast track” може да бъде даден, въз основа на предварителни данни, като например активност при неклинични модели, фармакологични данни или обосновка на механизъм. Статутът “Breakthrough терапия” трябва да бъде основан на предварителни клинични данни, тъй като само активност при не-клиничен модел или обосновка на механизъм не биха били достатъчни.

Съществуват и специфични особености по отношение на критериите за дизайн – за лекарствата, кандидатстващи за “fast track статут” на разглеждане е достатъчно да са ориентирани към непосредствати досега медицински нужди, докато кандидатстващите за статут “breakthrough терапия”, трябва да разполагат с предварителни данни, показващи

значимо подобрене по отношение на клинично значими крайни точки, спрямо наличните терапии.

Ползите от “fast track” се състоят от по-чести срещи с FDA, по-честа писмена комуникация с агенцията и т.нар. „гъвкав преглед“. Гъвкавият преглед се състои във възможността FDA да започне прегледа на документацията за разрешаване за употреба от разделите, които са готови и налични, вместо да се изчака окомплектоване на пълното досие, каквато е нормалната практика. По-късно такъв подход се въвежда и в ЕС.

Лекарствата със статут “Breakthrough терапия” се ползват от всички привилегии, налични при “fast track” процедурата, но и от интензивни насоки по отношение на ефикасността на програмата за разработване на продукта, както и от заангажираността на висшия мениджмънт на FDA с този проект. В определен смисъл “fast track” може да се разглежда като първична версия на “breakthrough терапия” и не е рядкост продуктът да започне със статут “fast track” и в последствие, в процеса на разработване да му бъде даден статут на “Breakthrough терапия”, с всички произтичащи от него облекчения.

Статутът “*Accelerated approval*” е може би най-отличаващия се от регулаторните подходи на FDA. Той е по-скоро регулаторен план за одобрение, отколкото статут. Този план представлява механизъм за разрешаване за употреба, докато статутът се присъжда на определена категория лекарства, въз основа на покриването на дадени критерии, като предоставя определени облекчения, като например предоставяне на право на данъчен кредит и пазарен ексклузивитет при статутът лекарство-сирак. Принципът при този регулаторен план е, че като крайни точки се ползват сурогати, при които има разумна вероятност да се предвиди клиничната полза или междинна клинична крайна точка. Тези сурогатни крайни точки се получават на по-ранен етап от стандартните варианти на крайни точки като продължителност на живот или смъртност. Изискването, за да се ползва този подход е да се установи значима полза спрямо наличните терапии. Той е

получил широко приложение при лекарства за лечение на рак и HIV, поради реалистичните и измерими във времето данни които могат да се съберат въз основа на промяната в размера на тумора или вирусното натоварване, спрямо дългосрочните данни за преживяемост. Регулаторният ангажимент, който притежателят на разрешение за употреба приема да изпълни в замяна на ползването на този подход е провеждането на допълнителни пост-регистрационни клинични изпитвания, за да потвърди клиничната полза. Преди тя да бъде потвърдена в пост-маркетинговия подход, в продуктовата информация заляга специфичен текст, който информира за предстоящата необходимост от доказване на клинична полза. Ако тази клинична полза не бъде доказана чрез подходящи данни в пост-маркетинговия период, спрямо поетите ангажименти, разрешението за употреба може да бъде заличено.

Последният, четвърти подход – т.нар. приоритетно разглеждане (*priority review*), може да бъде поискан от потенциалния притежател на разрешението за употреба при първоначално подаване на документацията за разрешаване за употреба. Стандартният срок при нормални условия, за разглеждане и получаване на разрешение за употреба е 10 месеца, докато приоритетния преглед цели този срок да бъде скъсен до 6 месеца. За да бъде одобрено за такъв преглед, едно ново лекарство трябва да покаже по неоспорим начин, че предоставя значимо подобрение по отношение на безопасност и ефикасност при лечението, профилактиката или диагнозата на сериозни състояния, спрямо другите налични към момента терапии. В Таблица 11 са показани резултатите от сравнението между различните подходи на FDA за осигуряване на ускорен достъп по лекарства.

Таблица 11. Сравнение между подходите на FDA за ускорен достъп на лекарства – предимства и изисквания

Процедура	Данните, които се изискват	Какво трябва да демонстрират данните	Ползи за ПРУ
Fast Track	Предварителни и неклинични	Потенциал за удовлетворяване	По-чести консултации с FDA; по-честа писмена комуникация с FDA;

	данни, данни за механизма или клинични данни	непосредната медицинска нужда при сериозно състояние	възможност за класиране за Accelerated Approval или Priority Review, ако са изпълнени критериите, гъвкав преглед.
Breakthrough терапия	Предварителни и клинични данни	Значимо подобрение на клинично значими крайни точки спрямо наличните терапии.	По-чести консултации с FDA; по-честа писмена комуникация с FDA; гъвкав преглед; интензивни насоки по отношение на ефикасна програма за разработване на продукта още от Фаза I; Извличане на старшия мениджърски състав на FDA в процедурата, с цел ускоряване на разработването
Accelerated Approval	Не се уточнява; Спонсорът трябва да обоснове научната подкрепа, основана на алтернативни и крайни точки	Като цяло предоставя значимо предимство над наличните терапии И демонстрира ефект върху сурогатна крайна точка, който с разумна вероятност може да предскаже клинична полза или клинична крайна точка, която може да бъде измерена в по-ранен етап от необратимите болестност и смъртност	Одобрение, основано на сурогатни или междинни крайни точки (позволяващо съкратени срокове за разработване.
Priority Review	Данните, съдържащи се в окончателната документация за разрешаване за употреба на нов продукт	Значимо подобрение при безопасността и ефикасността при лечение, превенция или диагностика на сериозно заболяване	Преглед на заявлението в рамките на 6 месеца

Разпространена практика при лекарствата за лечение на сериозни състояния е да се ползва повече от един подход, в зависимост от регулаторната стратегия и продуктовия профил. Един такъв пример може да включва първоначално използване на “fast track” с наличните неклинични данни, последвано от искане за присъждане на breakthrough терапия, подкрепено от клиничните данни. Би могла да бъде обсъдена и възможността за “accelerated approval”, като се постигне съгласие с FDA относно крайните точки, преди да се пристъпи към провеждането на клинични изпитвания. На финалния етап от стратегията, би могло да се поиска приоритетно разглеждане при самото подаване на документацията за разрешаване за употреба. Често ускорено се разглеждат и редица лекарства, предназначени за употреба при онкологични заболявания (255,259).

Съгласно насоките на FDA към индустрията, всеки един от горепосочените подходи би могъл да се приложи и в специфичните случаи на лекарствени продукти с присъден статут на лекарства-сираци след консултации с FDA и съвет от тяхна страна по отношение на възприетите регулаторни стратегии.

II.7.2. Законодателство в ЕС. Насърчителни регулаторни мерки за ускоряване на достъпа до лекарства-сираци

На 23 февруари 1995 г. по инициатива на ЕК е сформирана експертна работна група, с цел обсъждане на препоръките по приоритетите на общоевропейско ниво по отношение на изследователската дейност и регулациите в областта на редките болести и лекарствата-сираци. Предложенията на ЕК и силната политическа подкрепа от Съвета на Европа и Европейския Парламент водят до създаването и приемането на Регламент 141/200 на 16 декември 1999, публикуван в Официалния вестник на ЕС на 22 януари 2000. Лекарствата-сираци попадат в групите лекарствени продукти, обект на централизираната процедура и съответно разглеждани от ЕМА.

В резултат от приемането на Регламента, в структурата на ЕМА е създаден специализиран Комитет по лекарствата-сираци (COMP), който извършва оценка на заявленията и препоръчва присъждане на статус на лекарство-сирак. Този статус позволява на фармацевтичните компании да се ползват с облекчения, като например намалени такси и временна конкурентна защита, тогава когато лекарството е пуснато на пазара. COMP съветва и подкрепя вземането на становище от ЕК по въпроси, свързани с лекарствата-сираци, включително по политиките на ЕС, изготвянето на практическите ръководства и международното сътрудничество в областта (213).

Основните стимули, определени от Регламента са:

- **Съвети по протокола**

ЕМА предоставя експертни съвети по протокола на лекарствените продукти, получили статут на лекарства-сираци по отношение на различните аспекти на необходимите клинични изпитвания, залегнали в основата на регистрационните им

досиета. Тези съвети са безплатни в случай на спонсор, който се класифицира като малко или средно предприятие или с по-ниска такса в останалите случаи, с цел да се ускори процеса на разработване и да се осигури по-добро съответствие с регулаторните изисквания на ЕС.

Работната група по научни съвети (Scientific Advice Working Party (SAWP)) е нарочно създадена с цел предоставяне на съвети по протокола, като е възможно въвличането на външни експерти в областта. SAWP има ангажимент да поеме инициативата за адекватна комуникация между спонсора, SAWP и външните експерти, в случай на необходимост, като процесът на предоставяне на съвети продължава и след разрешаването за употреба.

- **Редукция на административни такси**

По време на процеса по одобрение, се осигурява отпадане или намаляване на определени регистрационни такси. Тук влизат такси за разрешаване за употреба, инспекции, промени и съвети по протокола.

- **Пазарен ексклузивитет**

При разрешаване за употреба на лекарство-сирак, срокът за пазарен ексклузивитет е 10 години в рамките на ЕС. В случай, че продуктът има педиатрични показания, тази защита се удължава на 12 години.

- **Допълнителни стимули**

Компаниите, които отговарят на условията за малки и средни фирми, се ползват с допълнителни стимули, включващи административно и процедурно подпомагане от експертите на ЕМА, както и допълнителни облекчения по отношение на такси.

- **Система за грантове**

ЕМА не предлага грантове за научна дейност за спонсорите на лекарства-сираци, но финансово подпомагане и финансиране на ниво ЕС е налично чрез различни програми и инициативи, като например:

1. Horizon 2020, европейска рамкова програма за развитие на научна дейност и иновации;
2. E-Rare, европейска програма за научна дейност в областта на редките болести.

- **Стимули в държавите-членки**

В повечето държави-членки, на национално ниво, в програми или планове, са разработени други мерки, които да стимулират както достъпа на лекарства-сираци, така и превенцията и ранното диагностициране на редки болести и обмяната на опит и сътрудничеството с пациентски организации.

Съгласно Регламент (ЕС) No 141/2000, всеки спонсор подава годишен доклад за статуса на разработвания изследователски продукт и план на дейностите за следващата година. Ангажимент на спонсора е този доклад да бъде подаван до получаване на разрешение за употреба. След събиране на необходимите клинични данни за лекарството-сирак, спонсорът може да пристъпи към подаване на заявление за разрешаване за употреба, тъй като статутът на лекарство-сирак сам по себе си не предполага отпадане на обичайния режим за разрешаване за употреба. Заявлението се разглежда от СНМР в рамките на 210 дни.

По време на разработването компанията, която е разработила лекарствения продукт може да поиска насоки и указания от ЕМА за най-добрите методи и дизайни на проучвания, за да предостави надеждна информация, за това как действа лекарственият продукт и доколко той е безопасен. Това се нарича *научна консултация*.

ЕМА предоставя научни консултации, тъй като иска да осигури генерирането на данни с високо качество, тъй като проучвания с по-добър дизайн е по-вероятно да генерират надеждни и пълни данни, които да покажат дали лекарственият продукт е ефективен и безопасен. Това представя продуктът в по-пълна светлина и благоприятства формирането на по-обективна относно рисковете и ползите от употребата на лекарството. Научните консултации са особено полезни за академични групи или микро-

, малки и средни предприятия (МСП), тъй като те нямат опита на голямата фармацевтична индустрия, но са също така полезни и за иновативни терапии, за които все още не са разработени научни насоки. Много регулаторни органи предоставят научни консултации, като Изпълнителната агенция по лекарствата в България (ИАЛ) също не прави изключение в това отношение. Това е така, защото в продължение на десетки години, регулаторните органи са натрупали богати знания и опит във връзка с начина, по който трябва да се разработват лекарства и по който трябва да се съберат, анализират, обобщят и представят данните за качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти. Всъщност е тяхно задължение е да споделят тези знания и да способстват за по-ефективното разработване на лекарства. В ЕМА заявителите, които ползват научни консултации, ги заплащат, тъй като това е административна услуга, но за някои категории продукти и фирми има значителни редукиции в таксата – напр. намаление от 75% на таксата за лекарства-сираци, а ако МСП разработват лекарства-сираци намалението на таксата е 90%.

Много национални и международни регулаторни органи прилагат процедури за ускорен достъп до пазара на обещаващи нови лекарства, каквито са лекарствата-сираци. Такива процедури са например разрешаването под условие (conditional approval) и т.нар. adaptive pathways прилагани от ЕМА, Promising Innovative Medicine (PIM) designation и the Early Access to Medicines Scheme (EAMS) прилагани от ЕМА и регулаторния орган във Великобритания (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)), както и процедурите Fast Track, Breakthrough и Accelerated Approval, прилагани от FDA.

II.7.2.1. Разрешаване за употреба под условие

В интерес на общественото здраве заявителите (потенциалните притежатели на разрешение за употреба) могат да получат условно разрешение за пускане на пазара на такива лекарства, когато ползата от незабавната им наличност за употреба надвишава

риска от по-малко изчерпателни данни, отколкото обикновено се изискват, въз основа на обхвата и критериите, определени в европейското законодателство и съответните насоки. Лекарствата за хуманна употреба са допустими за разрешение под условие, ако са предназначени към лечение, предотвратяване или диагностициране на сериозно инвалидизиращи или животозастрашаващи заболявания, за които няма адекватна терапевтична алтернатива. Това включва и лекарствата-сираци (58,68,109,254,272)

Условни разрешения за пускане на пазара могат да бъдат издадени, ако се установи, че са изпълнени следните изисквания:

- съотношението полза-риск на продукта е положително;
- вероятно е кандидатът да може да предостави изчерпателни данни на по-късен етап;
- ще бъдат удовлетворени непосредствени до този момент медицински нужди;
- ползата за общественото здраве от непосредствената наличност на лекарствения продукт на пазара надвишава рисковете, които могат да възникнат от неналичието на пълни данни към момента на разрешаването на продукта за употреба.

Условните разрешения за употреба са валидни за една година и могат да бъдат подновявани ежегодно.

От притежателя на условното разрешение за употреба се изисква да изпълни специфични задължения, наложени от ЕМА (текущи или нови проучвания, а в някои случаи и допълнителни дейности) с оглед предоставяне в бъдещ период на изчерпателни данни, потвърждаващи, че съотношението полза-риск е благоприятно.

След като бъдат получени тези изчерпателни данни, разрешението за употреба може да бъде преобразувано в стандартно разрешение за употреба, както за другите лекарствени продукти (не подлежи на специфични задължения). Първоначално това е валидно за 5 години, но може да бъде подновено с неограничена валидност.

Кандидатите за условно разрешение за употреба се съветват да започнат ранен диалог с ЕМА чрез научни съвети или съдействие за протокола и да обсъдят своя план за развитие достатъчно рано преди подаването на заявление за разрешение за употреба.

В този процес могат да бъдат включени и други заинтересовани страни, като например органи за оценка на здравните технологии). Шест до седем месеца преди подаване на необходимите документи, когато кандидатите уведомяват Агенцията за намерението си да подадат заявление за разрешение за пускане на пазара, те също трябва да посочат своето намерение да поискат условно разрешение. Препоръчва се плановете да се обсъждат с ЕМА на предварителни срещи.

II.7.2.2. Разрешение за употреба при изключителни обстоятелства

ЕМА може също да издаде разрешение за употреба при липса на изчерпателни данни при изключителни обстоятелства. Условното разрешение за пускане на пазара се различава от разрешението за спешна употреба, което някои страни използват, за да разрешат временната употреба на неразрешено за употреба лекарство в извънредна ситуация.

За разлика от условното разрешение за пускане на пазара, когато одобрението за пускане на пазара се предоставя с вероятност, че спонсорът ще предостави такива данни в рамките на уговорен срок, разрешение при изключителни обстоятелства може да бъде дадено, когато изчерпателни данни не могат да бъдат получени дори след разрешение. Този начин на разрешаване обикновено не води до стандартно разрешение за употреба, за разлика от предната процедура (327).

II.7.2.3. Схема за приоритетни лекарства PRIME

Програмата PRIME на ЕМА („Приоритетни лекарства“) е в подкрепа на разработването на лекарства, които са предназначени за неудовлетворени здравни потребности и стартира през 2016 г. (47,224,314). Тя предлага ранно, проактивно съдействие за научните изследвания в тази област. Една от мерките е съкращаване на административните срокове за разглеждане и оценка на тези лекарствени продукти (accelerated assessment). Основните области, в които са насочени разработките са онкология, хематология и неврология, като сред заявленията са и лекарства-сираци и лекарства за педиатрична употреба (224).

Схемата PRIME се фокусира и върху подобряването на дизайна на клиничните изпитвания, така че данните, които се генерират да са подходящи за оценката на

ефикасността и безопасността за целите на разрешаването на лекарствата за употреба. Ранният диалог и предоставяния научен съвет също осигуряват това качество при оптимизирано използване на ограничените ресурси.

След като кандидат-заявителят е одобрен за PRIME ЕМА:

- назначава докладчик (rapporteur), който непрекъснато да осигурява подкрепа в събирането и документирането на знанията, касаещи лекарствения продукт далеч преди подаването на заявление за разрешаване за употреба;
- организира “kick-off” среща с CHMP/CAT докладчика и с мултидисциплинарен екип от експерти, които да дадат научни напътствия и указания относно цялостния план за развитие на кандидата за лекарствен продукт и регулаторната стратегия;
- определя лице за контакт, посветено на съответната процедура;
- осигурява научен съвет на всеки решаващ етап от плана за развойна дейност на лекарствения продукт, включително чрез ангажирането на регулаторни органи, отговорни за оценката на здравните технологии, за да се гарантира по-бърз достъп на пациентите до лекарствения продукт;
- може да потвърди потенциала за ускорена оценка по време на подаването на заявлението за разрешаване за употреба.

Схемата се фокусира върху лекарства, които могат да предложат големи терапевтични предимства спрямо съществуващите лечения или са единствената алтернатива за пациентите. Тези лекарства се считат за приоритетни от ЕМА. Схемата PRIME е отворена към всички заявители, но академичните общности, както и малките и средни предприятия могат да се възползват още по-рано, тъй като ръководството на

ЕМА осъзнава, че поради липсата на богат регулаторен опит на този тип заявители, за тях научните съвети са особено ценни.

Методите и подходите за ранен достъп, прилагани от ЕМА не са взаимно изключващи се. Тези подходи могат да се комбинират, за да се извлече максимална полза за благото на пациентите (Таблица 12). Като пример, едно лекарство, получаващо регулаторна подкрепа съгласно PRIME, би могло да поеме по пътя на ускорената оценка по време на разрешаването за употреба, да получи положително становище за милосърдна употреба от CHMP, докато е в процес на клинични изпитвания и да получи разрешение за употреба под условие, докато се съберат пълни клинични данни.

Таблица 12. Сравнение между механизмите за осигуряване на ранен достъп, разработени от ЕМА

	PRIME	Ускорено разглеждане	Разрешаване за употреба под условие	Състрадателна употреба
Тип механизъм	Схема, подкрепяща процеса на разработване	Регулаторен механизъм за ранен достъп	Регулаторен механизъм за ранен достъп	Регулаторен механизъм за ранен достъп

	PRIME	Ускорено разглеждане	Разрешаване за употреба под условие	Състрадателна употреба
Критерии за включване	Лекарства от голям интерес за общественото здраве от перспективата на терапевтична иновация (непосрещната медицинска нужда)	Лекарства от голям интерес за общественото здраве от перспективата на терапевтична иновация (непосрещната медицинска нужда)	Лекарства за сериозни инвалидизиращи или животозастрашаващи заболявания, включително лекарства-сираци и лекарства за спешни ситуации, отговарящи на следните критерии: <ul style="list-style-type: none"> • Положително отношение полза-риск; • Заявителят е вероятно да е в състояние да представи пълни данни след разрешаване за употреба; • Задоволява непосредствената медицинска нужда. 	Неразрешени за употреба лекарствени продукти, попадащи в обхвата на централизираната процедура : <ul style="list-style-type: none"> • за хронични, сериозно инвалидизиращи или животозастрашаващи състояния, при които няма регистрирано успешно лечение в ЕС; • ориентирани по-скоро към група пациенти, отколкото към индивида; • в процес на разрешаване за употреба или провеждане на клинични изпитвания.
Време на кандидатстване	<ul style="list-style-type: none"> • По време на процеса на разработване, въз основа на предварителни клинични данни (proof of concept) • Микро-, малки и средни предприятия и академични звена могат да получат достъп на ранен етап, като са необходими резултати от първи изпитвания върху хора. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6-7 месеца преди подаване на заявление за РУ се нотифицира ЕМА за намерение за искане на ускорено разглеждане • 2-3 месеца преди подаване на заявление: искане за ускорено разглеждане. 	<ul style="list-style-type: none"> • В дискусиите започват възможно най-рано по време на процеса на разработване, чрез научен съвет/ съвет по протокола на изпитването. • Искането е по времето на подаване на заявление за РУ <p>Може да бъде предложено и от CHMP по време на оценката на заявлението за РУ</p>	Тези програми се управляват на национално ниво, като процедурите в различните държави-членки варират значително.

	PRIME	Ускорено разглеждане	Разрешаване за употреба под условие	Състрадателна употреба
Основни характеристики	<ul style="list-style-type: none"> • Ранно идентифициране на кандидати; • По-ранно определяне на докладчик в процеса на разработване, в сравнение с обичайната практика; • По-голяма научна и регулаторна подкрепа от SAWP, CHMP и др. комитети на ЕМА. • Определено контактено лице от страна на ЕМА. 	<p>Намаляване на стандартните срокове за оценка от 210 на 150 или по-малко дни.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • По-бързо разрешаване за употреба при пациенти с непосредствени медицински нужди, въз основа на не толкова пълни клинични данни. • Пълни данни се генерират и са налични в определен срок след разрешаване за употреба 	<ul style="list-style-type: none"> • Насочена към сериозно болни пациенти, които не могат да получат адекватно лечение и не могат да бъдат включени в настоящи клинични проучвания <p>Тези програми се менажират на национално ниво, като процедурите в различните държави-членки варират значително.</p>

II.7.2.4. Adaptive Pathways

За да отговори на все по-бързото развитие на иновативни и високотехнологични лекарства и да осигури максимална гъвкавост при събиране на данните, като са спазени и всички правила за гарантиране на безопасността на пациентите, през 2014 г. ЕМА стартира пилотен проект, наречен “Adaptive Pathways” (114,446).

Adaptive pathways се основава на 3 принципа:

- Процес на разработване на фази, което на практика се осъществява като:
 - Одобрение на степени, като се започне от ограничена популация пациенти и постепенно се обхване и по-разширена популация;
 - Потвърждение на профила на безопасност на продукта, след разрешаване под условие, въз основа на ранни данни (чрез използване на сурогатни крайни точки), които се счита, че предсказват значими клинични резултати;
 - Набиране на данни чрез употреба в реалната практика, като допълнение на клиничните проучвания;
 - Ранно включване на пациентите и органите за оценка на здравните технологии в дискусиите, касаещи разработването на продукта.

Тази концепция се прилага предимно при лекарства в области с непосредната медицинска нужда, където е трудно да се събират данни по традиционните начини и когато стандартния подход в дизайна на клиничните изпитвания би включил излишно пациентска популация, която е малко вероятно да се възползват от лекарството. Такива лекарства са и лекарствата-сираци. Този процес се основава на наличните подходи в ЕС, съгласно законодателната рамка, и включва:

- Научен съвет;
- Състрадателна употреба;
- Механизмите на разрешаване за употреба под условие (за лекарства, насочени към животозастрашаващи състояния);
- Пациентски регистри и други източници за лекарствена безопасност, които позволяват събирането на данни от реалната медицинска практика, като се позволява разработването на план за управление на риска за всяко лекарство.

Подходът на Adaptive pathways не променя стандартите за оценка на ползите и рисковете и профила на безопасност на продукта. Повечето лекарства, които се възползват от схемите за ускорен достъп за лекарства за лечение на редки заболявания – лекарства-сираци, а наскоро процедурата за издаване на разрешение под условие бе приложена за ваксините срещу COVID-19.

II.8. Други регулаторни механизми за осигуряване на достъп до лекарства-сираци

Освен ускоряването на процедурите, свързани с разрешаването за употреба на лекарства-сираци, други регулаторен механизъм за осигуряване на достъп до необходимото лечение е регламентирането на лечение с продукт, който все още не е разрешен за употреба. За част от хората с редки заболявания това е изключително важна възможност, тъй като от даването на статут на лекарство-сирак до разрешаването на лекарствения продукт за употреба може да минат години, а и е напълно възможно даден

пациент да не може да се възползва от рамката на клиничните изпитвания, поради това, че не отговаря на включващите критерии, или поради това, че клиничното изпитване на се провежда на територията на дадената страна или е приключило. Тогава, възможност за достъп до необходимото лечение представляват програмите за състрадателна употреба на лекарствата.

II.8.1. Състрадателна употреба на лекарства-сираци

Големият брой клинични изпитвания с иновативни лекарства дава шанс на хиляди пациенти да се включат в тях и да получат шанс за лечение и живот. Естеството на клиничните изпитвания обаче не позволява те да бъдат универсален отговор и решение за всички пациенти. Стриктните протоколи и строгите включващи и изключващи критерии често усложняват достъпа на нуждаещи се пациенти, които са в тежко състояние. Дългият период от края на проучванията до разрешаването за употреба и пускането на пазара на новите лекарства е също изключително утежняващ ситуацията фактор. В такива случаи решението може да бъде открито в програмите за състрадателна употреба или за ранен достъп до изпитвани лекарствени продукти (174). Участието на пациенти в такива програми е свързано с вземане на трудни решения и справяне с етични дилеми, поради рисковете на ненапълно изучените терапии и безнадеждното положение, в което се намират болните. Задължението да се опазват човешките права, дефинирани в Декларацията от Хелзинки (438), както и в Правилата за Добра Клинична Практика, обуславя нуждата от добре дефинирана регулаторна рамка относно провеждането на програмите за състрадателна употреба. Докато в някои държави тази нужда е била ясно идентифицирана още преди десетилетия и е изградена стабилна система за ранен достъп до лекарствени продукти, то в други държави националните регулаторни органи са още в началните фази на процеса. Европейската Агенция по Лекарствата играе важна роля в регламентирането на тези програми, както и в издаването на препоръки относно провеждането им. Всяка държава прилага собствени правила и закони при организацията и проследяването на схемите за състрадателна употреба и те съставляват още една възможност за осигуряване на ранен достъп на пациентите с редки заболявания до лекарства-сираци (118).

Докато координацията и изпълнението на програма за състрадателна употреба остават компетентност на държава-членка, ЕМА може да предостави чрез СНМР препоръки за „група пациенти“ за лекарствен продукт, отговарящ на условията за

централизирана процедура, с цел да се благоприятства общ подход в държавите-членки (118,122).

Заявителите не могат да подават директно до ЕМА искане за становище на СНМР относно състрадателна употреба, а вместо това трябва да се свържат с националните компетентни органи за всякакви предложения относно програмите за състрадателна употреба. След започване на такива процедури кандидатите трябва да бъдат готови да представят наличните си данни. СНМР може да ускори процедурата и да издаде становище за кратък период от време, в зависимост от спешността на ситуацията и количеството налични данни. Становището на СНМР относно състрадателната употреба се актуализира редовно, когато станат налични повече данни (напр. при наличието на нови данни за безопасност).

В ЕС, от 49 лекарства-сираци, получили разрешение в периода 2005 – 2012, 7 (14%) включват в заявленията си данни от програми за състрадателна употреба. Предизвикателство в случая представлява възможността за докладване на НЛР, които са в резултат на неправилно прилагане/употреба на изследвания лекарствен продукт в условията на липса на клиничен протокол (Name Patient Programs). Това би могло да повлияе преценката на регулаторите в процеса на разрешаване за употреба и съответно решението за употреба .

Съществено предизвикателство пред заявителите е да се получат достоверни данни за заболяемост. В ЕС, поради единната общностна процедура, критериите включват обхващане на цялото население на ЕС, като не е достатъчно предоставянето на данни за отделни страни. Необходим е прецизен и солидно документално подкрепен анализ, за да се обоснове искането пред СОРМ. Процесът отнема до 6 месеца, като заявителят подава писмо за намерение поне 2 месеца преди прогнозираната дата за подаване на самото заявление. Това време позволява на регулярната месечна среща на СОРМ да бъдат определени координатори. След това обичайната практика е да се организира още 1 среща преди самото подаване, на която неформално да се дискутира проекто-заявлението и да се получи обратна връзка от координаторите за възможни дискусабилни положения, като по този начин те биха могли да бъдат разрешени преди самото подаване на заявлението за статут на лекарство сирак.

Следва процес на валидиране, по време на който се удостоверява пълнотата на заявлението и съответствието с приложимите регулации. След успешно валидиране срокът по процедурата започва да тече. 60 дни след старта е първото разглеждане на заявлението от СОРМ, като позитивно становище може да бъде получено и на този ранен

етап, но обикновено се налага допълнително изясняване на някои въпроси. Това става в рамките на 90 дни, като заявителя има възможност да отговори писмено и да се яви на устно изслушване. На този етап СОРМ е задължен да излезе със становище и ако то е позитивно се изпраща за ратифициране до ЕК, като то се случва в рамките на 30 дни. В случай, че становището е отрицателно, на заявителя се предоставя възможност да изтегли заявлението си, за да избегне публикуването на отрицателно становище.

II.8.1.1. Правни регулации за състрадателна употреба

В Европейското законодателство състрадателната употреба е въведена през 2004 г. чрез чл. 83 на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския Парламент и на Съвета. Дотогава само Франция и Италия са били включили програмите за състрадателна употреба в националното си законодателство (357).

Според чл. 6 на Директива 2001/83/ЕС, лекарствените продукти трябва да бъдат разрешени за употреба преди да могат да бъдат пуснати на пазара в Европейския съюз. Неразрешените лекарства могат да бъдат използвани в рамките на одобрен протокол за клинично изпитване (118).

По смисъла на параграф 1 чл. 83 на Регламент (ЕО) № 726/2004, по изключение от член 6 от Директива 2001/83/ЕО държавите-членки могат да предоставят лекарствените продукти за хуманна употреба, спадащи към категориите посочени в член 3, параграфи 1 и 2 от същия регламент, на разположение за целите на състрадателната употреба (357).

С чл. 3 Регламент (ЕО) № 726/2004 се регламентира следното:

- На пазара на Съюза могат да бъдат пускани единствено фигуриращи в приложението лекарствени продукти, за които има разрешения за търговия, надлежно издадени от Съюза в съответствие с разпоредбите на настоящия регламент.
- За всеки нефигуриращ в приложението лекарствен продукт може да бъде предоставено разрешение за търговия от Съюза в съответствие с разпоредбите на настоящия регламент, ако:
 - лекарственият продукт съдържа ново лекарствено вещество, за което не е имало разрешение за употреба в ЕС към датата на влизането в сила на регламента; или
 - заявителят демонстрира, че лекарственият продукт представлява нововъведение от гледна точка на неговата терапевтична, научна или техническа стойност, или че

предоставянето на разрешение в съответствие с изискванията на европейското законодателство е в интерес за пациентите.

Според параграф 2 на чл. 83 на Регламент (ЕО) № 726/2004, лекарствени продукти, които не са получили разрешение за употреба, могат да бъдат прилагани по хуманни съображения на група пациенти, страдащи от хронично или тежко инвалидизиращо заболяване или заболяване, което може да се счита за животозастрашаващо и които не могат да бъдат лекувани удовлетворително с помощта на разрешен лекарствен продукт. Въпросният лекарствен продукт трябва да бъде или обект на заявление за разрешение за търговия по смисъла на член 6 от същия Регламент, или в процес на клинично изпитване.

Въвеждането на състрадателната употреба на лекарства остава в компетенциите на местното законодателство на държавите-членки. Чл. 83 на Регламент (ЕО) № 726/2004 представлява допълнение към националното законодателство и дава възможност на страните членки да получат препоръка от СНМР относно условията за милосърдна употреба на определен лекарствен продукт.

Целите на чл. 83 на Регламент (ЕО) № 726/2004 са да:

- улеснят и подобрят достъпа на пациентите в Европейския съюз до състрадателна употреба на лекарствени продукти;
- да се уеднакви подхода относно условията за употреба, разпространението на лекарствата и пациентите, които прилагат съответното лечение;
- да се увеличи прозрачността между държавите-членки по отношение на наличността на терапиите.

Когато дадена държава-членка се възползва от възможността, предвидена в чл. 83 на Регламент (ЕО) № 726/2004, същата уведомява ЕМА за това. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба може да приеме, след консултации с производителя или заявителя, становища относно условията за употреба, за дистрибуция и целевите пациенти в рамките на програмата за състрадателна употреба. Становищата подлежат на периодична актуализация.

При приемане на програма за състрадателна употреба, заявителят осигурява условия на участващите в нея пациенти да имат достъп до новия лекарствен продукт в периода между разрешаването му и неговото пускане на пазара.

Приложението на чл. 83 се отнася до неразрешени лекарствени продукти за хуманна употреба, без да има отношение към последващото издаване на разрешение за употреба.

В допълнение всеки един от следните критерии трябва да бъде на лице, за да бъде подходящ лекарствения продукт за състрадателна употреба:

- лекарственият продукт ще бъде използван от пациенти с хронични или тежки инвалидизиращи заболявания, или с животозастрашаващо състояние, и които не могат да бъдат лекувани удовлетворително с помощта на разрешен в Европейския съюз лекарствен продукт. Пациентите, отговарящи на критериите, са тези които не се повлияват от разрешените терапевтични алтернативи, или наличните опции са противопоказни или неподходящи. СМНР оценява дали пациентите са лекувани удовлетворително след прегледа на наличните одобрени диагностични, профилактични или терапевтични лекарствени продукти и обосновка защо резултатите от приложението им е неудовлетворително. Тежестта на заболяването трябва да бъде оценена на базата на обективни и количествени медицински или епидемиологични данни. Докато животозастрашаващите състояния са относително лесно разпознаваеми, определянето на хронични и тежко инвалидизиращи състояния трябва да се съобрази със свързаната с тях заболеваемост и ефекта им върху ежедневните функции на пациентите, както и прогреса им, ако останат нелекувани. Типични примери са злокачествените заболявания, ХИВ/СПИН, невродегенеративни нарушения и автоимунни заболявания. Основна характеристика на прицелните заболявания за състрадателна употреба е това, че могат да доведат до хронична или тежка инвалидизация, или до фатален край. Такива са и редките болести.
- програмата за състрадателна употреба е предназначена за група от пациенти;

- лекарственият продукт е обект на заявление за разрешение за употреба по централизирана процедура по реда на чл. 5 на Регламент (ЕО) № 726/2004 или е в процес на клинични изпитвания в Европейския съюз или извън него.

Следователно чл. 83 не се прилага в случаи на:

- лекарствени продукти, за които централизираната процедура не би била приложима;
- състрадателна употреба на поименна база за определени пациенти (както е указано в чл. 5 на Директива 2001/83/ЕС);
- лекарствен продукт, който е получил разрешение за употреба по централизирана процедура, дори и ако предложените условия за употреба в таргетната популация са различни от вече одобрените.

Съществуват програми за индивидуално лечение на определени пациенти ('named-patient basis' treatments, NPP), които са регламентирани от чл. 5 на Директива 2001/83/ЕС. В тези случаи медицински специалист инициира програмата за конкретен пациент, като лечението се осъществява под неговата пряка лична отговорност. Лекарството може да бъде доставено директно от компанията производител на лекуващия лекар. NPP програмите се прилагат, в случаи, когато лекарственият продукт не е наличен в държавата, в която се намира пациентът. Лекарственият продукт трябва да е одобрен в поне една държава, за да може да бъде внесен за точно определен пациент.

Също така, според чл. 5 на Директива 2001/83/ЕС държавите-членки могат да одобрят отпускането на неразрешени за употреба лекарствени продукти в отговор на предполагаемо или потвърдено разпространение на патогенни агенти, токсини, химически агенти или ядрена радиация, които могат да причинят вреда (81).

II.8.1.2. Получаване на препоръка от СНМР за състрадателна употреба

Националните компетентни органи могат да заявят препоръка от ЕМА как да се прилага, разпространява и използва даден лекарствен продукт . СНМР също идентифицира пациенти, които биха имали полза от лечението.

Когато държава-членка предвижда да предостави лекарствен продукт за състрадателна употреба по силата на параграф 1 и 2 на чл. 83, следва да бъде уведомена ЕМА. Производителите не би трябвало да се свързват директно с ЕМА, за да заявят препоръка от СНМР. Те обаче биха могли да информират ЕМА относно молби за състрадателна употреба в държавите-членки или ако има действаща процедура за състрадателна употреба на национално ниво. В такъв случай ЕМА би могла да се свърже със съответната държава-членка, за да получи информация.

Националните регулаторни органи следва да информират ЕМА, ако предоставят лекарства на пациенти с цел състрадателна употреба. В следствие на уведомление или заявление от страна членка, СНМР може да издаде препоръка за условията на употреба, на разпространение и за таргетираните пациенти. Издадената препоръка не е правно обвързваща държавите-членки, но все пак трябва да се взема под внимание от тях. Приетите препоръки са приложими за всяко следващо уведомление от друга държава-членка, което засяга същата програма. Оценката от СНМР трябва да се базира на един и същи подход за оценка на критериите и условията на състрадателна употреба, когато това е възможно.

СНМР проверява следното:

- дали критериите описани в параграф 1 и 2 на чл. 83 са покрити;
- дали държава членка е уведомила ЕМА и е изисквала мнение от СНМР, или
- дали повече държави членки са уведомили ЕМА за приложението на чл. 83 за една и съща програма за милосърдна употреба, без изрична молба за препоръка от СНМР.

С цел опазването на интереса на пациентите, СНМР ще вземе решение дали е нужно да издаде препоръка. В случай, че СНМР вземе решение да издаде препоръка относно състрадателната употреба, ангажимент на ЕМА е да уведоми производителя на лекарствения продукт/бъдещия притежател на разрешението за употреба.

Препоръката на СНМР се базира на всяка релевантна информация, предоставена от държавите-членки или достъпна в публичното пространство, както и оценка на качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт, като пълнотата ѝ зависи от фазата на развитие на продукта. СНМР може да изиска допълнителни данни от производителя. Подадените научни данни трябва да позволяват оценяването на условията за употреба на лекарствения продукт за определената таргетна популация, в контекста на състрадателна употреба.

По отношение на ефикасността, решението за състрадателна употреба може да се базира на рандомизирани проучвания фаза 3 (напр. при едновременно заявление за оценка на състрадателна употреба и за получаване на разрешение за употреба). Приемливи предположения могат да се направят при обещаващи данни от по-ранни фази на клинични изпитвания (напр. фаза 2).

По отношение на безопасността, се поощрява подаването на цялата налична информация, за да могат да се установят условията на употреба.

Законодателството изисква ЕМА да актуализира регулярно препоръките на СНМР. Актуализирането им може да стане в следствие на запитване от държавите-членки, или когато се счете за необходимо от Комитета, на базата на наличните данни (напр. нова информация относно безопасността на лекарствения продукт). Производителят може да предостави допълнителна информация или да изкаже несъгласие с препоръките на СНМР.

През месец януари 2010 г., СНМР публикува първите препоръки за две програми за състрадателна употреба в Европейския съюз. Първата от тях е за интравенозната употреба на озелтамивир (Tamiflu), след нотификация до ЕМА от страна на Финландия. СНМР е публикува също доклад за оценка на състрадателната употреба на лекарствения продукт. Другата препоръка публикувана от Комитета, чиято нотификация идва от Швеция, е била за състрадателната употреба на занамивир (352).

В първия случай програмата е включвала пациенти с животозастрашаващо състояние в следствие на подозиран или потвърден пандемичен или сезонен грип, които не са могли да приемат разрешени противовирусни лекарствени продукти за перорално или инхалаторно приложение. По това време интравенозната форма на озелтамивир е била във фаза на развитие. На 10 юни 2013 г., производителят, *F. Hoffmann-La Roche Ltd.*, информира СНМР относно решението си да преустанови програмата за състрадателна употреба, поради малкия брой участници в нея през последния грипен сезон. В допълнение производителят уведомява, че ще прекрати клиничните изпитвания

с интравенозната форма на лекарствения продукт, тъй като няма да подава заявление за разрешение за употреба. В писмото се споменава, че не съществуват притеснения по отношение на безопасността и ефикасността на Tamiflu (352).

Програмата за състрадателна употреба на занамивир (Relenza) е включвала критично болни възрастни и педиатрични пациенти, с животозастрашаващо състояние, в следствие на подозирана или потвърдена пандемична (H1N1) вирусна инфекция или инфекция, която се дължи на сезонна инфлуенца А или Б, и които отговарят определени критерии.

Препоръката на СНМР е издадена след проведени дискусии и получаване на допълнителна информация от производителя. Условието за разпространение са били лекарството да бъде предписвано само от медицински специалисти с необходимите знания и опит в диагностиката и лечението на животозастрашаващи състояния. Сред допълнителните мерки за проследяване на безопасността са посочени:

- предоставяне на 6-месечен периодичен актуализиран доклад за безопасност (Periodic Safety Update Report, PSUR) с цялата информация за безопасност, в допълнение към годишния PSUR. Информацията в докладите включва данни за всички лекарствени форми на занамивир;
- разработване на Клинична Карта на Пациента (CRF), в която да се събират данни за несериозните нежелани събития;
- Производителят се задължава да подава цялата информация за сериозните и несериозните нежелани събития с интравенозен занамивир налични в световната клинична база данни за безопасност на GSK като приложение към PSUR (396).

Поради необвързващата същност на Европейския Регламент и Ръководството на СНМР, всяка държава-членка трябва да приеме собствени национални правни процедури, за въвеждането на програми за състрадателна употреба, които са още една възможност за хората с редки заболявания за ускоряване на достъпа до лекарствени продукти-сираци, преди разрешаването им за употреба.

Прегледът на нормативната рамка за състрадателна употреба на европейско ниво и конкретното ѝ приложение и доразвитие в избрани държави-членки, както и сравнителен анализ на приложимата нормативна уредба в България в ключен в Глава IV. Резултати от настоящия дисертационен труд.

II.8.2. Концепцията за биоеквивалентност и генерични лекарствени продукти

Друг регулаторен подход за повишаване на достъпността до дадено лечение е стимулирането на генеричното предписване или разрешаване на генеричната замяна. Съответно, за биологичните лекарствени продукти замяната е с биоподобни лекарства.

Генеричните и биоподобните лекарства осигуряват на голям брой пациенти достъпно лечение на приемливи цени. Те също така позволяват на здравните системи да реализират потенциални икономии на разходи чрез положителното си въздействие върху ценовата конкуренция. Във Фармацевтичната стратегия, ЕК декларира, че ще бъдат предложени целенасочени политики за подсилване на конкуренцията в областта на генеричните и биоподобните лекарствени продукти, основани на доброто функциониране на единния пазар, подходящи механизми за защита на пазара, премахване на пречките, които забавят навременното навлизане на тези лекарства на пазара, и по-мощното им възприемане от здравните системи. Това може да включва допълнително изясняване на разпоредбите за провеждане на изпитвания на патентовани продукти в подкрепа на заявленията за издаване на разрешение за употреба на генерични и биоподобни лекарствени продукти (т.нар. разпоредба „Болар“) (131,132,171, 309,424).

Тъй като референтния лекарствен продукт е разрешен за употреба и пуснат на пазара от години, информацията относно безопасността и ефикасността на лекарственото вещество/лекарствените вещества е налична. Компанията, производител на генеричния лекарствен продукт следва да разработи фармацевтичната документация относно качеството на продукта, като в повечето случаи представя и данни за неговата биоеквивалентност с референтния продукт. Изследване за биоеквивалентност се прави само за лекарства, които се резорбират преди да преминат в кръвообращението като например пероралните лекарствени форми. Генеричните лекарства, които се прилагат директно в кръвообращението не се изпитват за биоеквивалентност с референтния продукт. Ако генеричния лекарствен продукт съдържа различна сол на активното вещество в сравнение с референтния продукт, регулаторните органи трябва да преценят дали е необходимо провеждането на допълнителни тестове, за да бъде разрешен за употреба. Ако лекарствения продукт е хибрид, е възможно да се наложи провеждането на допълнителни изпитвания, напр. клинични изпитвания, които да доказват ефикасността на лекарството. Генеричният продукт след разрешаването му за употреба

има същите показания, както и референтния лекарствен продукт. Единствените разлики са по отношение на помощните вещества и ако има някое предупреждение, свързано с помощно вещество то трябва да бъде описано в листовката и на опаковката на генеричното лекарство. Ако оригиналният лекарствен продукт има някое все още защитено от патентно право показание, същото не може да се включи в кратката характеристика и информацията за пациента на генеричния продукт (178,214,242).

Научната обосновааност на генеричната политика се базира на принципа на еквивалентната ефективност, качество и безопасност на всички лекарства с дадено международно непатентно наименование (INN), притежаващи валидно разрешение за употреба и произведени при спазването на изискванията за Добра производствена практика за лекарства (GMP), и тяхната взаимозаменяемост. Тази взаимозаменяемост (биоеквивалентност) се демонстрира чрез изпитвания при 12-24-36 млади доброволци, мъже, на гладно, които приемат еднократно лекарствения продукт. Според дефиницията, биоеквивалентност означава липса на сигнификантна разлика в скоростта и степента на абсорбция (т.е в бионаличността) при приложение на еквимоларни дози (132,214).

Препоръките на ЕМА включват две становища за терапевтична еквивалентност, според които фармацевтично еквивалентни лекарствени продукти могат да бъдат приети за терапевтично еквивалентни само въз основа на проучванията за биоеквивалентност, и не са необходими допълнителни (пред)клинични данни (419).

Тази концепция е отразена и в регулаторните изисквания за издаване на разрешение за употреба на генерични лекарства. Производителят на генеричен продукт трябва да представи информация за биоеквивалентност на фармацевтично еквивалентния генеричен препарат спрямо референтния продукт, което според дефиницията означава и терапевтична еквивалентност. За разлика от оригиналния продукт, представянето на информация за (пред)клиничната безопасност и ефикасност не е задължително и отпадането на необходимостта от подобни изследвания значително намалява цената на генеричния лекарствен продукт.

По отношение на критериите за качество, безопасност и ефективност генеричните лекарства са идентични с оригиналните лекарствени продукти. Ключов фактор при производството на генерични лекарствени продукти е гарантирането на биоеквивалентност. Това означава, че при прилагането в равни дози на едно оригинално лекарство и неговия генеричен аналог, е наличен еднакъв процент биологично активно вещество в организма. Или с други думи генеричното лекарство и оригиналният лекарствен продукт са еднакво ефикасни .

Според дефиницията, биоеквивалентност означава липса на сигнификантна разлика в скоростта и степента на абсорбция (т.е в бионаличността) при приложение на еквиволарни дози (132). Препоръките на ЕМА включват две становища за терапевтична еквивалентност, според които фармацевтично еквивалентни лекарствени продукти могат да бъдат приети за терапевтично еквивалентни само въз основа на проучванията за биоеквивалентност, и не са необходими допълнителни (пред)клинични данни.

Тази концепция е отразена и в регулаторните изисквания за издаване на разрешение за употреба на генерични лекарства. Производителят на генеричен продукт трябва да представи информация за биоеквивалентност на фармацевтично еквивалентния генеричен препарат спрямо референтния продукт, което според дефиницията означава и терапевтична еквивалентност. За разлика от оригиналния продукт, представянето на информация за (пред)клиничната безопасност и ефикасност не е задължително и отпадането на необходимостта от подобни изследвания значително намалява цената на генеричния лекарствен продукт.

Генеричното лекарство трябва да:

- съдържа същата активна съставка като оригиналния лекарствен продукт;
- съдържа същото количество от нея;
- има същия начин на приложение като оригиналния лекарствен продукт;
- отговаря на същите изисквания за качество като оригиналния лекарствен продукт;
- показва почти еднаква бионаличност, когато се прилага върху едни и същи доброволци в едни и същ дози/схеми на дозиране.

Биоеквивалентни **не е равно на абсолютно същите** положителни/отрицателни ефекти. Задължително е активното вещество да бъде идентично, помощните вещества като стабилизатори, оцветители и др. може да се различават.

Оценката на генеричния лекарствен продукт най-общо се състои в проверката и приемането на доказателства за фармацевтична еквивалентност и биоеквивалентност.

Оценката на фармацевтичната еквивалентност включва:

- оценка на доказателствата за идентичността, химичните и физичните показатели на активното вещество и помощните вещества, както и на условията на производство и контрол;
- оценка на резултатите от *in vitro* модели, доказващи, че активното вещество преминава от лекарствената форма, в която е включено в околната среда по един и същи начин и с еднаква скорост за генеричния и оригиналния лекарствен продукт;
- оценка на качеството на аналитичните, физични и други методи, с които са изпитвани генеричния лекарствен продукт и референта;
- анализ за доказване на наличието или отсъствието на химически примеси в граници, установени за референтния лекарствен продукт.

Целта на изпитването за биоеквивалентност е да докаже равностойност между генеричния лекарствен продукт и референтния лекарствен продукт в условията на човешкия организъм. Това означава, че:

- преминаването на лекарствените молекули от мястото на приложение до централното кръвообращение става за едно и също време, с еднаква скорост;
- времето, през което престоява активното вещество в организма е едно и също;
- концентрацията на лекарството в кръвта е една и съща във времето;
- времето, за което организма се очиства от активните вещества е едно и също и зависи от лекарствения продукт.

Доказването на еквивалентност се извършва с помощта на статистически методи в строго определени граници. За повечето лекарствени продукти генеричния лекарствен продукт не може да има по-ниски средни стойности от 80% и не по-високи от 120% от оригиналния лекарствен продукт. За някои лекарства с тесни терапевтични граници изискванията на регулаторните органи 90.00% и съответно 111.11%. Тези изследвания се провеждат със здрави доброволци, защото трябва да се елиминират всички фактори, които влияят на процесите на транспорт, разпределение, метаболизъм и елиминиране и че ако се установи някаква разлика, то тя е между двата продукта само (132,222,242).

По същество биоеквивалентността е еквивалентността на скоростта и степента на усвояване на оригинала и генерика в едни и същи дози по отношение на концентрацията

в телесните течности и тъканите. Надеждността на резултатите от сравнително проучване за биоеквивалентност до голяма степен зависи от спазването на изискванията и трябва да бъде независима, многоцентрова, рандомизирана, контролирана, дългосрочна.

Когато фармацевтичната компания не успее да докаже при изпитванията за бионаличност биоеквивалентност на лекарствения продукт с референтния, то тогава, за да бъде разрешен същия за употреба е необходимо да се предоставят данни от предклинични и клинични изпитвания.

След разрешаването им за употреба, безопасността на генеричните лекарствени продукти се наблюдава по същия начин, както и за референтните продукти. Ако се наложи актуализация на информацията, свързана с безопасността на оригиналния лекарствен продукт, същите мерки се налагат и на всички притежатели на разрешения за употреба на генерични продукти.

II.8.3. Концепцията за биоподобни лекарствени продукти

„Биологичен лекарствен продукт“ е обобщен термин, отнасящ се към широк спектър от продукти, чиито активни вещества са биологични (Директива 2001/83) и са с по-големи по размер и по-сложни от тези на химически синтезираните продукти. Биологичните вещества са произведени или извлечени от биологичен източник (клетки, тъкани, органи или отпадъчни продукти от организъм) и се охарактеризират с биологични изпитвания. Съществуват много активни вещества, като например голяма част от антибиотиците, които са извлечени от биологичен източник, но се характеризират само с физични и химични методи, без използване на биологични или имунологични методи. Такива лекарствени продукти не се считат за биологични, а за химични продукти. За да се счита за биологичен, един лекарствен продукт трябва да отговаря и на двете по-горни условия. Една средно голяма молекула на биологично вещество е 100 до 1000 пъти по-голяма от молекула на химическо лекарствено вещество. Част от лекарствата-сираци са биологични лекарствени продукти и за тях не е приложима концепцията за генерична заменяемост с генеричен лекарствен продукт, а с биоподобен такъв, при спазването на определени ограничения, налагащи се от спецификите на производството на този тип продукти.

Характеристиките на биологичните лекарствени вещества, произвеждани в живи системи са силно зависими от производствения процес (32,33,225). Ето защо

производството и точното им охарактеризиране е по-трудно в сравнение с това на химическите лекарства, съставките на които могат по-лесно да се идентифицират и да бъдат точно възпроизведени. Дори малки промени в производствения процес на биологичните лекарства могат да доведат до съществени промени в крайния лекарствен продукт, като може да променят тяхната триизмерна структура и профила на безопасност и ефикасност.

Тъй като биологичните лекарства се произвеждат в живи системи (микроорганизми или клетъчни линии) тяхната структура и характеристики са по-променливи в сравнение с традиционните лекарствени продукти и поради това всеки производствен етап трябва да бъде внимателно контролиран. Обикновено при производството на биологични продукти се правят около 250 теста за контрол в процеса на производство, в сравнение с около 50 теста при традиционни химически лекарства. Друга съществена характеристика на биологичните лекарства е, че те имат потенциал да бъдат разпознати от човешкия организъм като чужди и поради това могат да предизвикат желани (при ваксините) или нежелани имунни реакции (32,33,81,92).

По принцип регулацията на биологичните лекарства не е много по-различна от тази на химичните лекарства. Биологичните лекарства се разрешават по същите процедури: национална, процедура на взаимно признаване, децентрализирана процедура и централизирана процедура. Етапите по процедурите на разрешаване, подновяването на разрешенията за употреба, промените в разрешенията за употреба и сроковете за тези процедури са едни и същи при химични и биологични лекарства. Форматите и съдържанието на документацията като лекарствени досиета, продуктова информация, заявлението и приложените към него документи, подавана от фирмите, също са подобни. Досиетата на биологичните лекарства се състоят от същите модули, както тези на химичните лекарства. Оценката на лекарствената документация се основава на нормативна уредба, до голяма степен обща за биологични и химични лекарства (378,402).

Биологичните лекарствени продукти оценявани от ЕМА включват тези, определени в приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 (регламентиращ създаването на ЕМА), но също и широк спектър от допълнителни продукти като: лекарства, получени от биотехнологии и други високотехнологични процеси (включително биоподобни); лекарства за модерни терапии; лекарства, предназначени за лечение на HIV/AIDS, рак, диабет, невродегенеративни заболявания, автоимунни и

други имунни нарушения и вирусни заболявания, както и някои лекарства-сираци (267,306).

Биоподобното лекарство е биологично лекарство, което е много сходно с друго вече одобрено в ЕС биологично лекарство (т.нар. „референтен продукт“). Тъй като биоподобните лекарства се произвеждат в живи организми, е възможно да съществуват някои малки разлики спрямо референтното лекарство (92). Тези малки разлики не са клинично значими. Естествената изменчивост е присъща на всички биологични лекарства и винаги е налице строг контрол, за да се гарантира, че тя не засяга действието или безопасността на лекарството. Разлики могат да се наблюдават и след промени в производствения процес на дадено биологично лекарство. Такива промени са обект на внимателно регламентиране от страна на Европейската агенция по лекарствата. Всички разлики между биоподобното лекарство и неговото референтно лекарство се поддържат в строги граници, за да се гарантира, че и двата продукта действат по един и същ начин.

Биоподобните лекарства се оценяват по същите стандарти за фармацевтично качество, безопасност и ефикасност, които са приложими за всички одобрени в ЕС биологични лекарства. При оценката на биоподобните лекарства целта е да се оцени сходството по отношение на структурата, биологичната активност и профила на ефикасност, безопасност и имуногенност. Така се избягва ненужното повтаряне на клиничните изследвания, които вече са проведени с референтното лекарство. Ако едно биоподобно лекарство е много сходно с дадено референтно лекарство и има сравними безопасност и ефикасност по едно показание, данните за безопасността и ефикасността може да бъдат екстраполирани за други показания, които вече са одобрени за референтното лекарство. Екстраполирането трябва да бъде подкрепено от всички научни доказателства, получени по време на изследванията за сравнимост (40).

В повечето такива случаи клиничните изследвания не се повтарят за всички показания и промените се одобряват въз основа на изследвания за качеството и сравнимостта *in vitro*.

Биоподобните лекарства не се разглеждат като генеричен вариант на референтното лекарство. Това се дължи най-вече на естествената изменчивост и по-сложното производство на биологичните лекарства, които не позволяват точно повтаряне на молекулната микрохетерогенност. Ето защо за регулаторно одобрение на биоподобни лекарства се изискват повече изследвания, отколкото при генеричните лекарства, за да се гарантира, че малките разлики не засягат безопасността или

ефикасността. (43,90,172,325,407,437) В Таблица 13 е направено сравнение на разработването и характеристиките на генеричните и биоподобните лекарства.

Таблица 13. Сравнение на характеристиките на генерични и биоподобни лекарства

Генеричен лекарствен продукт	Биоподобен лекарствен продукт
Производство чрез химичен синтез	Получава се от биологичен източник
Възможно е да се получи точно копие на молекулата	Възможна е голяма степен на сходство
По-малки и по-лесни за охарактеризиране молекули	По-големи и структурно по-сложни молекули, които се охарактеризират с множество методи
Изискват се пълни данни относно фармацевтичното качество	Изискват се пълни данни относно фармацевтичното качество, както и допълнителни изследвания за качество, при които се сравнява структурата и биологичната активност на биоподобния и референтния продукт
Разработването се основава на биоеквивалентност	Разработването се основава на биологично сходство
Изискват се клинични данни основно от изследвания за фармакокинетична биоеквивалентност	В допълнение към сравнителните ФК и ФД изследвания могат да бъдат изисквани данни за безопасността и ефикасността
Всички показания, одобрени за референтното лекарство, могат да бъдат възприети въз основа на докаана биоеквивалентност, без да са необходими допълнителни клинични данни	След като се докаже биологично сходство и се направят клинични изпитвания за едно показание, е възможно екстраполиране на данните спрямо останалите показания.

Сравнимостта е утвърден научен принцип в лекарствената регулация: всеобхватните сравнителни изследвания за качество доказват, че физикохимичните свойства, както и биологичната активност са много сходни. От научна и нормативна гледна точка не е необходимо да се повтаря цялата клинична развойна програма на референтното лекарство. Това означава, че пациенти и здрави доброволци няма да бъдат подлагани на ненужни клинични изпитвания. Към момента, в ЕС, одобрени по централизираната процедура има 78 биоподобни лекарствени продукта (214).

II.9. Предизвикателства пред хората с редки болести

Въпреки процедурите за ускорен достъп до лекарствата-сираци в няколко разгледани до тук аспекта (свързани с процедурите за разрешаване за употреба, състрадателната употреба на лекарства, генеричното предписване/заместване и заместването с биоподобни лекарства) пред хората с редки заболявания стоят много бариери и предизвикателства и те често губят ценно време, е нередко дори и живота си в очакване на точната и навременна диагноза, достъпното и ефективно лечение, грижата (медицинска, психологична и социална) и интеграцията в обществото (55,56,115,163,353).

Едно от основните предизвикателства пред хората с редки заболявания е достъпът им до лекарства-сираци. Достъпът до лекарствени продукти е основно човешко право съгласно конституцията на Световната Здравна Организация (435). Набляга се на важността да не се дискриминират маргинализирани и уязвими групи като пациентите с редки заболявания (441). Достъпността на лекарствата е дефинирана като възможност да се получат лекарствата и съответното лечение, тогава, когато е необходимо (170). Достъпът до лекарства зависи от финансови, организационни, социални и културни бариери, които влизат в противоречие с основното ни право на лечение, цитирано по-горе (155,156,447). Пациентите с редки болести трябва да получат същата грижа и достъпност до лечение, както и тези с широко разпространени заболявания (126).

Пациентите с редки болести и техните семейства се изправят пред едно значително психо-социално-икономическо бреме на социална изолация, трудности в достъпа до адекватна здравна грижа, значително закъснение в поставянето на диагноза и несигурност относно тяхното бъдеще и финансовите трудности, свързани с лечението (144). Повечето от редките болести водят до значителна инвалидизация и влошават способностите на пациентите, като значително намаляват качеството на живот. Около половината от редките заболявания се проявяват в детството, което също пречи и на образователния процес и представлява допълнителен източник на предизвикателства и затруднения (448). Хората с редки болести са обект на социална стигма под формата на социална изолация и дискриминация. Поради това понякога самите пациенти се въздържат от клинични консултации, което се отразява на надеждността на данните, съдържащи се в съответните пациентски регистри.

Като цяло, пациентите с редки болести са затруднени да получат специализирана медицинска грижа, поради недостиг на медицински специалисти със специфични познания за редките болести (обикновено те са съсредоточени географски в няколко центъра в съответната държава). Тези фактори водят до значително забавяне в диагнозата и загуба на ценно време без ефективно лечение. Това, разбира се, усложнява състоянието на пациентите тъй като оставени да страдат от заболяването си без да имат възможност да се лекуват (442). Дългият път до получаването на правилната диагноза е съпроводен не само с физически и психически страдания, но и с много разходи. Редките болести значително влошават качеството на живот на болните, като се счита, че те са отговорни за около 35% от смъртните случаи през първата година от живота, като нивото на смъртност е 30% във възрастта до 5 години. 80% от хората с редки болести изпитват затруднения при извършването на ежедневни домашни дейности, а 70% от тях и техните болногледачи са намалили или са преустановили професионалните си дейности поради заболяването. Депресията се диагностицира около три пъти повече при пациенти с редки болести, в сравнение с пациенти с други заболявания (17).

Въпреки прогреса през последните десетилетия по отношение на диагностиката и лечението на редките болести, научното и медицинското познание за по-голямата част от тях ограничено и непълно.

Пациентите с редки болести имат нужда от национално съгласуван модел на преход на юношите от педиатрията. Съвременните структури за предоставяне на здравни грижи за голям брой пациенти с общи заболявания обикновено не отговарят на пациенти със сложни редки заболявания, особено такива с мултидисциплинарно участие. При редки болести се засягат много органи и системи, съществува висок риск от усложнения в бъдеще, чести обостряния и кризи. Лечението е свързано с голям брой лекарствени продукти някои със сериозни странични действия. Редките болести имат хронично протичане, често с изоставане в нервно-психичното развитие в различна степен и поведенчески аномалии и инвалидизиране с напредване на заболяването. Ако преходът към интерната не се планира своевременно се допускат пропуски в лечението и наблюдението на пациентите. Повишават се морбидността и леталитета. Този период може да има сериозен психологичен ефект поради липса на вниманието, характерно за педиатричните клиники (34).

Едно от най-важните предизвикателства пред хората с редки заболявания е достъпът до лекарствата, необходими за тяхното лечение. Анкета проведена сред медицински специалисти в България установява, че 91% от тях считат, че в страната има

проблем с достъпа до лекарства-сираци (15). От всички участвали в анкетата 54.5% са на мнение, че има проблем с доплащането на лекарства.

II.10. Обобщение на литературния преглед и обосновка на собствените проучвания

Адекватното и навременно лечение на редките болести представлява сериозно предизвикателство пред обществото, поради трудностите и забавянето на диагнозата, липсата на ефективно лечение за по-голямата част от редките заболявания, трудности при разработването на нови лекарствени продукти и нуждата от благоприятна регулаторна среда, която да осигурява бърз достъп без да се прави компромис с оценката на качеството, ефикасността и безопасността на лекарствата. 95% от редките заболявания нямат специфично лечение. Липсата на данни и сложността на заболяванията водят до това, че много често социалното бреме на редките болести, като и това за пациентите и техните семейства често остава недокументирано.

От литературния преглед се налага изводът, че едни от най-сериозните предизвикателства пред хората с редки заболявания са наличността и достъпът до лекарства-сираци (във физически и финансов аспект). Това се и двата въпроса, решенията на които имат национални окраски и всяка държава е създала различни условия за гражданите си с редки болести. Именно тук са и възможностите за подобрене на средата за хората с редки болести, затова основните собствени проучвания, включени в настоящия дисертационен труд се фокусират върху установяване на степента на достъпност до лекарства-сираци на хората с редки болести в България, в сравнение с други държави, както и проучване на възможностите за подобряване на достъпа чрез програмите за състрадателна употреба, генерично заместване/заместване с биоподобни лекарства и управление на недостига на лекарства. Европейското лекарствено законодателство е създало необходимите предпоставки за установяване на устойчиви решения за подобряване на достъпа до лекарства-сираци като регулацията на програми за състрадателна употреба, специфични процеси за оценка на здравните технологии за лекарства-сираци, повишаване на употребата на биоподобни и генерични лекарствени продукти и др. механизми, чиято разработка, внедряване и усъвършенстване зависи от съответната държава-членка.

Цялостният подход, който имат много други държави от ЕС относно политиката им в областта на редките заболявания провокира интерес към сравнение на политиката

за редките болести в България и оценяването ѝ в светлината на достиженията в сравняваните държави. Това предопредели и собствените проучвания в областта на достъпа до лекарства-сираци и програмите за състрадателна употреба, както и възможностите за създаването на специфичен процес за оценка на здравните технологии за лекарства-сираци.

III. Цел, задачи, материали и методи

III.1. Цел и задачи

Цел на дисертационния труд е да се проучат възможностите, които предоставят регулаторните подходи за подобряване на достъпа до лекарства за лечение на редки болести в България. Тази цел е постигната чрез следните задачи:

1. Извършването на сравнителен анализ на регулаторните подходи при разрешаване за употреба на лекарства-сираци между Европейския съюз (ЕС) и САЩ, с цел установяване на общите тенденции и предимства от перспективата за по-бърз достъп на пациентите до иновативни терапии на редки болести чрез:

- анализ на литературата по отношение на историческото развитие на концепцията за регулации в сферата на лекарствата сираци.
- сравнителен анализ на законодателството в двата региона по отношение на общата регулаторна рамка при лекарствата-сираци; специфичните подходи и процедури при разглеждането и оценката на лекарствата-сираци и законодателно регламентираните стимули и облекчения за спонсорите при разработването на лекарства-сираци;
- анализ на лекарствата-сираци, получили разрешение за употреба в двата региона за конкретен период от 18 години (31.01.2000 г.- 01.01.2018г.);
- анализ на предимствата и недостатъците на настоящите регулаторни подходи в двата региона чрез SWOT анализ и очертаване на възможните бъдещи тенденции.

2. Проучване на нормативните изисквания за лечение с лекарства-сираци в България чрез:

- законодателен анализ на процедурите, които определят лечението на редките болести в България;

- преглед на научната литература и специализирани сайтове на публикации, които анализират лечението на редките болести в България.

3. Анализиране на достъпа до лекарства-сираци в България и делът на биотехнологичните лекарствени продукти чрез:

- анализ на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) в България за наличието на лекарства-сираци и сравнение с разрешението по централизирана процедура лекарствени продукти;

- преглед на кратките характеристики на лекарствата-сираци, включени в ПЛС в България с цел установяване на това кои лекарства са произведени по биотехнологични методи и определяне на техния относителен дял в ПЛС.

4. Извършването на сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в България и други държави от ЕС, като се избера държави с различна покупателна сила чрез:

- сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния (136,205,229);

- сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в България, Сърбия и Швеция;

- проследяване на дванадесет годишен тренд на достъпа до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния.

5. Проучване на практиките за осигуряване на достъп до необходимото лечение чрез програми за състрадателна употреба в различни държави от ЕС, като се извърши сравнителен анализ между няколко държави-членки на ЕС чрез:

- литературен обзор с акцент върху регулацията на програмите за състрадателна употреба;
- проучване на актуалните програми за състрадателна употреба в различни държави-членки на ЕС;
- сравнителна оценка между груповите програми за състрадателна употреба и тези за индивидуални пациенти;
- анализ на етичните аспекти на приложението на лекарства за състрадателна употреба;

6. Проучване на регулацията на клиничните изпитвания като възможност за подобряване на достъпа до необходимото лечение за редките болести чрез:

- анализ на възможността и практиката за провеждане на децентрализирани клинични изпитвания в избрани държави-членки на ЕС;
- анкетно проучване сред пациенти и родители на деца с редки заболявания относно участието им в клинични изпитвания като възможност за лечение;
- SWOT анализ на клиничните изпитвания при деца и пациенти с редки заболявания.

7. Проучване на практиките за генерично предписване/заместване при лекарства-сираци чрез преглед на политиките за генерична субституция в различни държави с фокус върху държавите-членки на Европейския съюз и очертаване на основните подходи при замяната с генерични и биоподбни продукти.

8. Проучване на влиянието на недостига на лекарствени продукти върху системите на здравеопазване, както и извършването на анализ на причините за недостиг на лекарствените продукти чрез:

- преглед на литературата, включваща публикации, които описват ситуации с недостиг на лекарствени продукти на международно, регионално и национално равнище;
- преглед на съответната нормативна уредба, официални интернет страници на лекарствени агенции, професионални организации (FIP; European Hospital Pharmacists Associations (EАНP) и др.) и пациентски организации (напр. European Public Health Alliance).

III.2. Материали и методи

Обектът на изследванията в дисертационния труд е регулаторната рамка на лекарствата за лечение на редки заболявания в САЩ, ЕС и България, както и в избрани държави в Европа. Предмет на проучванията са физическата и финансовата достъпност на лекарствата за лечение на редките болести.

При разработването на отделните части на дисертационния труд са използвани следните разнообразни методи:

III.2.1. Методи и материали за събиране на необходимата информация

III.2.1.1. Анализ на законодателни документи

Приложен е при оценката на законодателството в САЩ, ЕС, България, Сърбия, както и избрани държави-членки на ЕС (Гърция, Румъния, Швеция). Документите са анализирани от гледна точка на техния обхват, историческо развитие, основни промени и изисквания, като е направен и сравнителен анализ между отделните региони и държави (3-12, 19-28, 80, 156, 339, 363, 384-387).

За целите на анализа на регулаторните практики при редките болести е използвана класификацията на V. Giannuzzi et al., изградена на база терапевтична група и модификации на съществуващи такива като MedDRA, ICD – 10 и Orphanet.

III.2.1.2. Анализ на бази данни

Използвани са публично-достъпните бази данни от следните международни и национални източници: European Medicines Agency (EMA) website (register of Designated Orphan Medicinal Products, list of European Public Assessment Reports (EPARs), list of Class Waivers); European Commission (EC) Community Register of medicinal products; Food and Drug Administration (FDA) databases FDA Orphan Drug Designations and Approvals и Orphanet. Прегледани са и интернет страници на лекарствени агенции, професионални организации (FIP; European Hospital Pharmacists Associations (EAHP) и др.) и пациентски организации (напр. European Public Health Alliance). Базите данни са проучвани и резултатите от проучването - анализирани от гледна точка на касателството по отношение на осигуряването на достъп до необходимите за лечението на редките болести лекарства, включително регулацията и наличието на програми за състрадателна употреба на лекарствените продукти, както и съобщения за и мерки за справяне с недостига на лекарствени продукти.

III.2.1.3. Литературен преглед на научни публикации

Извършен е литературен преглед на:

- разликите във възприетата терминология за редки болести и лекарства-сираци, разбирането и изискванията към тях и политиките за регулирането им;
- историческото развитие в сферата на регулациите за лекарства-сираци в Европейския съюз и САЩ;

Проведено е търсене по ключови думи в Medline, PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar, като са използвани следните ключови думи “rare diseases, orphan drugs, orphan medicines, orphan drug regulation, orphan drug designation, orphan drug legislation, orphan drug indication, orphan medicines indication, Orphan Drug Act, EU orphan drug statistics, compassionate use, drug shortage, shortage of medicines, shortage of orphan drugs”.

Публикациите са прегледани и анализирани от перспективата на техните изводи и коментари относно осигуряването на достъпа на хората с редки заболявания до лекарства-сираци.

III.2.1.4. Анкетни проучвания

Проведени са две анкетни проучвания:

- сред 16 държави от ЕС/ЕИП (Австрия, Германия, Дания, Естония, Ирландия, Испания, Латвия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Унгария, Финландия, Чехия и Швейцария) за установяване на тенденциите в процесите на провеждане и децентрализиране на клиничните изпитания (Приложение 1);
- сред 22 родители на деца с редки заболявания и възрастни пациенти с редки заболявания относно тяхната нагласа за участието им в клинични изпитвания.

Първата анкета е осъществена в периода м. декември 2020 г. – м. февруари 2021 г. по електронен път (e-mail). Държавите са представени от служители от съответния национален компетентен орган по лекарствата. Втората анкета е разпространена чрез google-платформа, като е изпратена на целеви групи в периода м. януари 2023 г.- м. април 2023 г.

III.2.1.5. Достъп до обществена информация

За целите на анализа на причините за недостиг на лекарствени продукти на територията на България е използван достъп до обществена информация по

съответния закон, като източник на информацията е Изпълнителната Агенция по Лекарствата.

III.2.2. Методи за обработка на информацията

Използваните статистически методи са таблична систематизация на данни; обработка на анкетните проучвания, чрез изчисления на относителни дялове; графичен анализ – за визуализация на получените резултати и алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.

Тези методи са приложени за:

- дескриптивната статистика на лекарства-сираци, получили разрешение за употреба в двата региона регистрирани респективно в “Community Register of Orphan Medicinal Products for human use” и в “FDA Orphan Drug Designations and Approvals”.
- емпирично проучване на разрешенията за употреба при лекарства-сираци между FDA и ЕМА – брой определяния на статут на лекарство-сирак и разрешения за употреба за период от 01.01.2000 г. до 01.01.2019 г.;
- оценката на дела на биотехнологичните лекарствени продукти сред реимбурсираните лекарства-сираци в България);
- оценката на достъпа до лекарства за лечение на редки болести в ЕС, България, Румъния, Гърция и Швеция.

За оценка на достъпа до лекарствата-сираци е приложена тристъпкова методика:

- анализ на списъка с лекарства-сираци в ЕС (с предварителен и последващ статут на лекарство-сирак;

- анализ със списъците с реимбурсирани лекарствени продукти (позитивни лекарствени списъци) в проучваните държави;
- сравнение на съдържанието на националните позитивни лекарствени листи със списъка с лекарства-сираци, налични в ЕС;
- информацията от докладите от GMP-инспекции, проведени на територията на България за периода 2016-2017 г.

Едно съществено ограничение на провежданите проучвания относно достъпа до лекарства-сираци в България е липсата на пациентски регистри, което прави трудно проследяването на употребата на лекарствата и сравняването ѝ с пациентите в други държави на ЕС.

III.2.3. Методи за систематизиране на информацията

Приложен е SWOT-анализ на настоящите регулаторни практики в областта на лекарствата-сираци в САЩ и ЕС, с акцент върху наличието, достъпността и реимбурсирането и SWOT анализ на клиничните изпитвания при деца и пациенти с редки заболявания.

Според целта на проучването са структурирани, систематизирани и анализирани най-важните резултати и изводи от всяко проведено проучване.

IV. Резултати

IV.1. Сравнителен анализ на регулаторната рамка за лекарства-сираци в ЕС и САЩ

Въпреки че ползва доста по-рано възникналото американско законодателство в областта като модел при изготвяне на собствената си регулаторна рамка, Европа се развива самостоятелно. В това отношение европейската политика се усложнява допълнително от съществуването на национални системи за оценка на здравните технологии (НТА) и реимбурсация, като всяка от тях е с индивидуални особености, изисквания и срокове. Анализът е фокусиран основно върху регулаторните подходи, сроковете, изискванията към данните и стимулите в САЩ и Европа. Въпросите за НТА и реимбурсацията са засегнати в светлината на бъдещите идеи за опростяване и централизиране на процеса в ЕС, без да се навлиза в детайли за системите в конкретните държави-членки.

За анализа на издадените разрешения за употреба на лекарства сираци е избран период обхващащ от 2000 г. до 2018 г. включително. Началото на периода съвпада с въвеждането на европейското законодателство, като по този начин се цели да се избегне 17 годишното предимство на САЩ в областта на редките болести и лекарствата-сираци и да се получи директно сравнение на брой лекарства-сираци. Разгледано е разпределението по терапевтични групи, както при разрешенията да статут на лекарство-сирак, така и при последващите разрешения за употреба, за да бъдат изведени тенденциите в това отношение.

На базата това е направен SWOT анализ на настоящите практики в САЩ и ЕС.

IV.I.2. Сравнителен анализ на регулаторните подходи за даване на статут на лекарство-сирак, оценка на данните и ускорено разглеждане на заявленията в ЕС и САЩ

Сближаването на изискванията и хармонизирането на процесите между ЕМА и FDA, са тенденции от все по-голямо значение за осигуряване на навременен достъп на пациентите с редки болести до адекватна терапия (209-211). Основните прилики и разлики в подходите на двата регулаторни органи са представени в *Таблицу 14 и 15*.

Таблица 14. Прилики и разлики при процеса на преглед на нови лекарства в САЩ и ЕС

FDA	ЕМА
Прилики	
Общи цели	
Придържане към насоките на ICH	
Търси се сближаване на международните ръководства	
Изискват се резултати от предклинични и клинични данни (3 фази)	
Пътища за ускорено разглеждане	
Може да се препоръча прекратяване на разрешенията за употреба	
Разлики	
Централизиран орган	Представителство от страните-членки
Надзор над провеждането на клинични изпитвания	Не се осъществява надзор над клиничните изпитвания
Финално одобрение на РУ	Прави препоръка за одобрение към ЕК
Оценка, специфична за симптомите	Глобални доклади за резултатите при пациентите

Както в ЕС, така и в САЩ, получаването на статут на лекарство-сирак е първа стъпка преди пристъпване към подаване на заявление за разрешаване за употреба (429). Сам по себе си статутът не означава разрешаване за употреба, но дава право на стимулите и облекченията, които да направят рентабилна инвестицията на спонсора в дългия и скъп процес на разработване на лекарствата-сираци.

Таблица 15. Основни разлики в процедурите за даване на статут на лекарство-сирак в ЕС и САЩ

	ЕС	САЩ
Терминология	Orphan medicinal product designation	Orphan drug designation
Одобряващ орган	Committee for Orphan Medicinal Products	Office of Orphan Products Development
График за оценка	Графикът за подаване и оценка се определя и публикува от ЕМА	Не се публикува определен график
Честота на разпространение	Заболяване/състояние, засягащо < 5 на 10 000 души в ЕС	Заболяване/състояние, засягащо < 200 000 души в САЩ

	ЕС	САЩ
Досие	Раздели А-Е, съгласно ENTR/6283/00	9 части, съгласно 21 CFR 316.20
Основни аспекти на заявлението	Медицинска обосновка Честота Обосновка на съществена полза или защо другите методи не са удовлетворителни	Научна обосновка Честота
Изискване за регистрация на спонсора	Спонсорът трябва да е установен в ЕС	Не е необходимо спонсорът да е регистриран в САЩ. Достатъчно условие е да има агент в САЩ, който е упълномощен да действа от негово име
Преводи	Превод на името и предлаганото показание на всички езици на общността, Исландия и Норвегия	Не са необходими

Първата основна разлика е различието в данните и изискванията към научните доказателства. Разработването на лекарство-сирак предполага, че популацията от пациенти, която би могла да послужи за получаване на надеждни клинични данни е изключително малка. Получаването на достатъчно количество данни за клиничните изпитвания е изключително предизвикателство, като то варира в широки граници според показанията.

Основна и значима разлика в процесите за получаване на статут на лекарство-сирак между ЕС и САЩ, която трябва да се изтъкне е фокусът върху научната обосновка и честотата на разпространение на заболяването, характерен за САЩ и наличието на 2 допълнителни изисквания в ЕС, а именно – заболяването да е животозастрашаващо или сериозно инвалидизиращо и да няма разработен метод на диагностика, превенция или лечение, или новата терапия да предоставя значима клинична полза над наличните.

Съществено предизвикателство пред заявителите е да се получат достоверни данни за заболяемост. В ЕС, поради единната общностна процедура, критериите включват обхващане на цялото население на ЕС, като не е достатъчно предоставянето на данни за отделни държави. Необходим е прецизен и солидно документално подкрепен анализ, за да се обоснове искането пред COMP. Процесът отнема до 6 месеца, като заявителят подава писмо за намерение поне 2 месеца преди прогнозираната дата за подаване на заявление. Това време позволява на регулярната месечна среща на COMP да бъдат определени координатори. След това обичайната практика е да се организира още една среща преди самото подаване, на която неформално да се дискутира проекто-заявлението и да се получи обратна връзка от координаторите за възможни

дискутабилни положения, като по този начин те биха могли да бъдат разрешени преди самото подаване на заявлението за статут на лекарство-сирак.

Следва процес на валидиране, по време на който се удостоверява пълнотата на заявлението и съответствието с приложимите регулации. След успешно валидиране срокът по процедурата започва да тече. 60 дни след старта е първото разглеждане на заявлението от COMP, като позитивно становище може да бъде получено и на този ранен етап, но обикновено се налага допълнително изясняване на някои въпроси. Това става в рамките на 90 дни, като заявителя има възможност да отговори писмено и да се яви на устно изслушване. На този етап COMP е задължен да излезе със становище и ако то е позитивно то се изпраща за ратифициране до ЕК, като то се случва в рамките на 30 дни. В случай, че становището е отрицателно, на заявителя се предоставя възможност да изтегли заявлението си, за да избегне публикуването на отрицателно становище.

Като сравнение, в САЩ процесът е по-опростен. Заявлението се подава до FDA OOPD. Спонсорът може да кандидатства за статут на лекарство-сирак както за неразрешено за употреба ново лекарство, така и за ново приложение на вече разрешен за употреба лекарствен продукт. В допълнение, при изпълнена хипотеза за клинично превъзходство на дадена нова терапия спрямо съществуващата, спонсор може да кандидатства с терапията си за такъв статут за рядко заболяване/състояние, при което вече има налична терапия. Повече от един спонсор може да кандидатства за същото лекарство и за същото състояние/заболяване, но всеки спонсор попълва пълно самостоятелно заявление. Това заявление съдържа данни за заболяемост и научна обосновка, която да предостави медицински обосновано предположение за ефекта от лечението при конкретното рядко заболяване. Предпочита се да са налични данни от клинични изпитвания, но при липса на такива данни при хора, е допустимо представянето на убедителни предклинични данни при подходящи животински модели. Само токсикологични данни при животни, които да описват безопасността на лекарството не са достатъчна и допустима научна обосновка (176).

Голяма стъпка напред е разработената система за съвместна работа и хармонизиране на изискванията, целяща да се редуцира дублирането на дейностите и по-бърз достъп на лекарствата до пазара, т.нар. клъстър за лекарства-сираци и редки болести. Тази инициатива дава възможност за паралелни научни съвети за спонсорите от страна на ЕМА и FDA, в случай на едновременно кандидатстване за статут и сходни времеви планове за разрешаване за употреба в двата региона.

По отношение на клиничните изпитвания, законодателната рамка в двата региона е изключително сближена и хармонизирана чрез придържане към насоките на ICH, а и поради факта, че по-рано въведеното законодателство в САЩ е послужило като основа за разработване на европейското.

Лекарствата-сираци трябва да покажат значими доказателства за клинична полза при адекватни, добре контролирани клинични изпитвания. Въпреки че при тези лекарства се прилагат редица облекчения по отношение на някои параметри, по никакъв начин не се прави компромис с данните за ефикасност и безопасност и като цяло подходът към оценката не се различава от този при конвенционалните терапии за широко разпространени заболявания. И ЕМА и FDA са разработили ръководства с насоки за дизайн на клинични изпитвания при малки популации.

Съгласно насоките на CHMP, няма по-различни методи приложими към проучванията в малки групи, спрямо тези които се отнасят към големи пациентски популации. Същевременно, съгласно тези насоки, при изпитванията в малки групи може да се прилагат специфични разновидности на дизайна, ако това ще подпомогне възпроизводимостта на данните и интерпретацията на резултатите. ЕМА набляга на това, че балансът между малко количество висококачествени данни (от малки рандомизирани клинични изпитвания) и голямо количество данни с не толкова високо качество (от големи неконтролирани серии със случаи) трябва да се оценява случай по случай. Заявленията за разрешение за употреба на лекарства-сираци, изпитвани при малки популации се оценяват по същите стандарти, както заявленията на всеки друг продукт, но все пак се отчитат лимитиращите фактори поради ниска степен на набиране на пациенти. Ако не е възможно провеждането на рандомизирани контролирани проучвания, регулаторите са отворени за дискусия относно прилагането на алтернативна методология и източници на доказателства, за да се подобри общият набор от доказателства.

FDA, от своя страна, признава предизвикателствата при дизайна на проучванията върху малки популации при редки болестии също дава насоки в подкрепа на спонсорите на такива лекарства, там където са предложени стратегии за дизайн, които са в подкрепа на ефикасността и безопасността в различните фази на разработването. През 2010 г. е публикувана работна версия на “Guidance for Industry – Adaptive Design Clinical Trials of Drugs and Biologics”, която дава насоки на спонсорите за разработване на адаптивен дизайн на клиничните изпитвания. Документът отчита вероятните и възможни рискове при този тип дизайн, но и дава насоки за промени, които могат да бъдат планирани при

проспективноизготвен протоко, включително включващи критерии, процедури по рандомизация, общ обем на извадката и крайни точки. Въпреки това, трябва да се подхожда с внимание при обобщаването и приложимостта на резултатите от изпитванията с адаптивен дизайн. Различни стратегии биха спомогнали за намаляване на хетерогенността, подобряване на характеристиката на заболяването и прогнозирания курс на лечение, като по този начин би могла да се оформи селекцията на пациентите преди рандомизацията, но като цяло, да не се намали статистическата валидност по отношение на изследваната популация. FDA допълнително окуражава ранната комуникация по отношение на съвети по оценката, научни или медицински въпроси, които биха могли да възникнат в хода на процеса. Добрата комуникация по време на клиничните стадии и оценката на протокола със съответните оценяващи отдели, увеличава шансовете за успешен резултат.

При програмите за ранен достъп на лекарства до пациентите (Expanded Access Programs – EAPs в САЩ и Compassionate Use Programs/Name Patient Programs – в ЕС) основната разлика се състои в това, че в ЕС процесът се регулира на национално ниво. Общата европейска законодателна рамка ги регламентира като такива, но държавите членки разписват в националното си законодателство детайлите. Приликите между ЕС и САЩ се състоят в изискването за рапортуване на данните за безопасност от тези програми и включването им в профила за безопасност на продуктите, тъй като те дават ценна и ранна информация за безопасността при популация, която се доближава максимално до реалните условия. Част от тези данни в последствие влизат в продуктовата информация (*Таблица 16*).

В ЕС, от 49 лекарства сираци, получили разрешение за употреба в периода 2005 – 2012 г., 7 (14%) включват в заявленията си данни от програми за милосърдна употреба. Предизвикателство в случая представлява възможността за докладване на нежелани лекарствени реакции, които са в резултат на неправилно прилагане/употреба на изследвания лекарствен продукт в условията на липса на клиничен протокол (Name Patient Programs). Това би могло да повлияе преценката на регулаторите в процеса на разрешаване на употреба и съответно решението за издаване на разрешение за употреба (336).

Таблица 16. Сравнение на регулаторните процедури, имащи за цел предоставяне на ускорено одобрение за лекарства за непосреднати медицински нужди в САЩ и ЕС

FDA	EMA
Fast Track статут - Гъвкав преглед, с цел ускоряване на процеса. - Повече срещи с FDA.	Няма еквивалент
Статут Breakthrough - Интензивни насоки по отношение на ефикасна програма за разработване на продукта. - Въвличане на старшия мениджърски състав на FDA в процедурата, с цел ускоряване на разработването.	Няма еквивалент
Регулаторен подход Accelerated Approval - Одобрение, основано на сурогатни или междинни крайни точки. Одобрението е под условие, като FDA изисква провеждането на допълнителни изпитвания след разрешаването за употреба, с цел потвърждение на клиничните ползи, за да бъде получено стандартно разрешение за употреба.	Разрешаване за употреба под условие Не се изисква пълния набор данни, не се прави уточнение за сурогатни крайни точки. Условието за разрешението е предоставяне на допълнителни данни. След потвърждение на релеванността на данните, разрешението преминава в постоянно.
Няма еквивалент	Одобрение при изключителни обстоятелства - Непълни данни. - Няма очакване, че пълен набор данни могат да бъдат представени.
Статут Priority Review - Съкратено време за преглед на заявлението от 10 на 6 месеца	Ускорена оценка - Съкратено време за преглед на заявлението от 210 на 150 дни

Друга съществена разлика в процеса на оценка се отнася до възприетите измерители на лекарствена ефикасност. Докато и FDA и EMA отчитат важноста на резултатите, докладвани от пациентите, EMA се фокусира върху глобалната оценка на докладваното от пациента качество на живот, а FDA се фокусира върху измерители, специфични за конкретните симптоми и изисква ранно планиране и сътрудничество с пациентски групи, за да се дефинират основните проблеми (187).

Системата от въведени стимулите – регулаторни и чисто финансови облекчения - са от огромно значение за мотивиране на фармацевтичните фирми при разработване на лекарства-сираци. Те са сходни между ЕС и САЩ, с някои разлики, обусловени от спецификите на региона и законодателната рамка (Таблица 17). Финансови стимули от типа на данъчен кредит за разработване напр. не са приложими в ЕС, поради различните данъчни законодателства в отделните държави-членки. За сметка на това, пазарния

ексклузивитет в ЕС е по-продължителен и се набляга на облекченията за малки и средни фирми (Таблицы 17и 18). Според анализ на Morel и Simoens за периода 2010 – 2012 г., повече от половината компании, кандидатствали за лекарства-сираци от предклинична фаза до фаза 3 са малки фирми (50,6%), а 13% са средни фирми (311).

Таблица 17. Сравнение на основните законодателни стимули при лекарствата-сираци в ЕС и САЩ

Стимули	ЕС	САЩ
Пазарен ексклузивитет	10 години + 2 в случай на педиатричен продукт	7 години
Разходи по клиничното разработване	—	Данъчен кредит (до 50% от разходите за клинично разработване)
Статут на лекарство сирак	Безплатно	Безплатно
Съдействие от регулаторните органи по време на процеса на клинично разработване	Безплатно съдействие по протокола	Безплатно съдействие от страна на OOPD (Office of orphan Products Development)
Заявление за разрешаване за употреба	40% намаление на таксата; бесплатно в случай на малки и средни компании и за педиатрични продукти	Понижена такса
Понижени такси за малки и средни компании	90% понижение на таксата за постоторизационни инспекции; безплатни инспекции преди РУ, постоторизационни дейности, включително годишни такси по време на първата година след разрешаване за употреба	—
Публични фондове	(възможни) стимули от ЕК (напр. Научни грантове)	Грантове и договор за разработване на лекарства-сираци
	(възможни) стимули от конкретните държави-членки за научна дейност, разработване и РУ	

Таблица 18. Политика на ЕМА за 2018 г., относно облекчение на таксите за лекарства сираци

Вид на процедурата	Понижение на таксата в %	
	Заявител, който не е малка фирма	Заявител малка фирма
Съвети по протокола (не-педиатрично заявление)	75%	100%
Съвети по протокола (педиатрично заявление)	100%	100%
Инспекция (преди РУ)	100%	100%
Заявление за РУ	10%	100%

Дейности след РУ, включително годишни такси за първата година след РУ	0%	100%
---	----	------

IV.I.3. Сравнителен анализ на разрешенията за употреба на лекарства-сираци в ЕС и САЩ за периода 2000 г. – 2018 г. вкл.

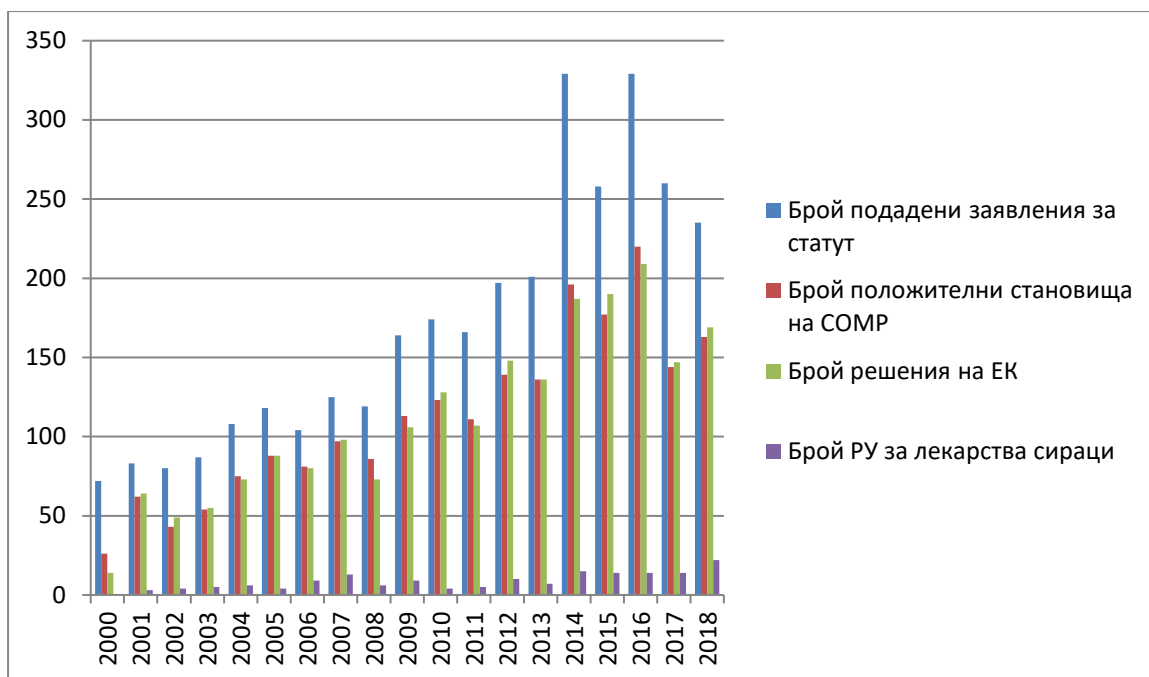
Избраният период за сравнение обхваща 18 години. Това е времето от внедряването на законодателството в областта на лекарствата-сираци и редките болести в ЕС през 2000 до 2018 г. включително. През 2018 от ЕК дава 22 нови разрешения за употреба за лекарства-сираци. Така общата бройка на разрешенията за употреба в ЕС на лекарства-сираци, от въвеждането на законодателството през 2000 г. е 164 (Таблица 19).

Таблица 19. Брой заявления за статут и разрешения за употреба за лекарства-сираци в ЕС по години

Година	Брой подадени заявления за статут	Брой положителни становища на COMP	Брой решения на ЕК	Брой РУ за лекарства-сираци
2000	72	26	14	0
2001	83	62	64	3
2002	80	43	49	4
2003	87	54	55	5
2004	108	75	73	6
2005	118	88	88	4
2006	104	81	80	9
2007	125	97	98	13
2008	119	86	73	6
2009	164	113	106	9
2010	175	123	128	4
2011	166	111	107	5
2012	197	139	148	10
2013	201	136	136	7
2014	329	196	187	15
2015	258	177	190	14
2016	329	220	209	14
2017	260	144	147	14
2018	235	163	169	22
ОБЩО ЗА ПЕРИОДА	3210	2134	2121	164

Забележка: 447 решения на ЕК са премахнати от регистъра по желание на спонсора (административни причини или прекратяване на програмата за разработване), а 41 са премахнати поради изтичане на периода на пазарен ексклузивитет.

Графично, данните са представени на фигура 4.



Фигура 4. Брой заявления, положителни становища на СМР за статут на лекарство-сирак, решения на ЕК и брой РУ за лекарства сираци в ЕС за периода 2000 – 2018 г.

Въпреки леко намаления брой подадени заявления и, съответно положителни становища и решения на ЕК в последните години на изследвания период, се наблюдава стабилна тенденция на увеличаване на броя лекарства-сираци, получили разрешения за употреба (Таблица 20).

Таблица 20. Брой заявления за статут и разрешения за употреба за лекарства сираци в САЩ по години (www.accessdata.fda.gov)

Година	Брой подадени заявления за статут	Брой одобрения на статут	Брой РУ за лекарства сираци
2000	-	65	14
2001	-	68	6
2002	-	50	14
2003	-	80	12
2004	-	110	14
2005	-	100	20
2006	-	131	24
2007	-	101	16
2008	-	142	17
2009	-	136	20
2010	-	164	15
2011	-	195	26

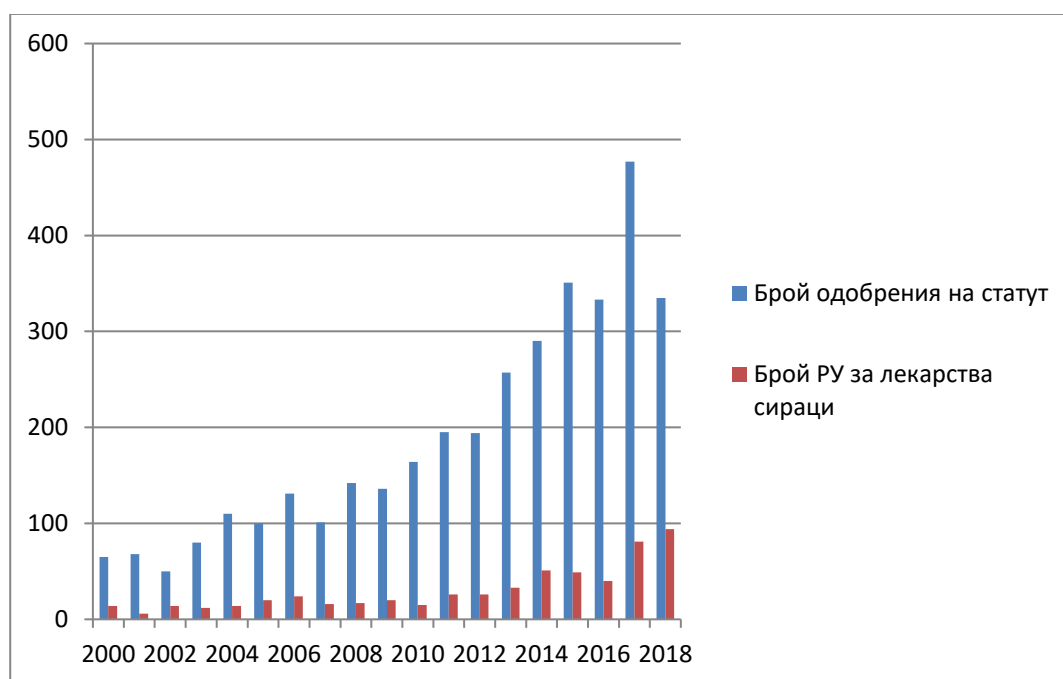
2012	-	194	26
2013	-	257	33
2014	-	290	51
2015	-	351	49
2016	551*	333	40
2017	715	477	81
2018	658	335	94
ОБЩО ЗА ПЕРИОДА	1924*	3579**	572

*Данните се събират и обобщават от FDA от април, 2016 и не са налични за предходни периоди.

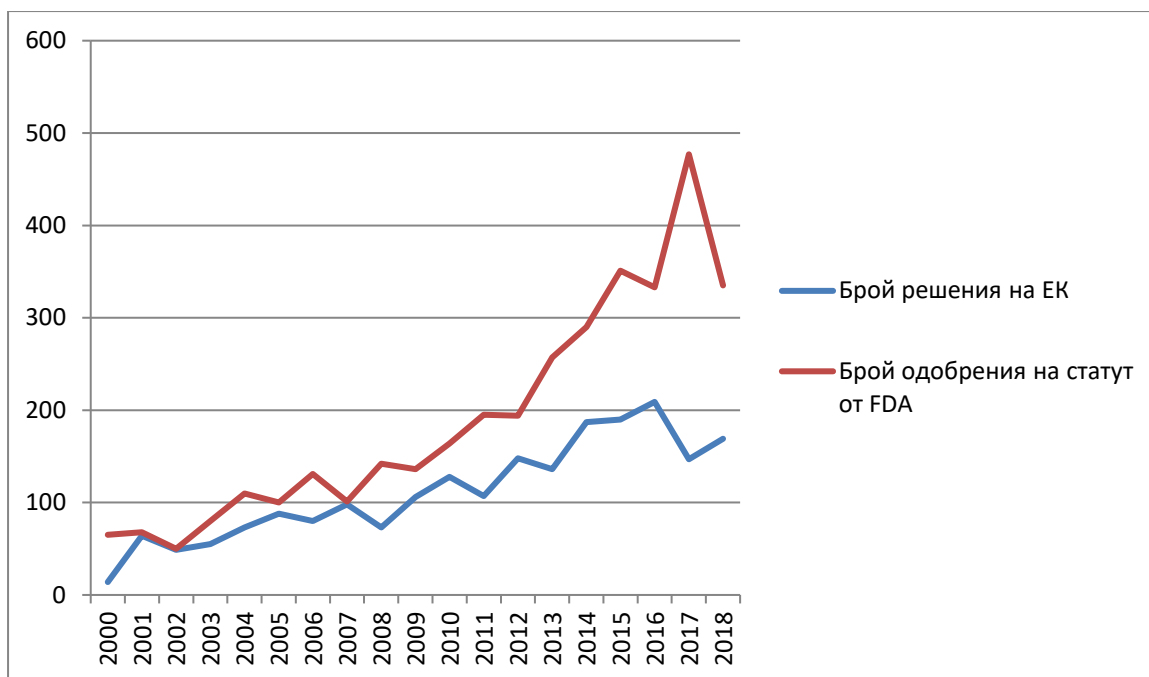
**Бройката не включва изтеглени заявления за статут.

Данните са представени графично на Фигура 5. Същата стабилна тенденция на нарастване на броя одобрения за статут и разрешения за употреба за лекарства сираци се наблюдава и в САЩ (Фигури 6 и 7).

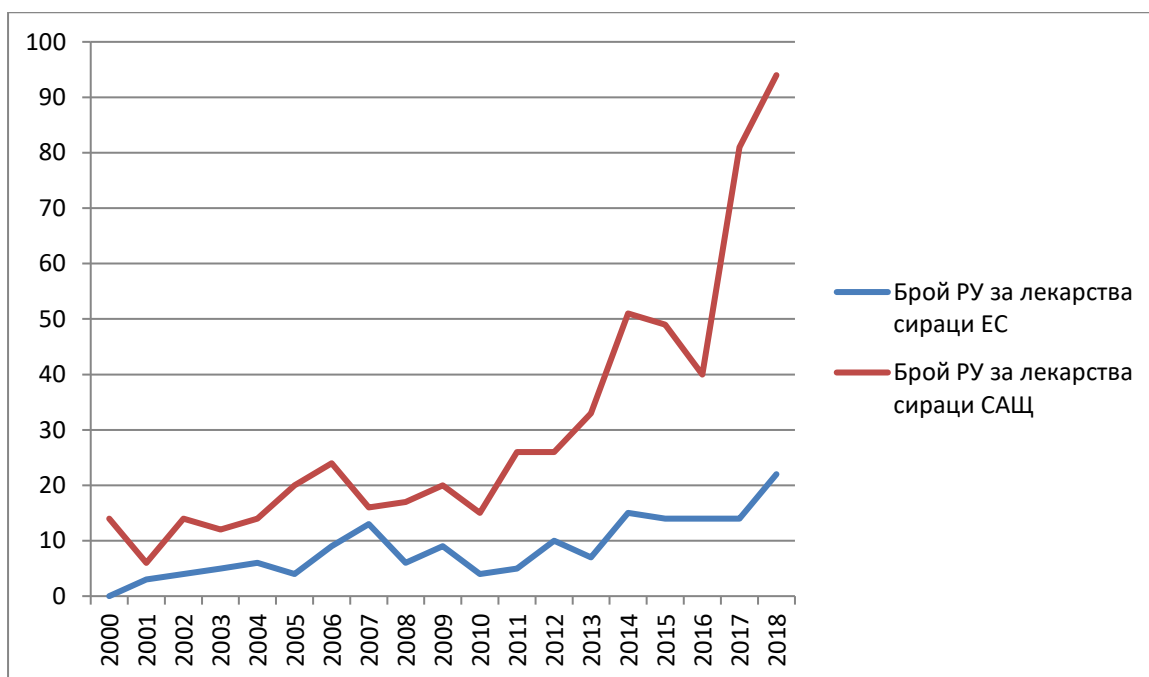
На Таблица 21 е представено и директно сравнение на броя решения за статут и разрешения за употреба на лекарства-сираци в ЕС и САЩ.



Фигура 5. Брой одобрения за статут на лекарство сирак и брой РУ за лекарства-сираци в САЩ за периода 2000 – 2018 г.



Фигура 6. Директно сравнение на брой одобрения за статут на лекарство-сирек ЕС/САЩ



Фигура 7. Директно сравнение на брой РУ за лекарства сираци ЕС/САЩ

Таблица 21. Брой решения за статут/РУ на лекарство сирак – директно сравнение между ЕС и САЩ за разглеждания период

Период 2000 – 2018 г.	ЕС	САЩ
Решения за присъждане на статут на лекарство сирак	2 121	3579
Брой РУ за лекарства сираци	164	572

Видно е, че САЩ продължават да имат водеща роля по отношение на общия брой решения за присъждане на статут на лекарство-сирак, както и на издадените разрешения за употреба. Средно аритметично за година САЩ водят с 188 решения за статут и 30 разрешения за употреба, в сравнение с 111.6 и съответно 8.6 за ЕС. Само през 2017 г. FDA одобрява 80 нови показания за лекарства-сираци и 57 само през първите 8 месеца на 2018 г., като това са най-високите бройки от влизането в сила на законодателството през 1983 г.

Възможните обяснения за повечето одобрения на статут и издадени разрешения на лекарства-сираци в САЩ биха могли да бъдат търсени в следните направления:

- По-рестриктивни изисквания в ЕС за получаване на статут на лекарство сирак - изискването на ЕМА за съществена полза спрямо наличните терапии към времето на даването на статут. Тъй като FDA не поддържа база данни с броя на заявленията, а тези данни са налични в ЕМА, не би могло да се направи директно сравнение на броя подадени заявления.
- Особености на въведените стимули. Пазарният ексклузивитет, гарантиран от ЕС е с 3 години по-дълъг и въпреки това, резултатите са в полза на САЩ. Звучи парадоксално, но е възможно този по-дълъг период на защита в комбинация с изискването за съществена полза да възпрепятства новите заявления при показания, където вече има одобрен един продукт. Финансовите стимули под формата на данъчни облекчения и възможности за допълнително финансиране в

САЩ са по-добри от предоставяната финансова подкрепа в отделните държави членки, тъй като тези мерки са обект на национална регулация в ЕС.

- 17 годишното законодателно предимство в САЩ води след себе си и по-голям опит при оценяването на лекарства сираци от една страна, но и в самия процес на разработване и подготовка на документацията от страна на фирмите заявители.

Стабилният ръст на разрешенията за употреба в областта показва, че фармацевтичният сектор активно се възползва от механизмите и преференциите, определени в законодателството, като все повече редки показания намират своето терапевтично решение. Фокусът на големите фармацевтичните компании все повече се измества към разработване или финансово участие в проекти за разработване на терапии за редки болести, като близо половината от новите лекарствени продукти, пуснати на пазара в САЩ през 2017 г. са лекарства-сирани.

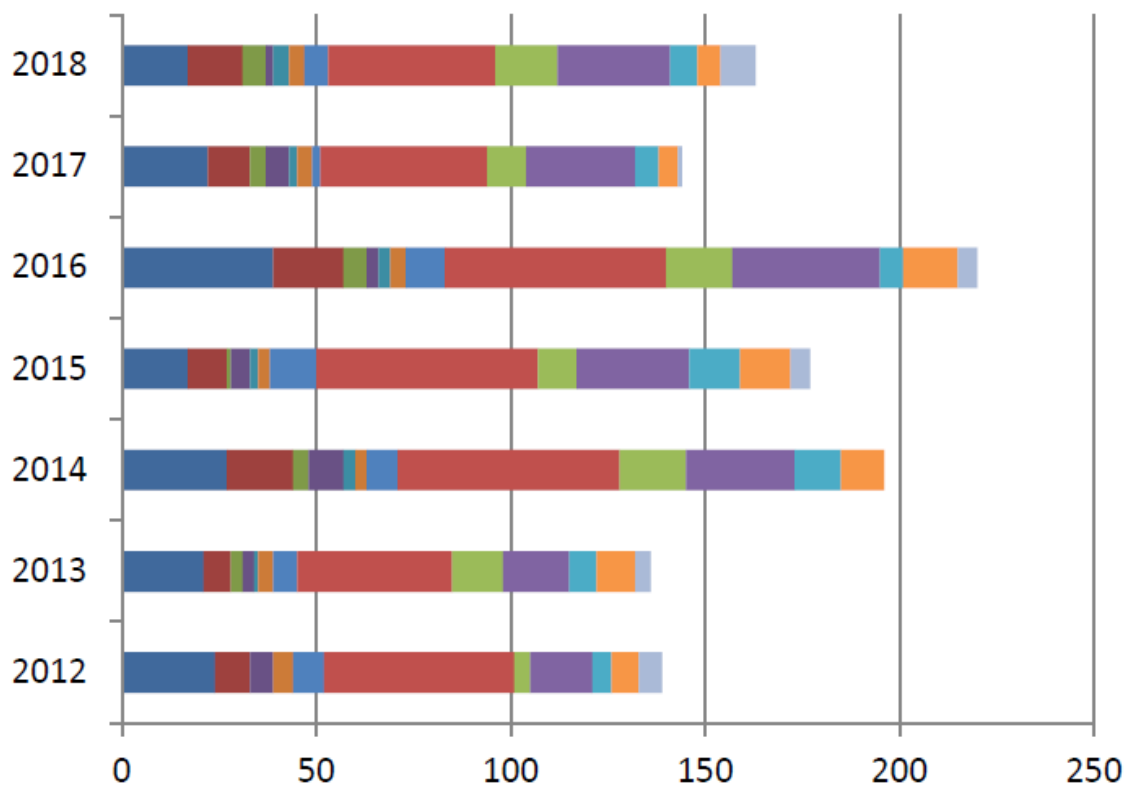
IV.1.4. Сравнителен анализ на терапевтичните групи в ЕС и САЩ за периода 2000 г. – 2018 г. вкл.

Освен очевидно повишения брой разрешения за употреба за лекарства-сирани в последните години, за целта на анализа е важно да се посочат и терапевтичните групи, в които попадат тези разрешения за употреба. Следва да се отбележи значителният превес на антинеопластичните лекарствени продукти за редки видове рак, като тази тенденция се запазва стабилна и непроменена в рамките на периода. Това се дължи на сериозното развитие в областта на генетичните тестове в последното десетилетие, което дава възможност за прецизно типизиране на туморите и молекулните механизми на генетичните заболявания.

Като цяло, напредъкът в геномното секвениране и развитието в разбиранията за молекулните механизми на генетичните заболявания могат да бъдат посочени като основен двигател на разработването на терапии за много редки заболявания, не само в областта на онкологията. На следващо място по честота попадат метаболитните нарушения, имунологичните, следвани от сърдечно-съдовите, неврологичните и инфекциозните заболявания (*Фигура 8*). Фармакогеномиката води до промяна в

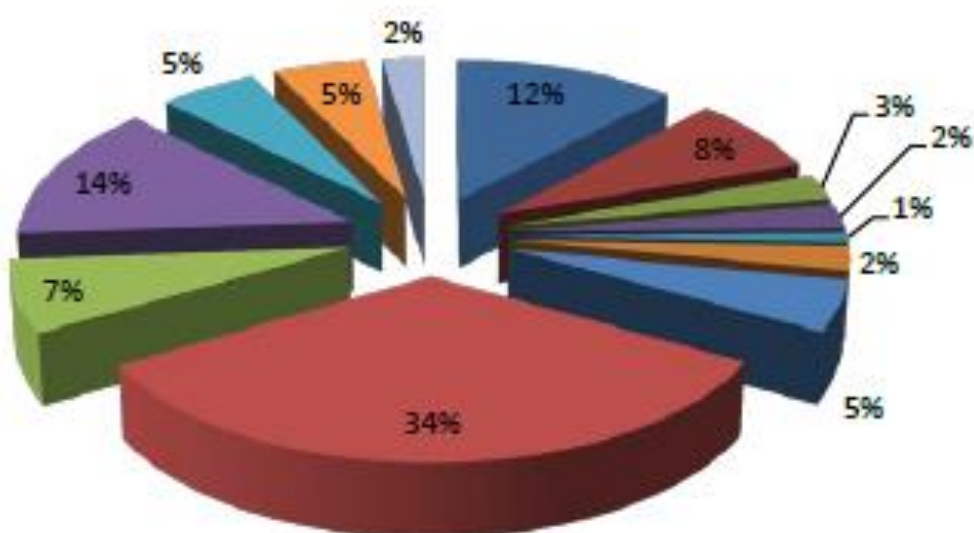
парадигмата на грижата за пациента. Неизбежно въздействие ще има свиването на традиционната пациентска популация поради прецизното типизиране. Този подход в крайна сметка може да доведе до сценарий, при който по-голямата част от блокбъстърите са подходящи само за малка група пациенти, чийто брой попада в определението за редки заболявания. Подобно развитие може да доведе до предефиниране на честотите, залегнали в законодателството и на самото определение за рядко заболяване (384).

Интересен е фактът, че това разпределение в общи линии остава непроменено в дългосрочен план. На следващата фигура (Фигура 9) е представена извадка от периода 2002-2012 г., с анализ на честотата на разпределение по терапевтични групи, включваща 605 разрешения за статут на лекарство-сирак.



Фигура 8. Разпределение на положителните становища на COMP по терапевтични групи за периода 2012 – 2018 г. (221)

- Стомашно-чревен тракт и метаболизъм
- Кръв и кръвотворни органи
- Сърдечно-съдова система
- Имунология/Дерматология
- Генито-уринарни
- Хормонални продукти за системно приложение
- Антибиотици и противопаразитни продукти
- Антинеопластични продукти



Фигура 9. Разпределение на становищата за статут на лекарство-сирак по терапевтични групи за целия период 2000 – 2018 г. (Общ брой включени становища 2134)

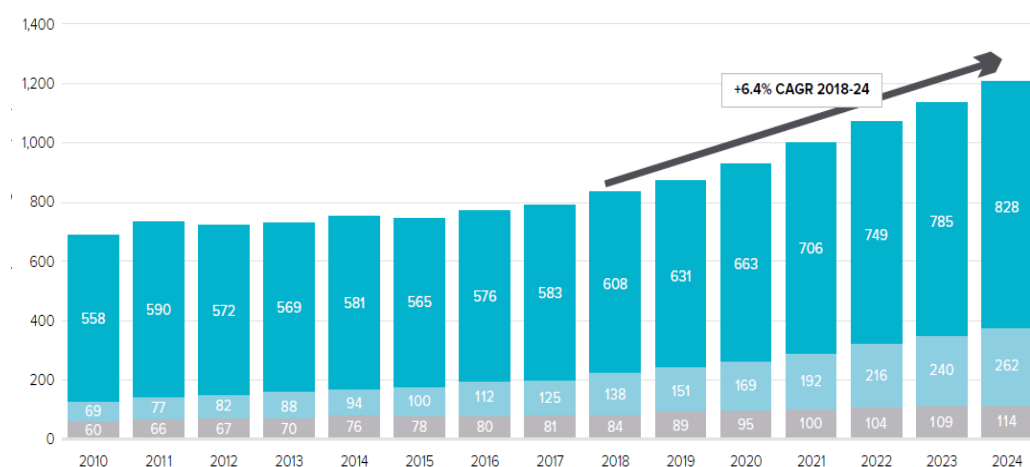
- | | | |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| ■ A - alimentary tract & metabolism | ■ B - blood & blood forming organs | ■ C - cardiovascular system |
| ■ D - dermatology | ■ G - genito urinary tract | ■ H - systemic hormonal preparations |
| ■ J & P - antiinfectives & antiparasitic | ■ L - antineoplastic agents | ■ L - immunomodulating agents |
| ■ M & N - musculoskeletal & nervous system | ■ R - respiratory system | ■ S - sensory organs |
| ■ V - various | | |

Преглеждайки данните за разпределението на разрешенията за статут и съответно на разрешенията за употреба по терапевтични групи в 2 по-кратки времеви интервала, а именно 2002-2012 г. & 2002-2015 г., се установява, че общите тенденции се запазват през годините, като разпределението на терапевтичните групи при разрешенията за статут

съвпада или минимално се разминава с това при разрешенията за употреба. Най-голям дял, както в по-кратки периоди, така и за целия 19 годишен период има област онкология (неоплазми и хематология). Стабилна втора позиция се заема от метаболитни нарушения, следвани от други, респираторни, неврологични и т.н. (161)

Прогнозните данни сочат, че до 2024 г. тази тенденция ще се запази и терапевтичната област “онкология” ще бъде водеща в сферата на редките болести, като дялът ѝ се очаква да достигне 20% от общия пазар в размер на 1.2 трилиона щатски долара (Фигура 10). А дялът на лекарствата-сираци се очаква да се удвои като сума спрямо 2018 г. (136).

Тенденциите в САЩ повтарят в много голяма степен разпределението по терапевтични групи в ЕС с изключително сходно процентно разпределение. Онкологичните индикации продължават да са водещи, като все по-голям ръст в последните 10 години придобива област хематология, следвана от метаболитните нарушения, инфекциозни заболявания, неврологични състояния и ревматология и автоимунни заболявания.

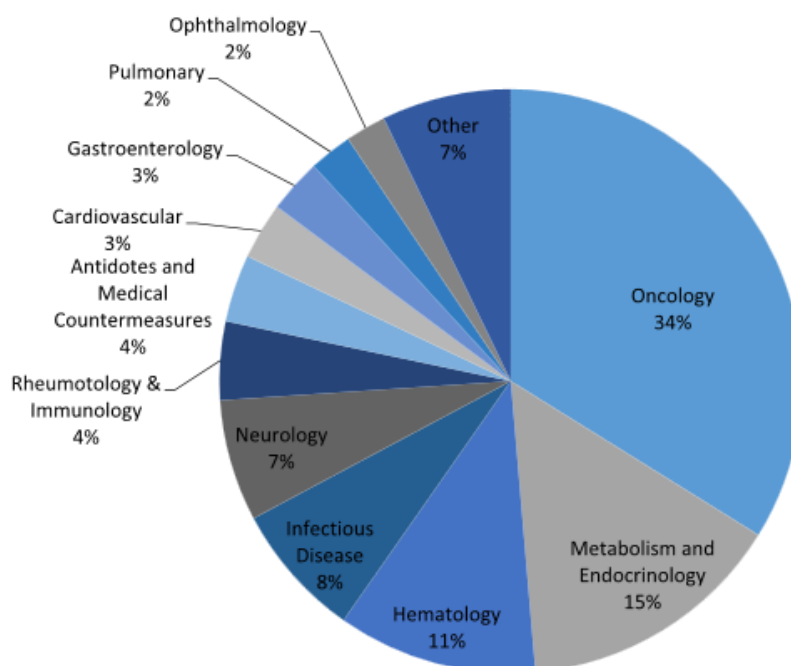


- Лекарства по рецепта с изключение на генерични и лекарства-сираци
- Лекарства-сираци
- Генерични лекарства

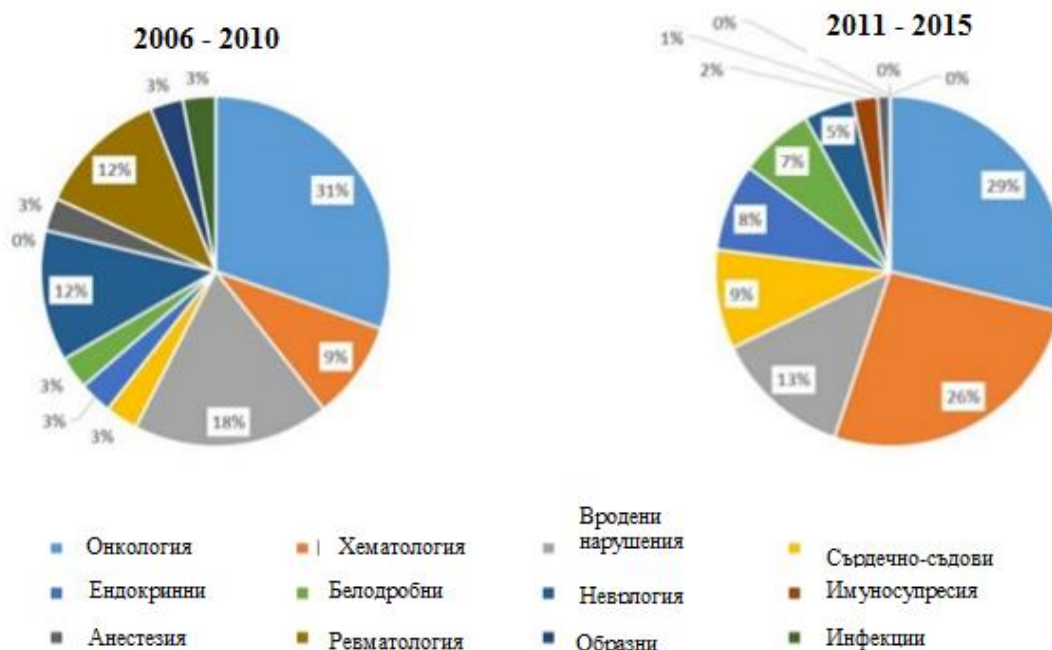
Фигура 10. Прогнозни продажби в световен мащаб на лекарства по лекарско предписание за периода (2010-2024)

На следващата фигура (Фигура 11) е разгледано разпределението по терапевтични групи за период 1993 – 2017 г. Тенденцията продължава да е устойчива и

показва идентичност на разпределението между ЕС и САЩ по отношение на първите по дял терапевтични групи. Разбивката на данните от докладите на FDA за периода 2006-2010 г. и 2011-2015 г., представено на *Фигура 12* потвърждава тези данни.



Фигура 11. Разпределение по терапевтични групи на РУ на FDA за лекарства-сираци за периода 1993 – 2017 г. (<https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-018-0930-3>)



Фигура 12. Разпределение на РУ за лекарства сираци по терапевтични групи в САЩ за периода 2006 – 2010 г. & 2011 – 2015 г. (57)

IV.1.5. Общ преглед на достъпа до пазара на лекарства-сираци след разрешаване за употреба – тенденции в САЩ и ЕС

Разрешаването за употреба е изключително важна, но само първа стъпка за достигане на лекарствата-сираци до пациентите. За да получат достъп пациентите, в конвенционалния случай лекарството-сирак трябва да премине през процесите на ценообразуване и реимбурсация, които също имат своите административни изисквания и срокове.

В това отношение САЩ е облагодетелствана с по-бърз достъп. Системата на здравеопазване в САЩ е уникална сред напредналите индустриализирани страни. САЩ няма унифицирана здравна система, няма универсално здравно обслужване и едва наскоро влиза в сила законодателство, задължаващо задължително включване в системата на здравните грижи за почти всички граждани. За разлика от класическите модели, въведени и познати в Европа, здравната система на САЩ може най-добре да се опише като хибридна система. През 2014 г. 48 % от разходите за здравеопазване в САЩ идват от частни фондове, като 28 % идват от домакинства, а 20 % - от частен бизнес. Федералното правителство представлява 28 % от разходите, а държавните и местните правителства - 17 %. Повечето здравни грижи, дори и публично финансирани, се предоставят от частен сектор. Няма единна национална система за здравно осигуряване. Съединените щати разчитат преди всичко на работодателите доброволно да осигуряват здравноосигурително покритие на своите служители и лица на издръжка; правителствените програми са ограничени до възрастните хора, инвалидите и гражданите с ниски доходи. Всички тези частни и публични здравноосигурителни програми се различават по отношение на покритите обезщетения, източниците на финансиране и плащанията на доставчиците на медицински грижи. Всяка една от тях има свои специфични методи и условия на договаряне с фармацевтичните компании (102).

Достъпът на пациентите до терапия се определя до голяма степен от индивидуалните им планове и покрития на здравна застраховка. В ЕС ситуацията е далеч по-сложна, тъй като няма единно законодателство в областта на ценообразуването и реимбурсиране, а само общи насоки. Тъй като ЕС е съюз от държави с различна степен на икономическо развитие, финансови възможности и политическо устройство, регулирането на цените и реимбурсирането е обект на националното законодателство на държавите-членки.

Дефинират се 2 понятия при разглеждането на т.нар. достъп до пазара – наличност и достъпност.

Под “наличност” се разбира възможността лекарството-сирак да бъде предписано в рамките на националната здравна система и отпуснато от аптека или в болнично заведение (дори ако все още не се реимбурсира от съответната национална система), или да бъде приложено в хода на схемите за ранен достъп (състрадателна употреба, *patient* програма). Тази наличност се гарантира от законодателната рамка в конкретна държава, която дава възможност лекарството да се разпространява на нейна територия и да достига до пациентите.

Под “достъпност” се разбира пълното или частично реимбурсиране на лекарството-сирак от публичните здравни фондове. В този случай достъпността за всички нуждаещи се пациенти се гарантира от наличието на разрешение за употреба, а реимбурсирането се осъществява чрез включване в позитивни списъци или рутинно финансиране, а не въз основата на преценка случай по случай.

От 5-те водещи икономики на Европа, най бързо достъпни са лекарствата-сираци в Германия и Франция, докато в Обединеното кралство, Испания и Италия се налагат допълнителни реимбурсни изисквания и рестрикции. Данните за Обединеното кралство сочат, че по-малко от 50% от лекарствата-сираци се финансират от националната здравна система, като една трета от тях се препоръчва за финансиране от NICE.

В Германия лекарствата, получили разрешение за употреба, получават и реимбурсиране. От 2011 г. са въведени оценка и договаряне между фармацевтичните фирми и здравните фондове. В другите страни от най-развитите 5 пазара, като среден срок от получаване на разрешение за употреба до положително реимбурсно становище в Италия и Франция могат да се посочат съответно 18.6 и 19.5 месеца.

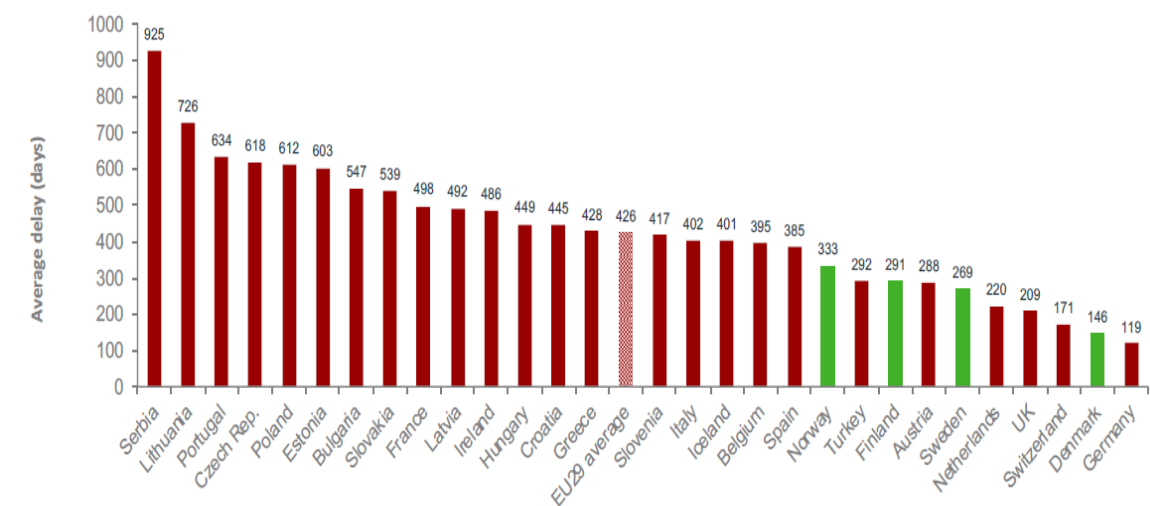
Анализ на времето, необходимо от разрешаването за употреба до решението за реимбурсиране на лекарствата-сираци с онкологични и неонкологични показания, показва тенденция за по-дълъг период при неонкологичните лекарства-сираци в сравнение с онкологичните при някои различни институции, отговорни за оценка на здравните технологии. За сравнение могат да се посочат Scottish Medicine Consortium (SMC) (26 спрямо 19 месеца), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Австралия (PBAC) (23 спрямо 16 месеца). Само в случая на National Institute for Health and Care Excellence (NICE), периодът за оценка на лекарствата с не-онкологични показания е по-кратък от тези с онкологични (36 спрямо 24 месеца).

В тази връзка може да се направи извод, че въвеждането на специфично законодателство в областта на разрешаването за употреба на лекарства-сираци и гарантирането на равен достъп на пациентите до тях е изпълнило ролята си, но не в пълна степен в различните държави, поради националните особености на системите за ценообразуване и реимбурсиране (445).

На следващата *фигура 13* е показано средното време между разрешаване за употреба и достъп на пациентите – броят дни от датата на разрешаване за употреба до датата на приключване на административните процеси по включване в реимбурсация. В анализа са включени средно 29 европейски държави (без Македония). В повечето страни достъпът на пациенти се равнява на предоставяне на достъп до списъка за възстановяване, с изключение на болнични продукти в Дания, Финландия, Норвегия и Швеция, където някои лекарствени продукти не са обхванати от общите схема за възстановяване и така това по-кратко забавяне изкуствено намалява средната и средната.

Във Франция някои иновативни продукти без конкуренти могат да бъдат предоставени преди разрешаване на пазара по системата за временни разрешения (Authorisation temporaire d'utilisation - ATU). Тъй като те не се вземат предвид в анализът, средната стойност за Франция е по-висока отколкото в действителност.

Решение на това удължаване на общоевропейско ниво се търси чрез въведените през 2017 г. общи консултации на ЕМА и EUnetHTA. Това има за цел да позволи на фармацевтичните фирми да получат обратна връзка от органите за оценка на здравните технологии (НТА) относно техните планове за генериране на доказателства, за да подкрепят вземането на решения за разрешение за употреба и реимбурсиране на нови лекарства едновременно. Тези консултации могат да се провеждат преди или след пускането на продукта на пазара. Целта е да се помогне за генериране на оптимални и стабилни доказателства, които да задоволят нуждите както на регулаторните органи, така и на НТА агенциите. Ефективната комуникация между фармацевтичния бизнес, регулаторите и НТА агенциите подпомага набирането на данни в подкрепа на вземането на ефективни реимбурсни решения. Този процес подпомага ускоряване на достъпа на пациентите до жизненоважни лекарства и допринася за цялостния процес на подобряване на общественото здраве.



Фигура 13. Средно време между разрешаване за употреба и достъп на пациентите – броят дни от датата на разрешаване за употреба до датата на приключване на административните процеси по включване в реимбурсация (124)

IV.1.6. SWOT анализ на регулаторните практики и някои общи положения по процеса на реимбурсиране и достъп до пациента

Стратегическото планиране е важен елемент на организационното управление, който служи за:

- анализ на перспективите за развитие на дадена организация, на рисковете и опасностите, които я заплашват и са препятствия за реализация на целите пред нея;
- определяне на целите и избор на стратегии за постигането им;
- избор на необходимите действия за постигане на целите;
- координиране на действията в рамките на организационното поведение на организацията;
- управление и контрол на организационните ресурси;
- оценка на развитието и напредъка за постигане на целите.

SWOT анализ е класически метод за стратегическо планиране, а в същевременно и абривиатура, зад която стоят следните думи:

- S (Strengths) – **Силни страни;**
- W (Weaknesses) – **Слаби страни;**
- O (Opportunities) – **Възможности;**

- Т (Threats) – **Заплахи.**

SWOT анализът е инструмент за оценка на различни политически, икономически и бизнес ситуации и вземане на информирани решения. Той дава необходимата рамка за преглед на управленската и организационната стратегия и насоките за развитие на организации, политики, структури, проекти и др.

Анализът на вътрешно-организационните фактори включва оценка на силните и слабите страни на организацията. *Силните страни* са специфичните характеристики, които формират нейната идентичност, дават ѝ конкурентни предимства, носят ѝ самочувствие и благоприятен имидж и са базата, на която тя трябва да стъпи при успешното осъществяване на дейността и целите си. *Слабите страни* са негативни вътрешни особености и дефицити, които затрудняват дейността на организацията, поставят я неконкурентна позиция или понякога ѝ носят неблагоприятен имидж.

Факторите на външната среда могат да създават възможности, а могат да представляват заплахи за успешната дейност на организацията. *Възможност* е всяка благоприятна тенденция във външната среда, която способства или създава условия за реализиране на целите на организацията. Разнообразните възможности, произхождащи от външната среда могат да бъдат оценени и подредени според тяхната тежест и вероятност за успех. *Заплаха* е всяка неблагоприятна тенденция или събитие във външната среда, която води до нарушаване на позициите на организацията поради липса на подходящ организационен „отговор” на предизвикателствата. *Заплахите* се оценяват и класифицират според степента на вреда или неблагоприятно въздействие, което могат да окажат.

Регулацията на лекарствените продукти включва наличието на конкурентни цели свързани с осигуряването на безопасност и ефикасност при същевременно бърз процес на разработване на иновативни терапии, своевременно приключване на фазата на клинично проучване и регистрация. САЩ и ЕС подхождат по различен начин в рамките

на този процес. Докато в САЩ винаги са прилагали централизиран подход чрез една единствена агенция - FDA, то Европейската Комисия синхронизира регулациите на 27 (а доскоро - 28) различни държави, които са обединени със създаването на Европейския съюз. В исторически план FDA е създадена като агенция за защита на потребителите, докато необходимостта от регулативната функция на Европейската Комисия е отговор на потребността за хармонизация на междудържавни търговски интереси при запазване на националната „автономност.“ Поради това докато FDA се възползва от предимствата на централизацията и единните правила, то ЕС регулира лекарствените продукти чрез мрежа от централизирани и децентрализирани агенции съществуващи в държавите-членки. Предвид различния подход в регулаторната практика са изучени приликите и разликите в регулаторните практики в ЕС и САЩ като са оценени съществуващите в тях плюсове, минуси и предизвикателства чрез използването на SWOT-техниката (Таблица 22).

Таблица 22. SWOT анализ на регулаторните практики и някои общи положения по процеса на реимбурсиране и достъп до пациента

Силни страни	
САЩ	ЕС
<ul style="list-style-type: none"> • По-рано имплементирано законодателство в областта • По-голям опит при регулаторната оценка на лекарства сираци • По-голям опит на бизнеса при разработване и кандидатстване за статут и РУ на лекарства-сирани • Единна регулаторна и реимбурсна система, която осигурява по-бърз достъп на пациентите до терапията • Разработена гъвкава система от регулаторни механизми за скъсяване на срока за получаване на РУ • Създаване на привлекателна бизнес среда с полза за пациентите • Оптимизирани разходи за разработване чрез ползване на данъчни облекчения 	<ul style="list-style-type: none"> • Активна политика за приоритетно развитие и сътрудничество в областта, на ниво на ЕС • Гарантиране на по-дълъг пазарен ексклузивитет • Разработена гъвкава система от регулаторни механизми за скъсяване на срока за получаване на РУ • Детайлно поетапно регламентиран процес за получаване на статут и консултации на ниво ЕМА • Финансови облекчения от регулаторни такси за малки и средни фирми
Слаби страни	
САЩ	ЕС

<ul style="list-style-type: none"> • По-кратък период на пазарен ексклузивитет • Достъпът на пациентите в не малка степен зависи от индивидуалните застрахователни планове • По-високи цени на лекарствените продукти 	<ul style="list-style-type: none"> • По-високи разходи за пост-регистрационни програми за безопасност • Липса на централизирани финансови стимули и данъчни облекчения при разработването • По-продължителен процес на ценообразуване и реимбурсиране • По-бавен достъп до пациентите поради национални ограничения в страните членки
Възможности	
САЩ	ЕС
<ul style="list-style-type: none"> • Допълнително сближаване на изискванията по отношение на клиничните данни • Хармонизиране на критерии и терминология • Задълбочаване и улесняване на създадения единен хармонизиран процес за оценка на едновременно подадени заявления за статут между FDA и EMA 	<ul style="list-style-type: none"> • Допълнително сближаване на изискванията по отношение на клиничните данни • Хармонизиране на критерии и терминология • Задълбочаване и улесняване на създадения единен хармонизиран процес за оценка на едновременно подадени заявления за статут между FDA и EMA • Задълбочаване на общите консултации на EMA и EUnetHTA и приемането на HTA оценката от страните членки
Заплахи	
САЩ	ЕС
<ul style="list-style-type: none"> • Непълни данни за безопасност поради малкия брой пациенти, които биха могли да представляват заплахата в дългосрочен план • Несигурност по отношение на клиничните данни 	<ul style="list-style-type: none"> • Непълни данни за безопасност поради малкия брой пациенти, които биха могли да представляват заплахата в дългосрочен план • Несигурност по отношение на клиничните данни

IV.2. Проучване на нормативните изисквания за лечение с лекарства-сираци в България

Всички лекарствени продукти със статут на лекарства-сираци, които са пуснати на българския пазар са получили разрешение за употреба по централизирана процедура, разгледана в т. II.6.3 от настоящия дисертационен труд.

Основното законодателство, регламентиращо лечението на редки болести в България е представено в *Таблица 23*.

Таблица 23. Законодателство за редки болести в България от 2004 г. досега

Нормативен документ	Обхват и касателство с редките болести и лекарствата-сираци
Закон за здравето (4)	Урежда обществените отношения, свързани с опазването на здравето на гражданите. Регламентира генетичния скрининг за редки болести.
ЗЛПХМ (6)	Разрешаване употребата, производството, клинични изпитвания; търговията на едро и на дребно с лекарствени продукти. Паралелен внос на лекарствени продукти. Реклама на лекарствата продукти. Проследяване безопасността на пуснатите на пазара лекарствени продукти. Ценообразуването и изготвяне на позитивен лекарствен списък. Проследяване на ефекта от терапията с лекарствени продукти. Дава определение за рядко заболяване и лекарство-сирак. Процедура за разрешаване за лекарства-сираци. Дава правното основание за програмите за състрадателна употреба на лекарствата (разгледана в раздел IV.6.).
Наредба 38 от 16 Ноември 2004 г. 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. Отменена през 2020 г. (24)	Регламентира заболяванията, включително редките болести, за които се заплащане домашното лечение. За да бъде заплатено лечението по Наредба 10/2009 г. е необходимо първо съответното заболяване да бъде включено в Наредба 38 от 16 Ноември 2004 г.
Наредба 22/2005 г. (отменена 2009 г.) (26)	Определя критериите, условията и редът за определяне на лекарствен продукт като продукт, предназначен за диагностика, профилактика или лечение на редки заболявания. Регламентира условията и редът за разрешаване за употреба на лекарствен продукт.
Наредба 34 от 25 Ноември 2005г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечението на български граждани, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване (23)	Определя реда на предписване и отпускане на част от лекарствените продукти, които се използват за лечение на редки болести. Преди 2011 г. това бяха повечето лекарства за лечение на редки болести.
Наредба 10 от 24 Март 2009г. за условията и реда за заплащане на ЛП по чл.262, ал.4, т.1 от ЗЛПХМ, на медицинските изделия и на диетичните храни за медицински цели (19)	Урежда заплащането на домашното лечение с лекарствени продукти. Разгледани са правилата за подаване на заявление за включване на ЛП в позитивния лекарствен списък на България. (обн., ДВ, бр. 24 от 31.03.2009). През 2013 г. се създава Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, който взема решение за включването на даден лекарствен продукт в ПЛС.
Национална програма за редките болести в България 2009-2013 г.(28)	Изграждането на регистри за отделните редки заболявания, на референтни центрове и акцентиран върху профилактичните мероприятия. Тясно сътрудничество между медицинските специалисти и пациентските организации не само на местно, но и на международно ниво.
Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти от 2013 г. (27)	Наредбата урежда условията и правилата за регулиране на цените на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, включвани в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащани с публични средства; условията и правилата за регулиране на пределните цени на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, които не са включени в ПЛС, при продажбата им на дребно и условията, правилата и критериите за включване, промени и/или изключване на лекарствени продукти от ПЛС. Също така урежда условията, правилата и критериите за поддържане на реимбурсния статус на лекарствените продукти, включени в ПЛС, както и редът за постъпване на договорите за предоставяне на отстъпки за лекарствените продукти по чл. 45, ал. 10, 13 и 21 от Закона за здравното осигуряване (ЗЗО) и на споразуменията по чл. 262, ал. 12 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), преразглеждането на реимбурсния статус на лекарствените продукти, условията и редът за оценка на здравните

	технологии, както и условията, редът и критериите, по които се определят лекарствените продукти, за които се проследява ефектът от терапията, срокът и лечебните заведения, в които се извършва.
Наредба 16/2014 (22)	Наредбата определя условията и редът за регистриране на редките заболявания; редът за създаване, обозначение и функциониране на експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания и условията и критериите за участие на лечебните заведения в европейски референтни мрежи.
Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии (25)	Урежда условията и редът за извършване на оценка на здравни технологии (ОЗТ). По-късно тази наредба е отменена и ОЗТ преминава в НСЦРЛП.

Законът за здравето (4), (Раздел IV), поставя въпроса за генетичното здраве и генетичните изследвания (около 80% от редките болести са генетични). Предвижда се провеждане на пренатална диагностика, профилактика и лечение на генетични заболявания, изяснява се процедурата по взимане на генетичен материал за изследване, определят се упълномощените лица и лаборатории, както и изграждането и поддържането на генетичен регистър. В Раздел II касаещ репродуктивното здраве, като здравна дейност се посочват пренаталната диагностика и профилактика, във връзка с което се създава самостоятелна наредба.

В Закона за лекарствени продукти в хуманната медицина (6), който урежда въпросите, свързани с всички дейности с лекарствени продукти, се прави препратка към европейското законодателство, а именно Регламент 141/2000 за изясняване на въпроса с обозначаване на лекарствата за лечение на редки заболявания. Посочва се и Регламент 726/2004 като нормативен документ, изясняващ процедурата по получаване на разрешение за употреба на лекарствените продукти за лечение на редки заболявания по централизираната процедура. Законът дава определение за рядко заболяване и за лекарствен продукт, предназначен за лечение на рядко заболяване, които съответстват на посочените в европейското законодателство.

В България първата наредба, която поставя законодателни рамки за лекарствата за лечение на редки заболявания – тяхното обозначаване като такива на национално ниво

и получаването на разрешение за употребата им – е Наредба №22 от 18 Юли 2005 г. за условията и реда за разрешаване за употреба на лекарствени продукти, предназначени за лечение на редки заболявания (26). Специална комисия в ИАЛ взема решение за обозначаването на лекарствените продукти като лекарства-сираци след оценката им по критерии, описани в наредбата. Наредбата от 2005 г. се доближава в голяма степен до изискванията на ЕС в сферата на разрешаването на лекарствата-сирация за употреба. По подобие на Регламент 141/2000 на ЕП и Съвета, и в Наредба №22 е посочена възможността възложителя да получи съдействие, оказване на експертна помощ и съвети преди подаване на заявления за получаване на разрешение за употреба. С приемането на страната ни като пълноправен член на ЕС, българското законодателство се хармонизира с европейското, което доведе до обнародването на нов закон за лекарствата през 2007 г. и отмяна на подзаконовите нормативни актове действащи на основание на стария закон. През **2009** г. тази наредба се отменя.

Очаква се от всяка една държава-членка да разработи национална програма за редките болести, като на европейско ниво, Европейският проект за разработване на национални програми за редки болести (EUROPLAN) предоставя насоки и препоръки към държавите за изготвянето им. Според EUROPLAN „национална програма или стратегия може да се определи като набор от интегрирани и всеобхватни здравни и социални политики по отношение на редките заболявания (с предварителен анализ на нуждите и ресурсите), разработен и приложен на национално ниво и характеризиращ се с определени цели, които трябва да бъдат постигнати в рамките на определен период от време.“ (194)

Според Националната програма за редки болести (**2009 г.-2013 г.**), единствена към този момент (няма ново издание на програмата вече около 10 години), хората с редки болести в България са около 400 000 – 450 000 (28). Те могат да се обърнат към 6

центъра на територията на страната, които предлагат диагностика и лечение на редките болести. Създадената в България Национална програма за редките болести 2009-2013г. (генетични, вродени малформации и ненаследствени заболявания) е приета на 27 ноември 2009 г. и е една от първите програми в областта в рамките на Европейския съюз. След Франция, която има реализирани две последователни програми – от 2005 до 2008 г. и от 2011 до 2014 г., след Гърция, чиято програма обхваща периода 2008-2011г., Португалия с план от 2008 г., Испания – от 2009 г., България се явява следващата страна в Общността последвала препоръките от страна на ЕС за създаване на Национални програми за редките болести. На *Таблица 24* е представена основната структура на Националната програма за редки болести 2009-2013 в България (235).

Таблица 24. Структура на Националната програма за редки болести 2009-2013 г. в България

Раздел	Обхват
Въведение	Определение за рядка болест, етиология, епидемиология, профилактика, диагностика, неонатален скрининг, лекарства сираци, политики в ЕС
Цел	Осигуряване на профилактика, диагностика, оптимално лечение и рехабилитация на пациенти с РБ в България
Приоритети	<ol style="list-style-type: none"> 1. Изграждане на епидемиологични регистри 2. Разширяване на скрининговите програми 3. Подобряване на диагностиката и профилактиката 4. Интегриран подход при профилактиката, диагностиката, лечението и социалната интеграция на пациентите 5. Повишаване на квалификацията на лекарите в областта 6. Създаване на референтен център 7. Национална кампания сред населението 8. Сътрудничество с пациентските организации 9. Колаборация с ЕС
Целеви групи	Населението на страната със съответните рискови групи, медицински специалисти, неправителствени организации
Основни дейности	Създаване на Национален Консултативен съвет, експертни групи, Национална мрежа от информационно-референтни центрове, Национален регистър, подобрена диагностика и профилактика и други, произхождащи от приоритетите
Задачи	Произтичат от основните дейности на програмата
Изпълнители	Университетски болници, родилни и неонатални отделения, генетични лаборатории, МЗ, НЗОК, МОН, МТСП, НПО, национални консултанти, медицински научни дружества, ОПЛ и специалисти
Очаквани резултати	Подобряване на профилактиката, диагностиката, лечението и рехабилитацията
Управление и координиране	От Националния Консултативен съвет към МЗ
Срок	Различните дейности имат различен срок – от началото на програмата през 2009 г. до края ѝ през 2013 г.
Финансов разчет	

До 01.03.2011 г. заплащането на лекарства за редки заболявания, трансплантирани пациенти и за поддържаща хормонална терапия на болни от злокачествени заболявания до се извършва съгласно Наредба 34 от 25 ноември 2005г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечението на български граждани, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване (23). Съгласно тази наредба се заплащат и лекарствата за лечение на злокачествените заболявания, на инфекциозни заболявания, на болни с бъбречна недостатъчност на диализно лечение и на психически и поведенчески разстройства.

Министърът на здравеопазването определя комисия, която съставя списък със заболяванията по МКБ, ЛП по INN и лекарствена форма и алгоритмите за лечение. На база на отчети (за срок 2 месеца), изготвени от ръководителя на болничната аптека, комисията изготвя списъка, който се утвърждава от министъра на здравеопазването. В списъка се посочва кои лекарства подлежат на последващ контрол от централната комисия към МЗ.

Друга комисия също определена със заповед на министъра, изработва критерии, съгласно които определя ежегодно лечебните заведения-крайни получатели по тази наредба, с които МЗ сключва договор. МЗ на базата на получените заявки от съответните лечебни заведения, провежда тръжни процедури по Закона за обществените поръчки. Така въз основа на договори, сключени по реда на ЗОП се осигуряват лекарствени продукти, медицинска апаратура и медицински изделия по Наредба 34. МЗ разпределя пропорционално лекарствените продукти до съответните лечебни заведения, направили заявките, в рамките на договорените за годината количества.

През **2011 г.** лекарствата за трансплантиране и хора с редки болести преминават в обхвата на НЗОК. Това става с промяна в Наредба 34, Наредба 38 и Наредбата за включване на лекарства в Позитивния списък (23,24,27). Редките заболявания се

включват в Наредба № 38 от 16 ноември 2004 г. за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично. Във връзка с промените се изменя и списъка с лекарства, които НЗОК заплаща по Наредба 10 от 24 Март 2009 г. за условията и реда за заплащане на ЛП по чл.262, ал.4, т.1 от ЗЛПХМ, на медицинските изделия и на диетичните храни за медицински цели. НЗОК изготвя изисквания за лечение на съответните заболявания, указания за пациента във връзка с новата процедура за получаване на лекарства от пациенти с посочените по-горе заболявания. Аптеките, които желаят да отпускат лекарствени продукти за тези заболявания, сключват договор с НЗОК и се снабдяват от търговците на едро. На база протокола и рецептурната книжка, личният лекар издава едномесечна рецепта или тримесечна (за хормонална терапия на хормоно-зависимите тумори) със срок на валидност 15 дни. Това е и редът за лекарствата, предназначени за редки болести.

За да бъдат заплатени обаче лекарствата е необходимо заболяванията, за които са предназначени да бъдат включени в Наредба 38 от 2004 г. (*Таблица 23*). През 2020 г. тази наредба се отменя. Причините за отмяната на наредбата са свързани с приетото изменение в чл. 45, ал. 3 от Закона за здравното осигуряване от 2015 г. и свързаните с това промени в правомощията на министъра на здравеопазването за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели. При преди действащата нормативна уредба министърът на здравеопазването определя с наредба критериите, по които се включва дадено заболяване в реимбурсния списък на НЗОК на продукти за домашно лечение, а Надзорния съвет на НЗОК е органът, който определя с решение самия списък въз основа на утвърдените критерии. Промяната на този

механизъм и нейния ефект върху достъпността на лекарствените продукти за лечение на редки болести в България са разгледани по-долу.

През **2013** г. България прекрати създаването на Национален план за редки болести. Към момента все още се възприема, че действащата наредба за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания, обхваща всички проблеми, пред които са изправени българските пациенти с такива диагнози.

Съществена нормативна промяна е влизането в сила на Наредба 16/2014 г. за създаването на експертни центрове и референтни мрежи за редките заболявания, което създава предпоставки за подобряване на цялостната медицинска грижа за пациентите с редки заболявания (22). Към **2017** г. официално са регистрирани 12 експертни центъра за пациенти с коагулопатии и редки анемии, генетични неврологични и метаболитни заболявания, вродени сърдечни малформации, белодробна артериална хипертония, дистонии, първични имунни дефицити, болест на Фабри, наследствени метаболитни заболявания на черния дроб, редки ендокринни болести, хипопитуитаризъм, синдром на Кушинг с хипофизарен произход, акромегалия и хипофизарен гигантизъм, хорей на Хънтингтън, редки заболявания в педиатрията. Публикуван е официален списък с редките заболявания, които са диагностицирани на територията на България, който периодично бива допълван след становище на създадената Комисия по редки заболявания към МЗ.

В България изискванията за реимбурсиране на лекарствата-сираци са същите като за други лекарствени продукти; инициативата за реимбурсиране идва основно от притежателите на разрешения за употреба на лекарствата. Националният съвет по цените и реимбурсиране на лекарствените продукти е отговорен за окончателното решение за реимбурсиране, както и за нивото на реимбурсиране. Повечето лекарства-

сираци се финансират от бюджета на Националната здравноосигурителна каса, но някои от тях се финансират от болничните бюджети. Лекарствата-сираци трябва да бъдат включени в приложение I (или приложение II) към публично достъпния списък с одобрени лекарства. Нивото на реимбурсиране зависи от вида на заболяването, вида на лечението (основно, симптоматично, палиативно или друго) и бюджетните средства, отпуснати за закупуване на лекарствения продукт. Степента на реимбурсиране на лекарства-сираци обикновено е 100% или в някои редки случаи 75%. В процеса на реимбурсиране, вземащият решение извършва допълнителна оценка въз основа на тежестта на рядкото състояние, наличието на алтернативен продукт и разходите за пациента, ако лекарственият продукт не бъде реимбурсиран. Процесът също така отчита дали лекарството има статут на сирак, което означава, че лекарството осигурява значима социална полза и е показано при сериозни състояния, за които няма ефективна алтернативна терапия

До края на 2010 г. лекарствата-сираци в България бяха включени в Приложения 3 и 4. От 2011 г. връзка с новата схема на реимбурсиране, една част от тях (за редки неонкологични заболявания) бяха прехвърлени в приложение 1, съответно за лекарствени продукти, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на ЗЗО. От 2011 г. заплащането на лекарства сираци с публични средства в България става по два механизма – по Наредба (МЗ) 34 от 25 ноември 2005 г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечението на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване (чрез бюджета на МЗ) – или – по Наредба (МЗ) 38 от 16 ноември 2004 г. за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни са специални медицински цели напълно или частично (чрез бюджета на НЗОК). За тези от тях, които бяха “прехвърлени” към НЗОК, анализите сочат, че при значителна

част от редките болести това е довело до намаление на средните разходи за единица пациент. Това важи както за заболявания със скъпоструващо лечение като бетаталасемия, болест на Гоше, болест на Фабри, синдром на Нийман-Пик тип С, муковисцидоза, синдром на Търнър и синдром на Прадер-Вили, но и за заболявания с по-ограничено бюджетно въздействие като миастения гравис, болест на Уилсън и разстройства на обмяната на фосфора. След промяната от 2011 г. , през 2014 г. се наблюдава и увеличаване на броя на пациентите със съответните диагнози, което означава, че тази законодателна промяна е довела до подобряване на достъпа до лечение – повече пациенти и на по-добра цена се лекуват от даденото рядко заболяване чрез новия механизъм (189).

Комисията, която заменя Надзора на НЗОК по отношение на включването на редки заболявания в списъка с установените редки болести на територията на България е създадена през февруари 2015 г. със заповед на министъра на здравеопазването.

Функциите на Комисията са изброени по-долу:

- изразява становища до министъра на здравеопазването по предложения за включване на заболявания в списъка на редките заболявания, установени в Република България;
- отправя предложения до директора на Националния център за обозначение на експертни центрове и референтни мрежи за редки заболявания;
- извършва оценка на дейността на Националния регистър на пациентите с редки заболявания и на дейността на експертните центрове и референтни мрежи за редки заболявания;
- изготвя становища и отправя предложения до Министерство на здравеопазването, Националната здравноосигурителна каса, Изпълнителната агенция по лекарствата, Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, висшите училища, лечебните заведения и други органи и лица по въпроси на профилактиката диагностиката, лечението, проследяването, рехабилитацията и медицинската експертиза на редките заболявания, в т.ч. медицинското обучение в областта на редките заболявания;

- осъществява сътрудничество с органи в държавите-членки на Европейския съюз, други държави и международни организации, които осъществяват дейност в областта на редките заболявания и др.

В състава на комисията са включени изтъкнати специалисти по лечението на редките болести, като има и представители на Министерство на здравеопазването, както и представители на национално представителните организации за защита правата на пациентите в България и на пациентските организации, представящи България в Европейската организация за редки болести EURORDIS.

Първият списък с редки заболявания, установени на територията на България е утвърден със заповед на министъра на здравеопазването около 9 месеца след създаването на комисията и включва редки заболявания (Таблица 25).

Таблица 25. Редките болести, установени в България (хронологично, по година на включване) (7-12)

Рубрика по МКБ	Код на заболяването по МКБ и наименование, вкл. кодове по Orphanet	Година на включване
Таласемия	D56.1 Бета-таласемия ORPHA231214 Таласемия майор ORPHA231222 Таласемия интермедия	2015
Придобита хемолитична анемия	D59.5 Пароксизмална нощна хемоглобинурия	2015
Други апластични анемии	D61.0 Конституционна апластична анемия ORPHA84 Анемия на Фанкони ORPHA124 Синдром на Blackfan-Diamond	2015
Други анемии	D64.4 Конгенитална дизеритропоетична анемия	2015
Вроден дефицит на фактор VIII	D66 Вроден дефицит на фактор VIII	2015
Вроден дефицит на фактор IX	D67 Вроден дефицит на фактор IX	2015
Други нарушения на кръвосъсирването	D68.0 Болест на Von Villebrand D68.2 Вроден дефицит на други фактори на кръвосъсирването	2015
Пурпура и други хеморагични състояния	D69.3 Идиопатична тромбоцитопенична пурпура	2015
Имунодефицит с преобладаващ недостиг на антитела	D80.0 Наследствена хипогамаглобулинемия D80.1 Нефамилна хипогамаглобулинемия D80.2 Селективен дефицит на имуноглобулин А [IgA] D80.3 Селективен дефицит на подкласове на имуноглобулин G [IgG] D80.4 Селективен дефицит на имуноглобулин М [IgM] D80.5 Имунодефицит с повишен имуноглобулин М [IgM] D80.6 Дефицит на антитела с близки до нормата имуноглобулини или с хиперимуноглобулинемия D80.7 Преходна хипогамаглобулинемия при деца	2015

	D80.8 Други имунодефицитни състояния с преобладаващ дефект на антитела D80.9 Имунодефицит с преобладаващ дефект на антитела, неуточнен	
Комбинирани имунодефицитни състояния	D81.0 Тежък комбиниран имунодефицит с ретикулна дисгенеза D81.1 Тежък комбиниран имунодефицит с ниско съдържание на Т- и В-клетки D81.2 Тежък комбиниран имунодефицит с ниско или нормално съдържание на Т- и В-клетки D81.3 Дефицит на аденозиндезаминаза [ADA] D81.4 Синдром на Nezelof D81.5 Дефицит на пурин-нуклеозид-фосфорилаза [PNP] D81.6 Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас I D81.7 Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II D81.8 Други комбинирани имунодефицити D81.9 Комбиниран имунодефицит, неуточнен	2015
Имунодефицит, свързан с други значителни дефекти	D82.0 Синдром на Wiskott-Aldrich D82.1 Синдром на Di George D82.2 Имунодефицит с къси крайници D82.3 Имунодефицит като резултат от наследствен дефект, предизвикан от вируса на Epstein-Barr D82.4 Синдром на хиперимуноглобулин Е [IgE] D82.8 Имунодефицит, свързан с други уточнени значителни дефекти D82.9 Имунодефицит, свързан със значителни дефекти, неуточнен	2015
Обикновен променлив имунодефицит	D83.0 Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи отклонения в броя и функцията на В-клетките D83.1 Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи нарушения в имунорегулаторните Т-клетки D83.2 Обикновен променлив имунодефицит с автоантитела към В- или Т-клетки D83.8 Други обикновени променливи имунодефицитни състояния D83.9 Обикновен променлив имунодефицит, неуточнен	2015
Други имунодефицити	D84.0 Дефект на функционалния антиген-1 [LFA-1] на лимфоцитите D84.1 Дефекти в системата на комплемента D84.8 Други уточнени имунодефицити D84.9 Имунодефицит, неуточнен	2015
Хипопаратиреоидизъм	E20.0 Идиопатичен хипопаратиреоидизъм	2015
Хиперфункция на хипофизата	E22.0 Акромегалия и хипофизарен гигантизъм E22.1 Хиперпролактенемия E22.8 Други хиперфункции на хипофизата	2015
Хипофункция и други разстройства на хипофизата	E23.0 Хипопитуитаризъм E23.2 Безвкусен диабет	2015
Синдром на Кушинг	E24.0 Синдром на Кушинг с ипофизарен произход	2015
Други разстройства на надбъбречните жлези	E27.1 Първична недостатъчност	2015
Разстройства на обмяната на ароматните аминокиселини	E70.0 Класическа фенилкетонурия	2015

Други разстройства в обмяната на аминокиселините	E72.2 Разстройства в метаболитния цикъл на уреята	2015
Други разстройства на обмяната на въглехидратите	E74.0 Болест на натрупването на гликоген – Болест на Помпе	2015
Разстройства на обмяната на сфинголипидите и други нарушения на натрупване на липидите	E75.2 Други сфинголипидози – Болест на Гоше, Болест на Фабри, Болест на Ниeman-Пик тип С ORPHA355 Болест на Гоше ORPHA324 Болест на Фабри ORPHA646 Болест на Ниeman-Пик тип С	2015
Разстройства на обмяната на глюкозаминогликаните	E76.1 Мукополизахаридоза тип II E76.2 Други мукополизахаридози	2015
Разстройства на минералната обмяна	E83.0 Разстройства на обмяната на медта – Болест на Уилсон-Коновалов E83.3 Разстройства на обмяната на фосфора	2015
Кистозна фиброза	E84.0 Кистозна фиброза с белодробни прояви E84.1 Кистозна фиброза с чревни прояви E84.8 Кистозна фиброза с други прояви	2015
Амилоидоза	E85.1 Наследствена фамилна амилоидоза с невропатия	2015
Първични мускулни увреждания	G71.0 Мускулна дистрофия G71.1 Миотонични увреждания	2015
Други болести на гръбначния мозък	G95.0 Сирингомиелия и сиринглобулбия	2015
Други форми на белодробно сърце	I27.0 Първична белодробна хипертония	2015
Болест на Crohn [регионален ентерит]	K50.0 Болест на Crohn на тънкото черво K50.1 Болест на Crohn на дебелото черво	2015
Серопозитивен ревматоиден артрит	M05.0 Синдром на Felty	2015
Юношески (ювенилен артрит)	M08.0 Юношески ревматоиден M08.1 Юношески анкилозиращ спондилит M08.2 Юношески артрит със системно начало M08.3 Юношески полиартрит (серонегативен) M08.4 Юношески пауциартикуларен артрит	2015
Възлест полиартериит и наследствени състояния	M30.3 Възлест полиартериит	2015
Други некротизиращи васкулопатии	M31.3 Грануломатоза на Wegener	2015
Дисеминиран лупус еритематодес	M32.1 Дисеминиран lupus erythematodes с увреждане на други органи или системи M32.8 Други форми на дисеминиран lupus erythematodes	2015
Дерматополимиозит	M33.0 Ювенилен дерматомиозит M33.1 Други дерматомиозити M33.2 Полиомиозит	2015
Системна склероза	M34.0 Прогресивна системна склероза M34.1 Синдром CR(E)ST	2015
Други вродени аномалии на нервната система	Q07.0 Синдром на Арналд-Киари	2015
Вродени аномалии на сърдечните камери на съобщителните отвори	Q20.0 Общ артериален трункус Q20.1 Удвоен изходен отвор на дясната камера Q20.3 Дискордантно свързване на камерите с артериите Q20.4 Удвоен камерен входен отвор	2015
Вродени аномалии на сърдечната преграда	Q21.0 Междукामерен септален дефект Q21.2 Предсърдно камерен септален дефект Q21.4 Аортопулмонален камерен септален дефект Q21.8 Други вродени аномалии на сърдечната преграда (синдром на Eisenmenger)	2015

Вродени аномалии на пулмоналната и трикуспидалната клапа	Q22.6 Синдром на хипопластичното дясно сърце	2015
Вродени аномалии на аортната и митралната клапа	Q23.0 Вродена стеноза на аортната клапа	2015
Вродени аномалии на големите артерии	Q25.0 Отворен дуктус артериозус Q25.1 Коарктация на аортата Q25.5 Атрезия на белодробна артерия	2015
Вродени аномалии на големите вени	Q26.2 Тотално аномално вливане на белодробните вени Q26.3 Частично аномално вливане на белодробните вени	2015
Булозна епидермолиза	Q81.0 Епидермолизис булоза симплекс Q81.1 Епидермолизис булоза леталис Q81.2 Епидермолизис булоза дистрофика	2015
Други уточнени синдроми на вродени аномалии, засягащи няколко системи	Q87.1 Синдроми на вродени аномалии, свързани предимно с нисък ръст – синдром на Prader-Willi	2015
Синдром на Turner	Q96.0 Кариотип 45,X Q96.1 Кариотип 46,X iso (Xq) Q96.2 Кариотип 46,X със структурно абнормална полова хромозома, различна от iso (Xq) Q96.3 Мозаицизъм, 45, X/46, XX или XY Q96.4 Мозаицизъм, 45, X/друга клетъчна линия (линии) с абнормална полова хромозома Q96.8 Други варианти на синдром на Turner	2015
Анемия, дължаща се на ензимни нарушения	D55.0 Анемия, дължаща се на недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа	2016
Други наследствени хемолитични анемии	D58.0 Наследствена сфероцитоза ORPHA822 Болест на Minkowski-Chauffard	2016
Други нарушения на кръвосъсирването	D68.2 Вроден дефицит на други фактори на кръвосъсирването ORPHA335 Дефицит на фибриноген ORPHA325 Вроден дефицит на фактор II ORPHA326 Вроден дефицит на фактор V ORPHA327 Вроден дефицит на фактор VII ORPHA328 Вроден дефицит на фактор X ORPHA329 Вроден дефицит на фактор XI ORPHA330 Вроден дефицит на фактор XII ORPHA331 Вроден дефицит на фактор XIII	2016
Разстройства на обмяната на порфирина и билирубина	E80.0 Наследствена еритропоеична порфирия ORPHA79277 Вродена еритропоеична порфирия ORPHA79278 Еритропоеична протопорфирия E80.1 Порфирия кутанеа тарда E80.2 Други порфирии ORPHA79273 Вродена копропорфирия ORPHA79473 Порфирия вариетата ORPHA79276 Остра интермитентна порфирия	2016
Разстройства на минералната обмяна	E83.1 Разстройства на обмяната на желязото - хемохроматоза	2016
Други интерстициални белодробни болести с фиброза	J84.1 Други интерстициални белодробни болести с фиброза ORPHA2032 Идиопатична белодробна фиброза	2016
Факоматози, неклассифицирани другаде	Q85.1 Туберозна склероза	2017
Спинална мускулна атрофия и сродни синдроми	G12.0 Детска спинална мускулна атрофия тип 1 G12.1 Други наследствени спинални мускулни атрофии ORPHA83418 Спинална мускулна атрофия тип 2 ORPHA83419 Спинална мускулна атрофия тип 3	2019

Пурпура и други хеморагични състояния	D69.1 Тромбастения на Гланцман	2020
Разстройства на обмяната на аминокиселините с разклонена верига и на мастните киселини	E71.7 Пропионова ацидемия	2020
Болест на Хънтингтън	G10 Болест на Хънтингтън	2020
Дистония	G24.3 Спастична крива шия G24.4 Идиопатична орофациална дистония G24.5 Блефароспазм	2020
Атипични вирусни инфекции на централната нервна система	A81.0 Спорадична форма на болест на Кройцфелд-Якобс ORPHA280397 Фамилно прионово заболяване, наподобяващо болестта на Алцхаймер ORPHA356 Синдром на Герстман-Щрауслер-Шайнкнер	2022
Други нарушения на кръвосъсирването	D68.4 Придобита хемофилия ORPHA73274	2022
Функционални нарушения на полиморфно-ядрените неутрофили	D71 Придобита хемофилия ORPHA379 Хронична (в детската възраст) грануломатозна болест	2022
Неинсулинозависим захарен диабет	E11.9 Моногенен захарен диабет ORPHA552	2022
Други разстройства на ендокринната секреция на панкреаса	E16.1 Персистираща хиперинсулинемична хипогликемия на кърмачето ORPHA657	2022
Хипералдостеронизъм	E26.0 Първичен хипералдостеронизъм ORPHA235936	2022
Разстройства на обмяната на ароматните аминокиселини	E70.3 Албинизъм. Синдром на Chediak-Higashi ORPHA167	2022
Други разстройства на обмяната на аминокиселините	E72.4 Орнитин транскарбамилазен дефицит ORPHA664	2022
Други разстройства на обмяната на въглехидратите	E74.4 Дефицит на пируват дехидрогеназа ORPHA765	2022
Разстройства на обмяната на сфинголипидите и други нарушения на натрупването на липидите	E75.2 Болест на Ниeman-Пит тип В ORPHA77293 E75.2 Болест на Насу-Хакола ORPHA2770 E75.5 Болест на Уолман ORPHA75233	2022
Разстройства на обмяната на липопротеините и други липидемии	E78.6 Хорея - акантоцитоза ORPHA2388	2022
Амилоидоза	E85.0 Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS) ORPHA32960 E85.8 Транстиретин-свързана амилоидоза с нормална последователност (див тип) ORPHA330001	2022
Други разстройства на обмяната на веществата	E88.1 Вродена генерализирана липодистрофия – синдром на Berardinelli-Seip ORPHA528 E88.8 Спастична атаксия-дизартрия ORPHA557056	2022
Наследствени атаксии	G11.1 Ранна малкомозъчна атаксия със запазени рефлексии ORPHA1177 G11.1 Атаксия на Friedreich ORPHA95 G11.1 Friedreich подобна атаксия ORPHA96 G11.1 AP атаксия при CoQ дефицит ORPHA139485 G11.1 Синдром на атаксия-глухота-умствена изостаналост ORPHA1188 G11.1 AP спиноцеребеларна атаксия, SCA, тип 17, SCAR17 ORPHA453521 G11.1 SCAR16 ORPHA412057 G11.1 SCAR14 ORPHA352403	2022

	<p>G11.1 AP церебрална атаксия -епилепсия-интелектуален дефицит ORPHA 404481</p> <p>G11.1 SCAR15 ORPHA404499</p> <p>G11.1 SCAR23 ORPHA404493</p> <p>G11.1 SCAR12 ORPHA284282</p> <p>G11.1 SCAR11 ORPHA284271</p> <p>G11.1 AP церебрална атаксия-пирамидни белез-нистагъм-окуломоторна атаксия синдром ORPHA363429</p> <p>G11.1 SCAR4 ORPHA95434</p> <p>G11.1 SCAR18 ORPHA363432</p> <p>G11.1 SCAR13 ORPHA324262</p> <p>G11.1 Синдром на Charlevoix-Saguenay ORPHA98</p> <p>G11.1 SCAR3 ORPHA95433</p> <p>G11.1 Церебрална атаксия-интелектуален дефицит-оптична атрофия-кожна симптоматика синдром ORPHA83472</p> <p>G11.1 Синдром на CAPOS ORPHA1171</p> <p>G11.1 Церебрална атаксия-ектодермална дисплазия синдром ORPHA1174</p> <p>G11.1 SCAR7 ORPHA284324</p> <p>G11.1 4H синдром ORPHA88637</p> <p>G11.1 Синдром на Ohaia ,спиноцеребеларна атаксия с начало в кърмаческа възраст ORPHA1186</p> <p>G11.1 Синдром на Marinesco-Sjögren ORPHA559</p> <p>G11.1 Синдром на Furukawa-Takagi-Nakao ORPHA2579</p> <p>G11.1 Миоклонус-церебеларна атаксия-нарушение на слуха синдром ORPHA2589</p> <p>G11.1 AP задностълбцова атаксия и retinis pigmentosa ORPHA88628</p> <p>G11.1 SCAR19 ORPHA448251</p> <p>G11.1 SCA21 ORPHA98773</p> <p>G11.1 SCA28 ORPHA101109</p> <p>G11.1 SCA34 ORPHA1955</p> <p>G11.1 X свързана церебеларна атаксия ORPHA247765</p> <p>G11.1 X свързана прогресивна церебеларна атаксия ORPHA1175</p> <p>G11.1 X свързана спиноцеребеларна атаксия тип 3 ORPHA85297</p> <p>G11.1 X свързана спиноцеребеларна атаксия тип 4 ORPHA85292</p> <p>G11.3 Атаксия телеангиектазия ORPHA100</p> <p>G11.3 Атаксия телеангиектазия варианти ORPHA370109</p> <p>G11.3 Атаксия телеангиектазия подобни заболявания ORPHA25134</p> <p>G11.3 АД спиноцеребеларни атаксии ORPHA99</p>	
Спинална мускулна атрофия и сходни синдроми	G12.2 Амиотрофична латерална склероза в съчетания с паркинсонизъм и деменция ORPHA90020	2022
Болест на Паркинсон	<p>G20 Атипичен ювенилен паркинсонизъм ORPHA391411</p> <p>G20 Ювенилна Паркинсонова болест (PARK2, PARK6, PARK7, PARK23,PARK12, PARK3, PARK10,PARK13,PARK5) ORPHA2828</p> <p>G20 X-свързан паркинсонизъм със спастицитет синдром ORPHA363654</p> <p>G20 Паркинсонизъм с ранно начало и интелектуални затруднения ORPHA2379</p> <p>G20 Автозомно-доминантна Паркинсонова болест с късно начало ORPHA411602</p> <p>G20 Паркинсоново-пирамиден синдром ORPHA171695</p>	2022

Други дегенеративни болести на базалните ганглии	G23.0 PARK9 ORPHA306674 G23.1 Прогресивна супрануклеарна парализа-кортикобазален синдром ORPHA240103 G23.1 Прогресивна супрануклеарна парализа-паркинсонизъм ORPHA240085 G23.1 Прогресивна супрануклеарна парализа-чиста акинезия с фрийзинг феномени ORPHA240094 G23.1 Прогресивна супрануклеарна парализа ORPHA683 G23.1 Атипична прогресивна супрануклеарна парализа ORPHA99750 G23.1 Класическа прогресивна супрануклеарна парализа ORPHA240071 G23.1 Прогресивна супрануклеарна парализа – прогресивна нефлуентна афазия ORPHA240112 G23.2 Мултисистемна атрофия - паркинсонизъм ORPHA98933	2022
Дистония	G24.1 Идиопатична фамилна дистония ORPHA376724 G24.1 PARK14 свързани заболявания ORPHA199351 G24.2 Идиопатична нефамилна дистония ORPHA98806	2022
Болест на Алцхаймер	G30.0 Болест на Алцхаймер с ранно начало и автономно-доминантно унаследяване (EOAD) ORPHA1020	2022
Други дегенеративни болести на нервната система, неклассифицирани другаде	G31.0 Поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция ORPHA275864 G31.0 Фронтотемпорална деменция в съчетания с болест на двигателния неврон ORPHA275872 G31.0 Фронтотемпорална дегенерация с деменция ORPHA98535 G31.0 Фронтотемпорална деменция – вариант на дясна темпорална атрофия ORPHA293848 G31.0 Логопенична прогресивна афазия ORPHA250831 G31.0 Първична прогресивна афазия ORPHA95432 G31.0 Прогресивна нефлуентна афазия ORPHA100070 G31.0 Семантична деменция ORPHA100069 G31.1 Кортикобазален синдром ORPHA454887 G31.0 Задна кортикална атрофия ORPHA54247 G31.8 Паркинсонизъм с алвеоларна хиповентилация и депресия ORPHA178509	2022
Друга форма на остра дисеминирана демиелинизация	G36.0 Оптиконевромиелит (Болест на Devic) ORPHA71211	2022
Епилепсия	G40.3 Синдром на Ramsay Hunt ORPHA280620	2022
Увреждания на нервните коренчета и плексуси	G54.8 Периневрални кисти на Тарлов с неврологична симптоматика ORPHA65250	2022
Наследствена и идиопатична невропатия	G60.2 Атаксия с окуломоторна апраксия тип 1-4 ORPHA64753	2022
Миастения грави и други увреждания на нервно-мускулната система	G70.0 Миастения гравис ORPHA589 G70.2 Конгенитален миастенен синдром тип Ia ORPHA98914	2022
Първични мускулни увреждания	G71.8 Дистални миопатии ORPHA29478,399086	2022
Разстройства на вегетативната/автономната нервна система	G90.3 Мултисистемна атрофия-церебеларен тип ORPHA227510 G90.3 Мултисистемна атрофия ORPHA102	2022
Други болести на зрителния нерв и зрителните пътища	H47.2 Наследствена оптична невропатия на Лебер ORPHA104	2022
Други форми на белодробно сърце	I27.2 Хронична тромбоемболична белодробна хипертония ORPHA70591	2022
Други некротизиращи васкулопатии	M31.1 Тромботична тромбоцитопенична пурпура ORPHA54057	2022

	M31.6 Гигантоклетъчен артериит ORPHA397	
Вродени аномалии (пороци на развитието) на предния сегмент на окото	Q13.1 Аниридия ORPHA250923	2022
Други остеохондродисплазии	Q78.0 Остеогенезис имперфекта ORPHA666	2022
Други хромозомни аберации неклассифицирани другаде	Q99.1 46,XY пълна гонадна дисгенезия ORPHA242	2022

Както е видно от таблицата по-горе, през 2022 г. 107 нови заболявания бяха включени в списъка на редките заболявания, установени на територията България, но за да бъде реимбурсирано лечението с лекарства, предназначени за тези заболявания, на първо място те трябва да бъдат разрешени за употреба, както и да бъдат включени в Позитивния лекарствен списък. Но все пак, включването им дава възможност за регистриране на експертни центрове по редки заболявания и тяхното интегриране в европейските референтни мрежи, което е една малка крачка напред.

През 2013 г. се променя реда на включване на лекарствените продукти в Позитивния лекарствен списък (*Таблица 23*). Според изискванията на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) за включване в ПЛС международното непатентно наименование, към което принадлежи лекарственият продукт/комбинацията - при комбинирани лекарствени продукти, с изключение на генеричните лекарствени продукти и лекарствените продукти, които съдържат активно вещество или активни вещества с добре установена употреба в медицинската практика, следва да се заплаща от здравно-осигурителните фондове в поне 5 от 17 държави, в които не се включват държавите, от които се изисква положителна оценка на здравните технологии. През 2015 г. има още една промяна в процеса, който касае достъпността до лекарства-сираци и това е създаването на Комисия по оценка на здравните технологии, който действа до 2019 г. (*Таблица 23*). През 2019 г. този процес преминава в НСЦПРЛ. Притежателите на разрешението за употреба или упълномощени от тях лица могат мотивирано да инициират пред Съвета извършването на оценка на здравните технологии

за лекарствени продукти, включени в ПЛС. Министерството на здравеопазването и НЗОК също могат да инициират пред Съвета извършването на оценка на здравните технологии за лекарствени продукти, включени в ПЛС за лекарствени продукти, за които те заплащат, в следните случаи: за гарантиране на предвидимост, устойчивост и рационално разходване на бюджета на съответните институции; за оптимизиране лечението на пациентите за заболявания, за които съответните институции заплащат) с мотивирано писмено предложение за инициране на извършване на оценка на здравните технологии за лекарствени продукти, включени в ПЛС. Оценката на здравните технологии за лекарствен продукт се извършва в рамките на 90 дни от приемането на заявлението и приключва с решение-доклад.

С една от последните промени на ЗЛПХМ (ДВ, бр. 67 от 28.07.2020 г.) е допуснато изключение и за лекарствените продукти, предназначени за лечение на редки заболявания - международното непатентно наименование, към което принадлежи лекарствен продукт, предназначен за лечение на редки заболявания, се заплаща от обществен здравноосигурителен фонд и/или с публични средства при същите терапевтични показания поне в 5 от всички държави членки, което разширява броя на държавите.

Заплащането на включените през годината в позитивния лекарствен списък лекарствени продукти с нови международни непатентни наименования и нови показания на съдържащите се в списъка лекарствени продукти по международно непатентно наименование, които не са заплащани от НЗОК, започва от началото на следващата календарна година. За целта притежателя на разрешението за употреба или негов упълномощен представител подава писмено заявление до НЗОК, въз основа на което се генерира код на НЗОК за всеки лекарствен продукт. Притежателите на разрешенията за употреба, които са подали заявление за получаване на НЗОК код се

информират чрез интернет страницата на НЗОК, като последната не издава нарочен документ относно генерирания НЗОК код. Този код е много важен, тъй като без него не може да бъдат заплащани лекарствата на гражданите.

През 2019 г. се закриват Фонда за лечение на деца и Комисията за лечение в чужбина. Средствата, необходими за прилагането на новата нормативна уредба, са предвидени в бюджета на НЗОК за 2019 г. и са предвиждани в ежегодните бюджети на НЗОК като средства от трансфери от държавния бюджет чрез бюджета на Министерството на здравеопазването (12,236).

Видно е от горния анализ на законодателството, касаещо лечението с редки болести от 2004 г. насам в България, че същото се е развивало много динамично, като основните промени, които са правени са в областта на вземането на решения, касаещи реимбурсирането на лекарствата за лечение на редки болести и заплащането на разходите за това, съответно от МЗ и НЗОК. Достъпът до необходимото лечение се определя от редица нормативни документи, които регламентират включването на определеното заболяване, както и последващо включване на лекарствения продукт в ПЛС. Последното е резултат от волята на притежателя на съответното разрешение за употреба и не съществува административен механизъм към настоящия момент, по който здравните власти да задължат определен притежател на разрешение за употреба да направи достъпен дадено лекарство-сирак, ако няма намерения да развива определен пазар. В допълнение към разгледаните в *Таблица 23* нормативни актове, осигуряващи достъпа на хората с редки болести до необходимото им лечение, НЗОК публикува на интернет страницата си указания относно предписване, отпускане и доставяне на лекарства, предназначени за лечение на редки болести, както и изисквания при провеждане на лечение, като например (237):

- Указания относно предписване, отпускане, доставяне и съхранение на лекарствен продукт Spinraza, INN Nusinersen, заповед – РД-16-45/23.09.2021 г.;

- Изисквания на НЗОК за провеждане на хелатираща терапия при бета таласемия, наследствена хемолитична анемия, конституционална апластична анемия, наследствена сидеробластна анемия и конгенитална дизеритропоеична анемия в извънболничната помощ – в сила от 01.02.2020 г.;
- Изисквания на НЗОК при лечение на вродени коагулопатии и извънболничната помощ – обн. в ДВ 57/22.07.2022 г.;
- Изисквания на НЗОК за провеждане на лечение на болест на Фабри в извънболничната помощ, в сила от 01.04.2021 г. и мн. други, общо 34 на брой.

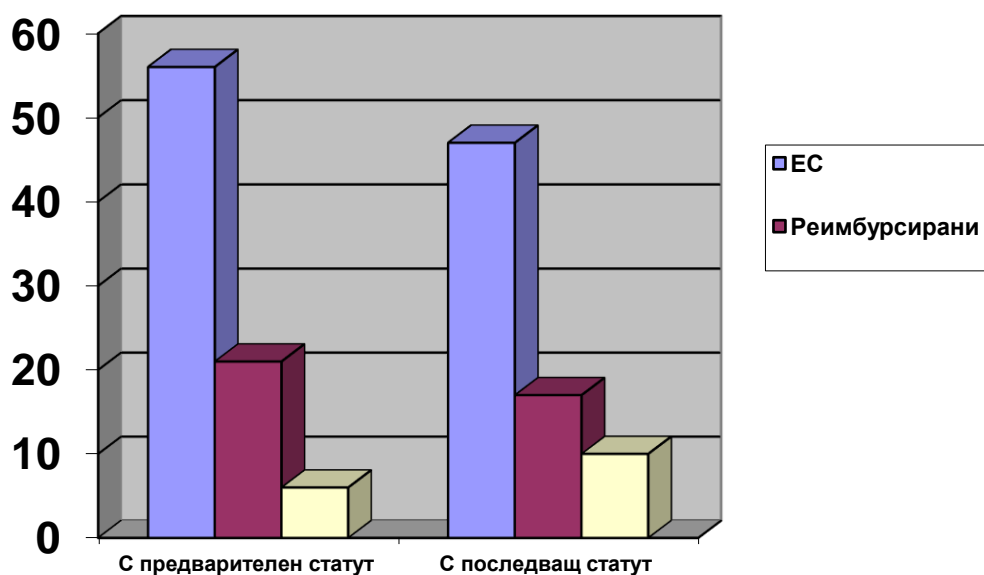
Дали тази сложна и постоянно променяща се нормативна уредба за лечението на редките болести е довела до подобряване на достъпа до съответните лекарства е въпрос, разгледан в следващите раздели на настоящия дисертационен труд.

IV.3. Реимбурсирани лекарства-сираци в България и делът на биотехнологичните продукти

Към 2011 г., когато е правено първото проучване на делът на биотехнологичните лекарствени продукти сред реимбурсираните лекарства-сираци, те са включени в Приложения 3 и 4 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и по това време са реимбусирани изцяло от държавния бюджет (не от НЗОК). Анализът е проведен в две части – анализ на наличността в ПЛС на лекарства-сираци с първоначален статут на лекарство-сирак, и такива с последващ статут. Лекарствата-сираци с първоначален статут, включени в ПЛС са представени в *Таблица 26*. Налични са 21 лекарства-сираци (10 в Приложение 3 и 11 в Приложение 4 на ПЛС), които са предназначени за лечение на 6 анатомични системи, но предимно за различни видове левкемия, бъбречно-клетъчен карцином, мукополизахародоза, акромегалия и пр. Списъкът съдържа не само лекарствата, но и конкретните показания, за които разходите за лечение се реимбусират. Лекарствата-сираци, които са разрешени за употреба и имат статут на лекарство-сирак, определен след разрешаването им за употреба, които са налични в Приложения 3 и 4 на ПЛС са дадени в *Таблица 27*. Има 16 продукта в Приложение 3 и

един – в Приложение 4, които се прилагат за лечението на редки болести на 3 анатомични системи.

Относителните дялове и за двете групи проучвани лекарства са представени на *Фигура 14*. Само 21 от разрешените по централизирана процедура от ЕМА 56 лекарства-сираци (с предварителен статут) (277) са налични в България към 2011 г. 29% от тях са получени чрез биотехнологични методи на производство. Още други 17 продукта (от общо 47 разрешени за употреба от ЕМА с последващо определен статут) са включени в ПЛС в България и от тях 59% са биотехнологични лекарствени продукти. Така, се установява, че към 2011 г. приблизително 37% от разрешените за употреба по централизирана процедура са лекарства-сираци са реимбурсирани в България, като по това време разходите се поемат от държавния бюджет.



Фигура 14. Реимбурсирани биотехнологични лекарствени продукти, използвани за лечение на редки заболявания в България

Независимо, че на пръв поглед има много инициативи по това време в България, свързани с осигуряването на адекватна грижа за хората с редки заболявания,

проучването на осигурената достъпност до лекарства-сираци е ниска, а законодателството не непълно отговаря на европейската философия за лечението на хора с редки заболявания (432). Има текстове от Закона за здравето, които се отнасят до редките заболявания, както и текстове в Закона за лекарствени продукти в хуманната медицина, които се отнасят за лекарствата-сираци, но те са само откъслечни елементи, чиято полезност се губи при липсата на цялостна стратегия и политика в областта на редките болести. Това определя пациентите с редки заболявания в България като неравнопоставени, в сравнение с хора със същите диагнози, живеещи в други държави-членки на ЕС (389).

Този извод се подкрепя и от ограниченото присъствие на лекарства-сираци в Позитивния лекарствен списък в България. Възможни обяснения за това може да са финансови ограничения, особености на съществуващата медицинска практика или на стратегиите на фармацевтичните компании за навлизане на пазарите (121,186). Едно от сериозните ограничения на проучването е липсата на пациентски регистри за повечето редки заболявания и невъзможността да се проучи лекарствената употреба.

Фактът, че само 37% от лекарствата-сираци, разрешени за употреба в ЕС се реимбурсират в България показва, че са необходими много усилия на национално ниво за осигуряване на адекватно лечение на хората с редки заболявания.

Таблица 26. Реимбурсирани лекарства-сираци в България (разрешени за употреба и с първоначален статут на лекарство-сирак)

Лекарствен продукт/ ПРУ	INN	АТС код	Производствени методи	Наименование на заболяването
Приложение 3 на ПЛС				
Afinitor (Certican) /Novartis Europharm Ltd	Everolimus	L04AA18	synthesised from commercially available starting materials	Advanced renal cell carcinoma, progressed on or after treatment with VEGF-targeted therapy
Litak/Lipomed GmbH	Cladribine	L01BB03	synthesised from commercially available starting materials	Hairy cell leukaemia
Atriance/Glaxo Group Ltd.	Nelarabine	L01BB07	synthesised from commercially available starting materials	T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic
Exjade/Novartis Europharm Ltd	Deferesirox	V03AC03	synthesised from commercially available starting materials	Beta-thalassaemia major
Glivec/Novartis Europharm Ltd	Imatinib mesilate	L01XE01	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myeloid leukaemia, gastrointestinal stromal tumorous etc.
Nexavar/Bayer HealthCare AG	Sorafenib tosylate	L01XE05	synthesised from commercially available starting materials	Advanced renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma
Sprycel/ BMS Pharma EEIG, UK	Dasatinib	L01XE06	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myeloid leukaemia (CML), acute lymphoblastic leukaemia
Sutent/Phizer Ltd. UK	Sunitinib	L01XE04	synthesised from commercially available starting materials	
Tasigna/Novartis Europharm Ltd.,UK	Nilotinib	L01XE08	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myelogenous leukaemia
Torisel/Wyeth Europa Ltd.	Temsirolimus	L01XE09	synthesised from commercially available starting materials	Renal cell carcinoma, mantle cell lymphoma
Приложение 4 на ПЛС				
Aldurazyme/Genzyme Europe B.V. *	Laronidase	L16AB05	recombinant DNA technology (rDNA)	Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS 1) (Alpha-L-iduronidase deficiency)
Elaprase/Shire Human Genetic Therapies AB*	Idursulfase	A16AB09	recombinant DNA technology (rDNA)	Mucopolysaccharidosis type 2 (MPS 2) (Hunter syndrome Iduronate 2-sulfatase deficiency)
Exjade/Novartis Europharm Ltd	Deferesirox	V03AC03	synthesised from commercially available starting materials	Beta-thalassaemia major
Fabrazyme/Genzyme Europe Ltd. *	Agalsidase	A16AB04	recombinant DNA technology (rDNA)	Fabry disease
Glivec/Novartis Europharm Ltd	Imatinib mesilate		synthesised from commercially available starting materials	Chronic myeloid leukaemia, gastrointestinal stromal tumorous etc.
Myozyme/Genzyme Europe Ltd. *	Alglucosidase alfa	A16AB07	recombinant DNA technology (rDNA)	Glycogen storage disease type 2 (Pompe disease)
Naglazyme/Bio Marin Europe Ltd. *	Galsulfase	A16AB08	recombinant DNA technology (rDNA)	Mucopolysaccharidosis type 4 (Arylsulfatase B deficiency, Maroteaux-Lamy syndrome, N-acetylgalactosamine 4-sulfatase deficiency)
Revatio/Pfizer Ltd.	Sildenafil	G04BE03	synthesised from commercially available starting materials	Pulmonary arterial hypertension
Somavert/Pfizer Ltd. *	Pegvisomant	H01AX01	recombinant DNA technology (rDNA)	Acromegaly, Acromegaly - cutis verticis gyrata - corneal leukoma
Tasigna/Novartis Europharm Ltd. UK	Nilotinib	L01XE08	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myelogenous leukaemia

Ventavis/Bayer Schering Pharma AG	Iloprost	B01AC13	synthesised from commercially available starting materials	Primary pulmonary arterial hypertension
-----------------------------------	----------	---------	--	---

***биотехнологични продукти**

Таблица 27. Реимбурсирани лекарства-сираци в България (разрешени за употреба и с последващ статут на лекарство-сирак)

Лекарствен продукт/ ПРУ	INN	АТС код	Производствени методи	Наименование на заболяването
Приложение 3 на ПЛС				
Advate/Baxter AG*	Octocog alpha	B02BD02	recombinant DNA technology (rDNA)	Haemophilia A
Kogenate/Bayer*	Octocog alpha	B02BD02	recombinant DNA technology (rDNA)	Haemophilia A
Alimta/Eli Lilly Nederland B.V.	Pemetrexed	L01BA04	synthesised from commercially available starting materials	Malignant pleural mesothelioma
Tevagrastim/Teva Generics GmbH*	Fligrastim	L03AA02	recombinant DNA technology (rDNA)	Severe congenital, cyclic or idiopathic neutropenia
Erbix/Merck KGaA*	Cetuximab	L01XC06	recombinant DNA technology (rDNA)	Squamous cell cancer of the head and neck
Ferriprox/Apotex Europe B.V.	Deferiprone	V03AC02	synthesised from commercially available starting materials	Thalassemia major
Hycamtin/SmithKline Beecham	Topotecan	L01XX17	synthesised from commercially available starting materials	Carcinoma of the ovary, small cell lung cancer
Mabcampath/Genzyme Europe B.V. *	Alemtuzumab	L01XC04	recombinant DNA technology (rDNA)	B-cell chronic lymphocytic leukaemia
Mabthera/Roche Registration Ltd. *	Rituximab	L01XC02	recombinant DNA technology (rDNA)	Follicular lymphoma, diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia
NovoSeven/Novo Nordisk A/S*	Eptacog alpha (activated)	B02BD08	recombinant DNA technology (rDNA)	Congenital haemophilia with inhibitors to coagulation factors VIII or IX, congenital FVII deficiency, Glanzmann's thrombasthenia
Sutent/Phizer Ltd. UK*	Sunitinib	L01XE04	recombinant DNA technology (rDNA)	Unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumour
Taxotere/Aventis Pharma S.A.	Docetaxel trihydrate	L01CD02	synthesised from commercially available starting materials	Metastatic gastric adenocarcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck
Temodal/SP Europe	Temozolomide	L01AX03	synthesised from commercially available starting materials	Glioblastoma multiforme, anaplastic astrocytoma
Velcade/Janssen-Cilag International N.V.	Bortezomib	L01XX32	synthesised from commercially available starting materials	Multiple myeloma
Xeloda/Roche Registration Ltd.	Capecitabine	L01BC06	synthesised from commercially available starting materials	Advanced gastric cancer
Zevalin/Bayer Schering Pharma *	Ibritumomab	V10XX02	recombinant DNA technology (rDNA)	Follicular lymphoma
Приложение 4 на ПЛС				
Humira/Abbot Laboratories Ltd. *	Adalimumab	L04AB04	recombinant DNA technology (rDNA)	Juvenile idiopathic arthritis

***биотехнологични продукти**

Ниският относителен дял на реимбурсираните лекарствени продукти-сираци в България предопредели интересът към сравнението на достъпа до тях в България с този в

други държави, както членки на ЕС, така и държава, която не е член на ЕС, за да установи дали подобен нисък относителен дял е характерен само за България.

Фактът, че само 37% от разрешените за употреба в ЕС лекарства-сираци са реимбурсирани в България сам по себе си е тревожен и показва, че не е необходимо да се координират усилия, за да се подобри достъпът до адекватната за тези заболявания фармакотерапия. Само наличието на ускорени процедури за разрешаването за употреба на европейско ниво не е достатъчно да осигури бърз и адекватен достъп на хората с редки заболявания до лекарства-сираци, тъй като следващите етапи – ценообразуване, оценка на здравните технологии и реимбурсиране са скоросто-определящи. Необходимо е също така да се уточни до каква степен тази значителна разлика в достъпа се дължи на законодателни бариери, и каква част на фирмена политика по отношение на приоритети при определянето на стратегията за навлизане на пазарите.

IV.4. Сравнителен анализ на достъпа на населението до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния

IV.4.1. Обзор на законодателните изисквания за лечението на редки заболявания в сравняваните държави

Анализ на законодателните изисквания, касаещи осигуряването на лечението на редките болести в България е направен в раздел IV.2. През 2003 г. в България се създава Информационният център за редки болести и лекарства-сираци, който е първият образователен и информационен център в Източна Европа, предоставящ информация за редките болести. През 2010 г. Информационният център започва публикуването на обзори по различни теми в областта на редките болести. През 2007 г. се организира Националният алианс на хората с редки болести, който обединява повече от 30 пациентски организации (401).

В *Гърция* има около 1 000 000 хора, страдащи от редки болести (198). Една година преди да се приеме Националната програма за редки болести в България, Гърция утвърждава своя Национален план за редки болести (2009-2013), който е изготвен от държавни служители, медицински специалисти и представители на пациентски организации (200). Две години по-късно, през 2010 г., основните дейности по този план са дискутирани на Националната конференция по редки болести в Гърция, организирана от Гръцкият алианс за редки болести (PESPA) и EURORDIS, която се провежда в гр. Атина (26-27.11.2010 г.) в контекста на европейския проект Europlan (188). Като един от приоритетите на конференцията се посочва нуждата от осигуряването на универсален достъп до лекарствата-сираци. Според доклада от 2012 г. на EUCERD (192), по нито един от стратегическите приоритети на гръцкия Национален план не е започнало изпълнение, вероятно поради празнини в законодателството и недостиг на финансови ресурси. В последните десетилетия системата на здравеопазване в Гърция организира няколко групи от експерти, които се специализираха в диагностиката и лечението на редки заболявания. Гръцкият център за контрол на заболяванията и профилактиката (The Hellenic Centre for Disease Control and Prevention (KEELPNO)) събира данни относно дейностите на тези групи. До края на 2011 г. в Гърция има 15 центъра за лечение на таласемия, 6 центъра за лечение на невромускулни заболявания, 4 центъра за наследствени заболявания на кръвта, 4 центъра за вродени смущения в кръвосъсирването, 3 центъра за муковисцидоза и 2 центъра за първичен имунодефицит. По времето на анализа в Гърция няма национален регистър на редките болести. През 2003 г. водещи медицински специалисти и председателите на 20 национални и регионални пациентски организации основават Гръцкия алианс за редки болести - PESPA (the Greek Alliance for Rare Diseases). В Гърция съществуват и много национални пациентски организации, но основно за по-известни редки заболявания като таласемия,

хемофилия, муковисцидоза и др. Лекарствата-сираци, които не са налични в Гърция се внасят от Гръцкия институт по фармацевтични изследвания и технологии (Greek Institute of Pharmaceutical Research and Technology) (191).

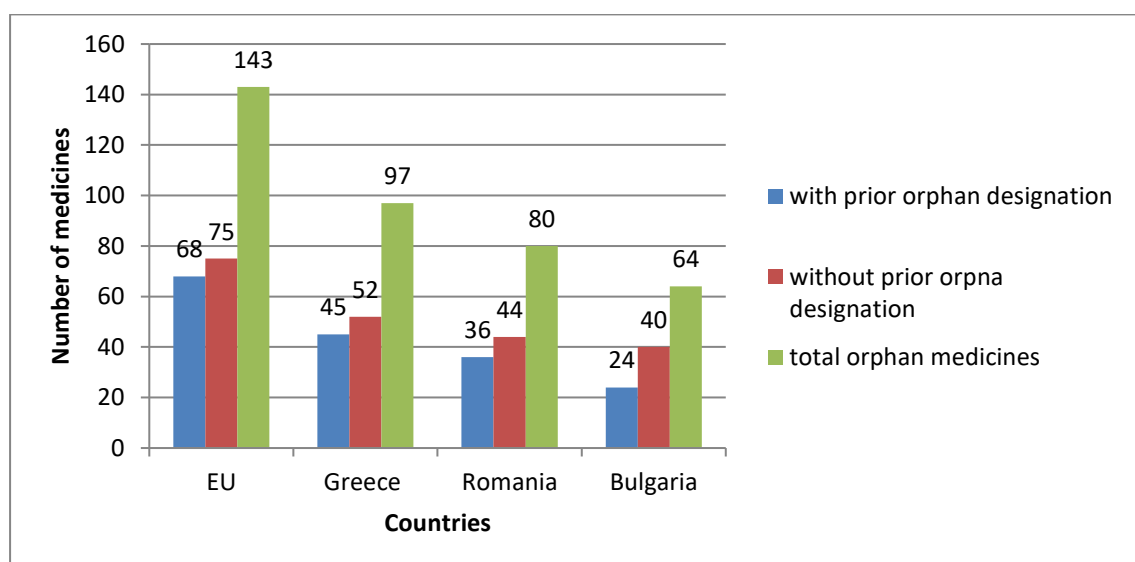
В **Румъния**, приблизително 6-8% от населението (1 300 000 хора) страдат от редки болести, от които 1 250 000 все още нямат точна диагноза, адекватно лечение или грижа (195). През 2008 г. Министерството на здравеопазването в Румъния и Националния алианс за редки болести (RONARD) подписват споразумение за формирането на сътрудничество ("Rare Diseases, a priority for health care in Romania) с цел изготвяне на национален план за редките заболявания в страната, следвайки започналата още през 2007 г. работа по него (193). В последствие се променя и бюджетът за 2008 г., за да може да се отрази финансирането на различни дейности от националния план, както и националните програми за хемофилия, таласемия и други редки болести. През м. август 2009 г. се сформира Национален комитет по редки заболявания, който има основна задача да изготви и приведе в изпълнение националния план за редки болести. През м. юли 2011 г. се основава Асоциацията за редки видове рак в Румъния и по-късно през същата година редките онкологични заболявания са включени в националния план. Към Факултета по медицина и фармация в Букурещ се създава и Комисия за редките болести, която действа в сътрудничество с европейските структури. През 2011 г. правителството на Румъния увеличава бюджета на Националната програма с €2,000,000, което позволява на още 43 пациенти с редки заболявания да се включат в програмата (7 patients пациенти с Hunter Syndrome, трима с Harley Syndrome, 1 пациент с вродена афибриногенемия и 33-ма пациенти с вроден първичен имунодефицит). Към времето на сравнителния анализ, в Румъния няма експертни центрове по редки заболявания и генетичните консултации във връзка с диагнозата на редки болести се извършва в лабораториите на медицинските университети (193). Има няколко

национални регистри на хора с редки заболявания като хемофилия, първичен имунодефицит, таласемия, инфантилен диабет, муковисцидоза, белодробна хипертония, акромегалия, невромускулни заболявания и др.

IV.4.2. Наличност на лекарства-сираци, разрешени за употреба и с първоначално определяне като лекарство-сирак

Сравнителният анализ на достъпа до лекарства-сираци в трите избрани държави е направен въз основа на Списъкът с лекарства-сираци, разрешени за употреба в ЕС (197), валиден към м. октомври 2012 г. и който съдържа 68 лекарства-сираци с предварително даден статут и 75 лекарствени продукти, които нямат предварителен статут на лекарства-сираци.

Сравнено с този списък, в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) в България са включени само 24 лекарствени продукти, които са разрешени за употреба в ЕС и са с първоначално определен статут на лекарство-сирак, съответстващо на 35.3 %. За сравнение, в ПЛС в Гърция (227) са включени 45 лекарства-сираци 66.18 %), а в списъка на Румъния - 36 продукта (52.94%) (203) (Фигура 15).



Фигура 15. Брой лекарствени продукти, включени в позитивните лекарствени списъци на проучваните държави – лекарства-сираци с разрешение за употреба в ЕС и с предварително определен статут

Лекарствата-сираци, реимбурсирани в България се отнасят до 7 терапевтични групи, съгласно АТС-класификацията: ‘L - Antineoplastic and immunomodulating agents’ (12 лекарства), ‘A - Alimentary tract and metabolism’ (5 лекарства), ‘B - Blood and blood forming organs’ (2 лекарства), ‘C’ - Cardiovascular system (2 лекарства) и по един лекарствен продукт от следните групи: ‘G - Genito-urinary system and sex hormones’, ‘Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins’ и ‘V-various’ (Фигура). В Гърция и Румъния, както и в България, реимбурсираните лекарствени продукти принадлежат към същите АТС категории. Най-голяма е ‘L’- АТС категорията, представена в Гърция от 21 реимбурсирани лекарствени продукта (15 лекарствени продукти в Румъния, съответно), последвани от ‘А’-категорията (8 лекарства в Гърция и съответно - 7 в Румъния), ‘В ’ (по 3 лекарствени продукта във всяка държава) и ‘С’ (по три лекарствени продукта във всяка държава). Нито един лекарствен продукт-сирак от ‘R-Respiratory system’-категория не е включен в позитивните лекарствени списъци на проучваните държави.

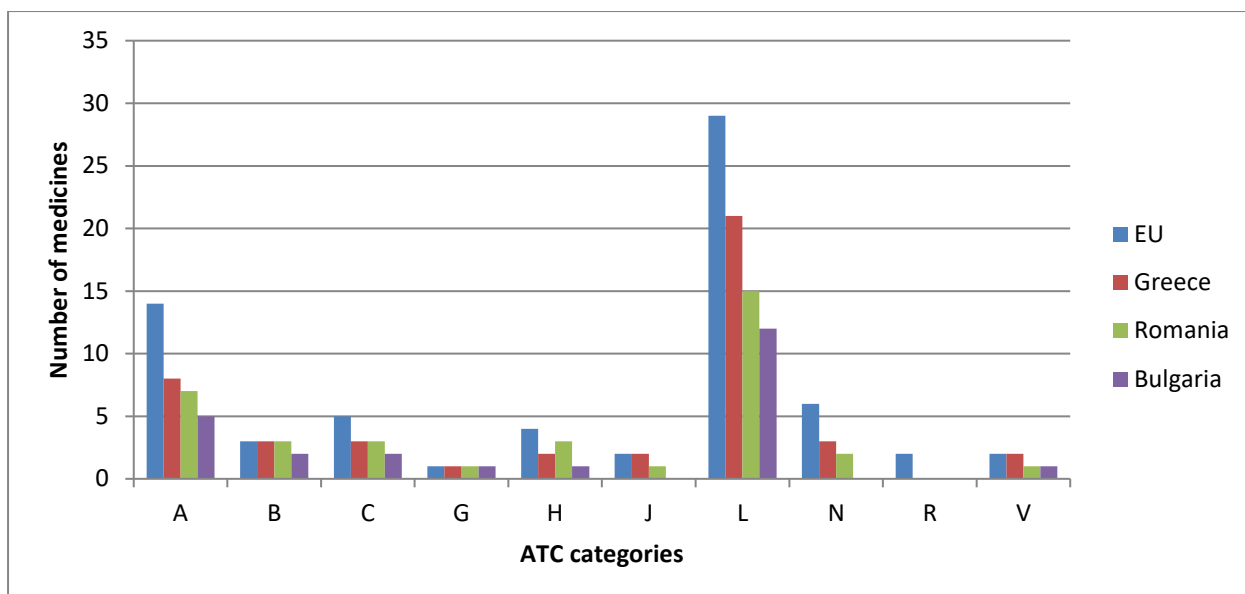
В сравнение с българския лекарствен пазар, присъствието на лекарствата-сираци с разрешение за употреба в ЕС и първоначален статут в Румъния е подобно, докато пациентите с редки заболявания в Гърция имат достъп до значително повече лекарства (Фигура 15). В Позитивния лекарствен списък в Гърция се съдържат 45 % от лекарствата-сираци с разрешение за употреба в ЕС и с първоначален статут на лекарство-сирак, докато в ПЛС в Румъния те са само 26 %. 21 от 29 лекарствени продукти от АТС-категорията ‘L’ (72.41 %) са реимбурсирани в Гърция, докато присъствието на онкологични лекарства-сираци в позитивните листи на България и Румъния е съответно 41.37 % и 51.72 %. Тъй като списъкът с лекарства-сираци, получили разрешение за употреба в ЕС се актуализира постоянно, проследихме и промените, настъпили за период от 6 месеца, които са представени в Таблица 28.

Таблица 28. Динамика на наличността на реимбурсирани лекарства-сираци с предварителен статут в проучваните държави май-октомври 2012 г.

	Брой реимбурсирани лекарства (май 2012 г.)	Брой реимбурсирани лекарства (октомври 2012 г.)	Увеличение в наличността (%)
ЕС	54	68	-
Гърция	24	45	28.68
Румъния	16	36	27.94
България	22	24	0.91

Намерихме увеличение едва от 0.91 % в достъпа до лекарства-сираци за българските пациенти с редки заболявания, докато за същия период в Гърция значително се подобрява достъпа – с 28.68 % (от 37.50 % на 66.18 % включени в позитивния лекарствен списък лекарства-сираци) и в Румъния с 27.94 % (от 25 % на 52.94 %), респективно.

Най-голямото подобрение и за двете държави е отбелязано в категорията на лекарствата за лечение на онкологични заболявания - ‘L - Antineoplastic and immunomodulating agents’. В България не се наблюдават промени в АТС-категиите ‘G - Genito-urinary system and sex hormones’, ‘H -Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins’, ‘J - Antiinfectives for systemic use’, ‘L - Antineoplastic and immunomodulating agents’, ‘N - Nervous system’, ‘R-Respiratory system’ и ‘V-various’ (Фигура 16). За 6 месечен период само два лекарствени продукта са добавени към ПЛС.

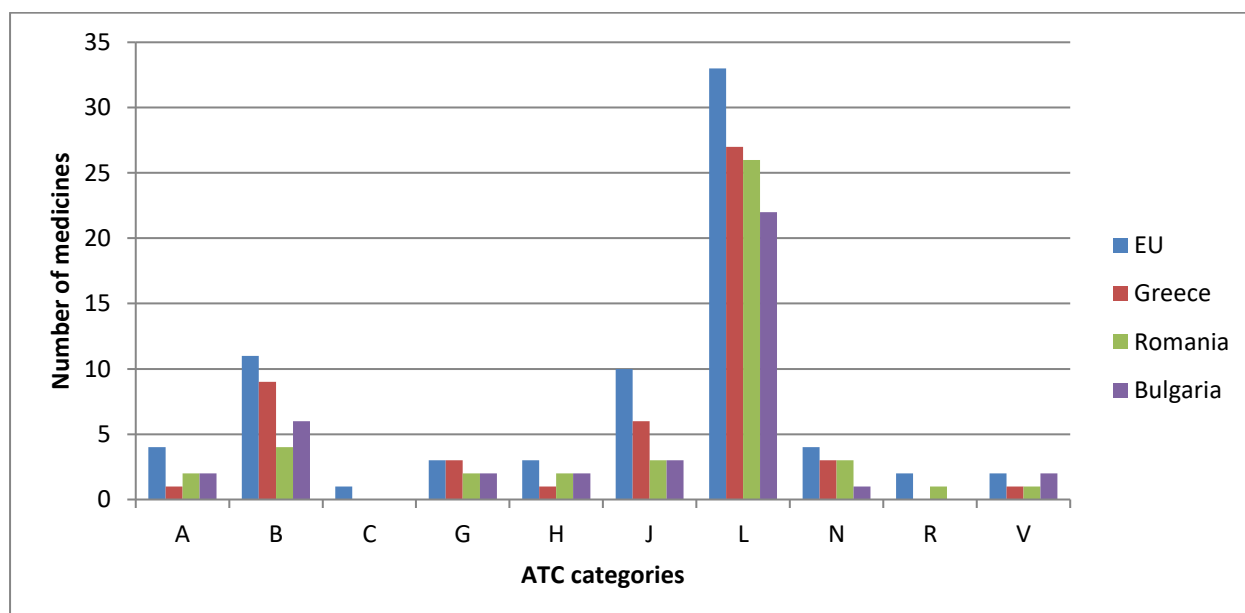


Фигура 16. Брой реимбурсирани лекарства-сираци с предварителен статут по АТС код

IV.4.3. Наличност на лекарства, разрешени за употреба при редки заболявания без първоначално определяне като лекарство-сирак

40 лекарства, разрешени за употреба при редки заболявания, но без първоначално определен статут от СОМР са включени в ПЛС в България към момента на сравнителния анализ, което представлява 55.33 % лекарствата, разрешени за употреба на това правно основание. Съответно, в Гърция са включени 52 лекарства за лечение на редки заболявания (69.33 %), и в Румъния - 44 лекарства (58.66 %) – вж. *Фигура 17*. Лекарствата за лечение на редки заболявания без статут на лекарство-сирак, които са включени в ПЛС в България се отнасят към 8 АТС-категории, както следва: ‘L - Antineoplastic and immunomodulating agents’ (22 лекарствени продукта), ‘B - Blood and blood forming organs’ (6 лекарствени продукта), ‘J - Antiinfectives for systemic use’ – (3 лекарствени продукта), по 2 лекарствени продукта от всяка от следните категории: ‘A - Alimentary tract and metabolism’, ‘G - Genito-urinary system and sex hormones’, ‘H - Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins’ и ‘V-various’ и 1 ‘N - Nervous system’ medicine . В Гърция в ПЛС има включени лекарства от 9 АТС категории, тъй като има един лекарствен продукт от ‘R-Respiratory system’. Реимбурсираните лекарствени

продукти в Румъния също принадлежат към 9 фармакотерапевтични групи, малко различаващи се от тези в Гърция, бидейки предимно от следните АТС категории: ‘L’ (26 лекарствени продукта), ‘B’ (4 лекарствени продукта), ‘J’ (3 лекарствени продукта), ‘A’ (2 лекарствени продукта), ‘G’ (2 лекарствени продукта) и ‘H’ (2 лекарствени продукта). Групата на антинеопластичните лекарства - ‘L’ е най-голямата терапевтична група от изследваните лекарства и в трите държави, следвана от категория ‘B’. И в трите проучвани държави няма реимбурсирани лекарства за лечение на редки заболявания без предварителен статут от категориите ‘C - Cardiovascular system’ и ‘P - Antiparasitic products’.



Фигура 17. Брой лекарствени продукти за лечение на редки заболявания без предварителен статут на лекарство-сирак по АТС код

Сравнителният анализ на динамиката и по отношение на лекарствата за лечение на редки заболявания без предварителен статут на лекарство-сирак за период от 6 месеца показва най-сериозно увеличение на достъпа в Гърция - 38.08 % (от 31.25 % до 69.33 %), последвана от Румъния - 24.29 % (от 34.38 % на 58.67 %). Анализът през този период показва, че в България достъпът до този вид лекарства се е влошил и е намалял с 4.48%.

Най-голямото увеличение в Гърция и Румъния отново се дължи на повече реимбурсирани лекарства за лечение на онкологични заболявания, последвани от лекарства в АТС-категориите 'В' и 'G'. В Румъния всички терапевтични групи се "обогатяват" с нови лекарствени продукти, а в Гърция само група 'А' остава без динамика за 6 месеца. В България само три нови лекарствени продукта са включени в ПЛС за изследвания период - 2 лекарствени продукта от АТС-категория 'В' (conestat alfa и human protein C) и 1 лекарствен продукт от АТС-категория 'Н' (somatropin).

Очевидно е, че процесът с осигуряването на достъп до лечението на редките заболявания е динамичен и дори за кратък период като 6 месеца могат да се наблюдават позитивни промени, както в Румъния и Гърция. Независимо от ограниченията в бюджета, пред които към онова време е изправено гръцкото правителство, очевидно е, че осигуряването на лечение за хората с редки заболявания е един от приоритетите пред системата на здравеопазване, докато по същото време, макар и при наличието на Национална програма за редки болести, в България само за 6 месечен период, в сравнение с Гърция и Румъния, достъпът до лечение се влошава.

IV.5. Сравнителен анализ на достъпността до лекарства-сираци в България, Сърбия и Швеция

Оценено е, че хората с редки заболявания в Сърбия са около 500 000 (321). Въпреки, че към 2012 г. в държавата все още няма единен регистър на хората с редки болести, здравното законодателство осигурява създаването на експертни центрове за редки болести, които имат задължението да осигурят диагностицирането, лечението и грижата за пациентите с редки болести и да създадат съответните национални регистри (381). По времето на проучването, в Сърбия няма насърчителни мерки за разработчиците на лекарства-сираци и тъй като не е държава-членка на ЕС няма свои представители в COMR. Националната организация за редки болести в Сърбия (

NORBS) е част от Европейската организация за редки болести (EURORDIS), която има свои представители в Комитета (196). Лекарствата-сираци са разрешавани за употреба по централизираната процедура, но в Сърбия съществува и национална процедура за разрешаване на употреба за този вид лекарства. За лекарствата, които вече имат разрешение за употреба по централизираната процедура, националната процедура за разрешаване за употреба се ускорява (382). Съгласно същия закон, няма такса за разрешаването за употреба на лекарствата-сираци и същите могат да бъдат разрешени за употреба под условие, докато притежателят на разрешението за употреба не бъде в състояние да отговори на всички национално-специфични изисквания. Сърбия е държава с нисък брутен вътрешен продукт (БВП), само 300 EUR/глава от населението, (от които 50 EUR отиват за разходи за лекарствени продукти), по-нисък отколкото съседните ѝ държави. При оценка на заявлението за реимбурсиране, Централния експертен комитет за лекарства (CSK) на обществения здравноосигурителен фонд (RFZO) взема предвид разходната ефективност на лекарствения продукт, бюджетното му въздействие и нуждата от лечение на даденото заболяване (190). Лекарствата-сираци в Сърбия се реимбурсират от RFZO, като финансирането е осигурено от здравноосигурителните вноски. Създаден е и специален фонд за реимбурсиране на допълнителните разходи, свързани с редките заболявания, които не са поемат от обичайния фонд. Съгласно сръбското законодателство (379,380) от 2011 г., част от паричните постъпления от хазарта се използват за осигуряването на лечение за хората с редки заболявания.

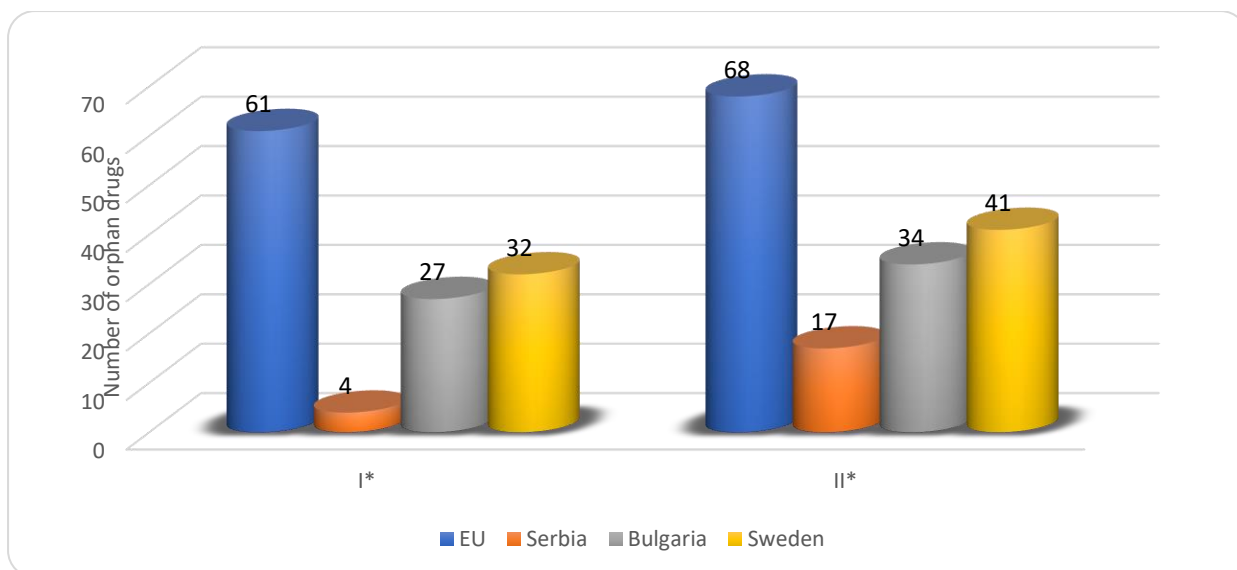
Препоръката на Съвета от 2009 г. относно действията в областта на редките заболявания, препоръчва държавите-членки на ЕС да установят и приведат в действие национални стратегии и съответните планове за редките заболявания, за да осигурят на гражданите си с редки болести адекватен достъп до лечение и грижа, включително

достъп до ефективни лекарства-сираци (88). По това време в България е приета Националната стратегия за редки болести и всички заинтересовани страни очакват нейното въвеждане. Един от приоритетите, посочени в стратегията е изграждането на национален регистър на редките болести. Лекарствата се разрешават за употреба по централизираната процедура и в България и Швеция.

Националният борд по здравеопазване и благосъстоянието (Socialstyrelsen), който е правителствена агенция под ръководството на Министерство на здравеопазването и социалните дейности, създава Шведски информационен център за редките болести, който действа като национален ресурс по отношение на информацията за редките болести. Определението за рядко заболяване в Швеция е “заболяване, което води до значителна инвалидизация и засяга не повече от 100 души на един милион население”. Независимо от тази стриктна и ограничена дефиниция, редките болести засягат около 100 000 души в Швеция (403). Въпреки, че параграф 9 на Regulation (EC) 141/2000 апелира за национални политики за насърчаване на разработването на лекарства-сираци, по времето на проучването не са установени такива и в Швеция (107). Има специализирани центрове за редки болести на регионално ниво и няколко групи за подкрепа, организирани на национално ниво като алианс за редките болести в Швеция - Rare diseases Sweden (354).

Решенията за реимбурсиране се вземат от Dental and Pharmaceutical Benefits Board (DPBB), а правителствена агенция определя дали лекарствения продукт да бъде реимбурсиран. Процедурата за включване на лекарствен продукт в позитивен списък за реимбурсиране включва оценка на разходната ефективност, но също и оценка на нуждата от този лекарствен продукт от гледната точка на хуманността принципите на солидарността, което означава, че за лекарствата-сираци доброто съотношение разход/ефективност не е определящо. За да се получи положително решение за

реимбурсиране на дадено лекарство-сирак в Швеция не са взема предвид неговото бюджетно въздействие (344). Нивото на реимбурсиране е еднакво за всички лекарствени продукти и зависи от акумулираните общи разходи за лекарствата по лекарско предписание за последните 12 месеца. Ако те надвишават 4300 SEK, пациентът ще получи лекарствата безплатно, а ако сумата е под 4300 SEK, пациентът трябва да плати част от разходите. Разходите за лекарства-сираци обаче се поемат изцяло от обществения фонд. За лекарствата-сираци ценообразуването е свободно, но има практика на закупуване на лекарствата на регионално ниво, което създава предпоставки за ценова конкуренция (245). В списъкът на лекарствените продукти, разрешени за лечение на редките болести в ЕС от м. юли 2011 г. са включени 61 лекарства с предварително определен статут на лекарства-сираци и 68 лекарства, получили разрешение за употреба при редки болести без предварително определен статут. От тези с предварително определен статут само 4 (6.5%) лекарствени продукта са включени в позитивния лекарствен списък в Сърбия. От продуктите без предварително определен статут, само 17 лекарства (25.0%) се реимбурсират в Сърбия. Това, общо прави 16.3% от всички лекарства, които са разрешени за употреба в ЕС при редки болести (*Фигура 18*). В сравнение с пазара в Сърбия, в България има повече реимбурсирани лекарства за лечение на редки заболявания - 27 (44.3%) лекарства, разрешени за употреба в ЕС с предварително определен статут на лекарство-сирак и 34 (50.0%) разрешени за употреба при редки заболявания, но без предварително определен статут. Това означава, че 47.3% лекарствата, разрешени за употреба в ЕС за редки заболявания са реимбурсирани в България (*Фигура 18*).

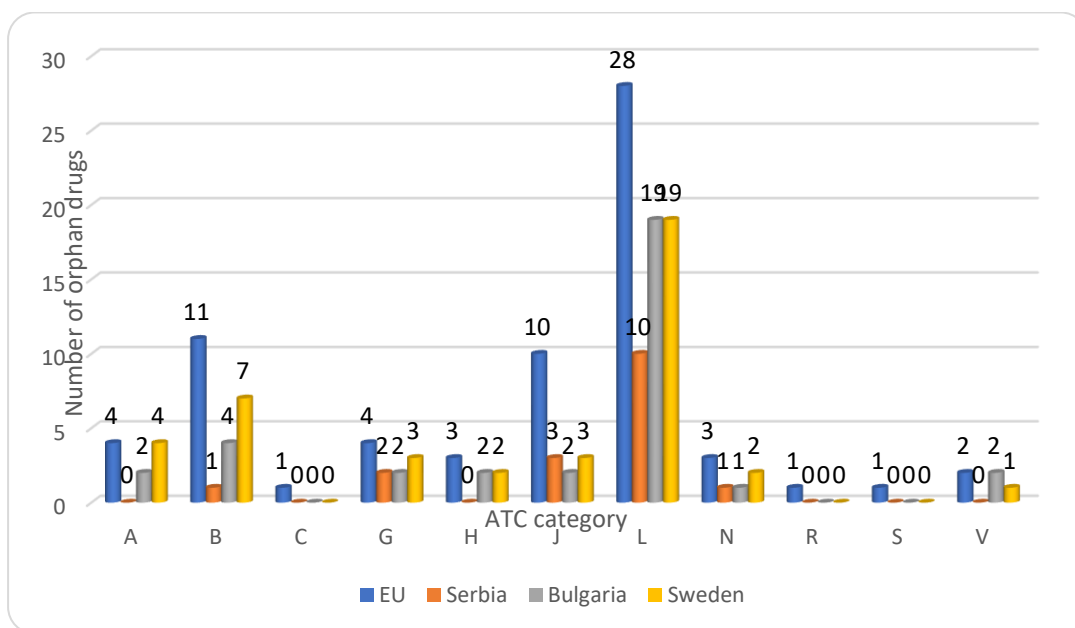


Фигура 18. Брой реимбурсирани лекарства-сираци в проучваните държави; I* - лекарства с разрешение за употреба в ЕС и първоначален статут, II* - лекарства с разрешение за употреба в ЕС и последващо определен статут

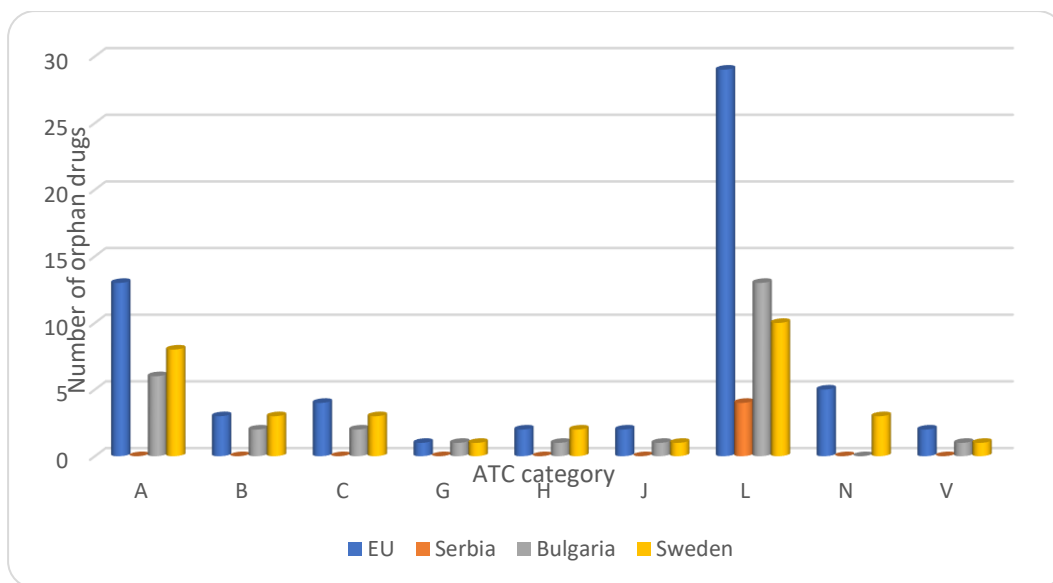
В Швеция 32 лекарствени продукта (52.5%) за лечение на редки заболявания с предварително определен статут като лекарство-сирак се реимбурсират от здравноосигурителния фонд, и съответно 41 лекарствени продукта (60.3%) без статут на лекарство-сирак. Следователно, 56.6% от всички лекарства-сираци, разрешени за употреба в ЕС са налични на шведския лекарствен пазар (*Фигура 18*). Най-нисък е дялът на реимбурсираните лекарства за лечение на редки болести (и двете категории) в Сърбия, най-висок – в Швеция, като достъпът по това време в България до лекарства за лечение на редки болести е сравним с този в Швеция

Реимбурсираните в Сърбия лекарства (с и без предварително определен статут на лекарство-сирак) се отнасят към 5 терапевтични групи, включващи: ‘L - Antineoplastic and immunomodulating agents’ (14 лекарствени продукта), ‘J - Antiinfectives for systemic use’ (3 лекарствени продукта), ‘G - Genito-urinary system and sex hormones’ (2 лекарствени продукта), ‘B - Blood and blood forming organs’ (1 лекарство) и ‘N - Nervous system’ (1 лекарство). В България има значително по-голямо разнообразие – реимбурсирани са лекарствени продукти от 9 АТС-категории, предимно лекарства за

лечение на онкологични заболявания - ‘L’ (32 лекарствени продукта), ‘A - Alimentary tract and metabolism’ (8 лекарствени продукта) и ‘B’ (6 лекарствени продукта). Подобно, в Швеция пациентите също имат достъп до лекарствени продукти от 9 АТС-категории, най-вече ‘L’ (29 лекарствени продукта); ‘A’ (12 лекарствени продукта) и ‘B’ (10 лекарствени продукта). АТС-категория ‘A’ е втората най-голяма група на реимбурсирани лекарства в Швеция и България, докато в Сърбия няма нито едно реимбурсирано лекарство от тази група за лечение на рядко заболяване (Фигури 19,20).



Фигура 19. Реимбурсирани лекарства-сираци в Швеция, България и Сърбия без предварително установен статут, по АТС код

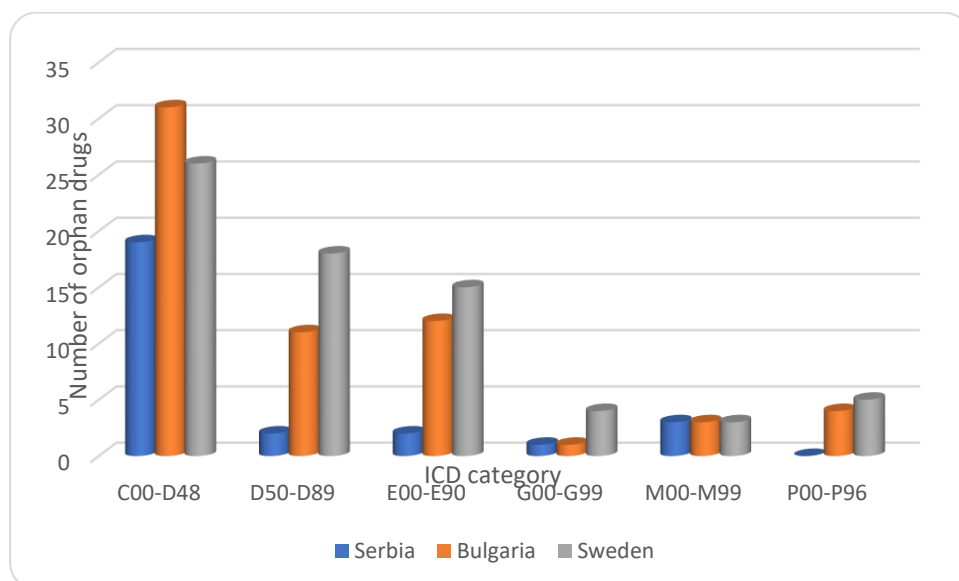


Фигура 20. Реимбурсирани лекарства-сираци в Швеция, България и Сърбия с предварително установен статут, по АТС код

Най-високият дял на реимбурсирани лекарствени продукти, разрешени за лечение на редки болести без предварителен статут в проучваните държави принадлежи на онкологичните лекарствени продукти – АТС група ‘L’, последвани от група ‘B’ и ‘J’ (Antiinfectives for systemic use). Няма нито един реимбурсиран лекарствен продукт от следните АТС категории: ‘R’ (Respiratory system), ‘S’ (Sensory organs) и ‘C’ (Cardiovascular system). До лекарствата от групите ‘H’ (Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins) и ‘L’ (Antineoplastic and immunomodulating agents, respectively) пациентите в България и Швеция имат еднакъв достъп (Фигура 21). Що се отнася до достъпа до лекарства-сираци в България и Швеция, той е относително еднакъв – в България има 5 лекарствени продукта, които не са реимбурсирани, а са достъпни за пациентите в Швеция (27 vs. 32 реимбурсирани лекарствени продукти).

Съгласно МКБ, десета ревизия, бяха анализирани редките заболявания, за които има лекарства-сираци в Сърбия, България и Швеция (250). И в трите държави най-много лекарства-сираци има за лечение на неоплазми (C00-D48), с налични 19 лекарства-сираци в Сърбия, съответно 26 – в Швеция и 31 в България. Може да се направи извод,

че достъпът до лекарства-сираци за лечение на редки видове рак в България е най-добър от трите изследвани държави. Втората най-честа категория на МКБ са 'Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism' (D50-D89), като има само 2 реимбурсирани лекарствени продукти в Сърбия, съответно 11 продукта в България и 18 продукта в Швеция. Има два реимбурсирани лекарствени продукти в Сърбия за лечение на ендокринни, хранителни и метаболитни заболявания (E00-E90), 12 продукта в България и 15 – в Швеция. Другите общи индикации включват лекарства за лечение на заболяванията на нервната система ('Diseases of the nervous system') (G00-G99), мускуло-скелетната система ('Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue' (M00-M99)) и някои заболявания в перинаталния период ('Certain conditions originating in the perinatal period' (P00-P96)), като в последната група няма нито един лекарствен продукт реимбурсиран в Сърбия.



Фигура 21. Брой реимбурсирани лекарства-сираци по показания

Сравнителният анализ на достъпа до лекарства-сираци в България, Сърбия и Швеция показва, че пациентите в Швеция имат по-добър достъп, на второ място е България и след това Сърбия. При лекарствата за лечение на онкологични редки заболявания България дори е осигурила по-добър достъп от този в Швеция (31 лекарства

в България спрямо 26 в Швеция). Установените разлики биха могли да бъдат обяснени с различия в регулаторните подходи за разрешаване за употреба, ценообразуване и реимбурсиране на лекарствата-сираци. Ниският дял в Сърбия на лекарствата-сираци с разрешение за употреба в ЕС, които са реимбурсирани вероятно се дължи на непълно съответствие на сръбското лекарствено законодателство с европейското такова (въпреки съществените промени на системата на здравеопазване в Сърбия през 2000 г.) и съществуването на национална процедура за разрешаване за употреба, която води до закъснения в достъпа.

Очевидно е, че общата политика на ЕС в областта на лечението на редките заболявания улеснява достъпът до лекарства-сираци в държавите-членки на ЕС. Разбира се, не всички лекарства-сираци са достъпни в държавите-членки – например 34 лекарства с предварително определен статут на лекарство-сирак и 34 лекарствени продукта без такъв статут, но с показания за приложение при редки болести не са реимбурсирани в България и съответно, 29 лекарства-сираци и 27 лекарствени продукти без предварителен статут не са реимбурсирани в Швеция. Разликите в достъпа биха могли да се обяснят и сравнявайки размера на brutния вътрешен продукт за трите държави, чрез паритета на покупателната сила (purchasing power parity (PPP)) на глава от населението за Сърбия (10.642 international dollar), България (13.597 international dollar) и Швеция (40.394 international dollar) през 2011 г. (251).

На фона на значителната разлика между България и Швеция, към 2011 г. системата на здравеопазване на страната е осигурила достъп до значителна част от лекарствата, прилагани за лечение на редките заболявания, в сравнение с Швеция (В България има едва 5 лекарства-сираци по-малко от Швеция и 7 лекарства без предварително определен статут).

IV.6. Сравнително проучване на достъпа до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния – дванадесет години по-късно

Разбираемо е, че България трябва да се стреми да въведе най-добрите постижения на медицината и лекарствената политика, ако иска да осигури цялостни и адекватни грижи за хората с редки заболявания. Степента на внедряване на постиженията в тази област обаче, зависи от националната политика за редки заболявания, наличният бюджет, нагласите в здравеопазването, политизирането му и адекватността на функционирането на националните системи за реимбурсиране на лекарствата-сираци и оценка на здравните технологии. Грижата за хората с редките заболявания еволюира и обхваща приложението на все повече лекарства. Така например през 2011 г. има 68 разрешени за употреба лекарства, с първоначално определен статут като лекарства-сираци, а в началото на 2023 г. те са вече 157 (234). Логично е, да се очаква че за 12 години законодателството в областта на лекарствената политика и в частност за лекарствата-сираци, както и в осигуряването на интегрирана грижа за хората с редки заболявания се е усъвършенствало и достъпът до лечение се е подобрил.

Несъмнено е добре да се стремим към тези държави, осигурили най-добрата грижа и това предопредели разглеждането на законодателството за лекарства-сираци и състрадателна употреба на лекарствата в САЩ, ЕС и избрани държави от ЕС (Великобритания, Германия, Италия, Франция и др., но в същото време е показателно каква е степента на осигуреност с лекарства-сираци в България, в сравнение с държави, които имат сходно икономическо и политическо развитие, каквито са Гърция и Румъния. Това предопредели и интересът към сравнението на достъпът до лекарства-сираци, установен с проучването от 2011 г. и 12 години по-късно.

Установи се, че за това време броят на лекарствените продукти с първоначално установен статут на лекарство-сирак, разрешени за употреба по централизираната процедура е нараснал от 68 на 157 лекарства. В същото време има и 12 лекарствени

продукта-сираци, които са оттеглени от пазара от притежателите на разрешения за употреба. Както и през 2011 г. и този анализ е разделен на две части – достъп до лекарствени продукти, които имат първоначално определен статут на лекарство-сирак и достъп до лекарствени продукти, които се прилагат за лечение на редки заболявания, но нямат статут на лекарство-сирак. Тези вторите, обикновено имат одобрени няколко показания, едно от които или повече са за лечение на редки заболявания, но нямат предварително определен статут на лекарство-сираци или този статут е оттеглен. Тези лекарствени продукти може да имат статут на лекарства-сираци в други региони по света и са включени в списъка на DG SANTE на лекарствени продукти, получили разрешение да употреба. Сравнителният анализ е извършен по търговско наименование на лекарствените продукти, а не по INN, тъй като във втория списък с лекарствени продукти (лекарствените продукти, които се прилагат за лечение на редки заболявания без статут на лекарство-сирак) има лекарства, които имат одобрени показания за лечение на редки заболявания, и са със същото INN, както и лекарствени продукти, които нямат одобрени показания за приложение при редки болести. Така например лекарствения продукт Abseamed (epoetin alfa) има одобрено приложение при рядкото заболяване симптоматична анемия (концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl) при възрастни с първични миелодиспластични синдроми (МДС) с нисък или междинен риск - 1, които имат нисък серумен еритропоетин (< 200 mU/ml). В същото време има одобрени още 5 показания, които не са редки заболявания. За тези пет показания има разрешени за употреба и други продукти с INN epoetin alfa, които нямат одобрено показание за рядко заболяване.

Например epoetin alfa е показан при възрастни на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента за лечение на анемия и намаляване на

необходимостта от трансфузия, както и за възрастни без жлезен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв и има няколко такива продукта, реимбурсирани в България, но не и Abseamed, който е с одобреното показание при рядкото заболяване. Както и преди 12 години, и проучването от м.март 2023 г. показва различия в достъпа до лекарства-сираци с първоначално определен статут между трите проучвани държави. Видно е, че броят на лекарствените продукти-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак значително се е увеличил, от 68 – на 157 лекарства, т.е. увеличението е от повече от двойно – със 130.88%. В проучваните държави обаче са реимбурсирани значително по-малко лекарства за лечение на редки заболявания (227,230).

IV.6.1. Наличност на лекарства с първоначално определяне като лекарства-сирак в проучваните държави

За 12 годишен период, броят на лекарствените продукти в Румъния (203) остава непроменен (общия брой е същия, но има промени в лекарствените продукти, поради отпаднали такива). В България са реимбурсирани само 46 лекарства за лечение на редки заболявания с предварително определен статут, а в Гърция – 54 продукта (*Фигура 22*).



Фигура 22. Реимбурсирани лекарства-сираци (с предварителен статут) в България, Гърция и Румъния – 2023 г.

Разлика има не само в достъпността до определени лекарствени продукти, но също така и до различните лекарствени форми. Така например в България се реимбурсира една лекарствена форма на Accofil - Solution for injection/infusion, 30 MU (300 mcg/0.5 ml), mcg, Pack: 5 pre-filled syringes + 5 alcohol swabs, докато в Румъния се реимбурсират още 7 лекарствени форми на същия лекарствен продукт. 89 лекарствени продукта (55.41%) не достъпни чрез системата на реимбурсация и в три проучвани държави. Има три лекарствени продукта, които са налични само в България – vosoritide (има само пределна цена), regvaliasе (има само пределна цена) и lanadelumab (включен в Приложение 1 и 2 на ПЛС). 23 лекарствени продукта-сираци са налични и в трите държави.

Повечето лекарства за лечение на редки заболявания, включени в Позитивния лекарствен списък се реимбурсират на 100%, но има и лекарства, които не са с първоначално определен статут на лекарства-сираци и които се реимбурсират 75 %. Такъв пример са Enbrel и Erelzi, прилагани за лечение на полиартрит при деца и подрастващи на възраст над 2 години, които не са повлияли от лечението с или са

нетолерантни към methotrexate; Продуктите се реимбурсират 100%, ако са закупени за нуждите на приложението в болнични условия.

Сравнението на динамиката на реимбурсирането на лекарства за лечението на редки заболявания за периода 2011 г. – 2023 г. показва, че в България е намалял относителния дял на лекарствата-сираци, които са разрешени за употреба в ЕС и са с първоначален статут, което означава, че достъпът на хората с редки заболявания е значително затруднен – от 35.29% на едва 29.3% , като при това 3 от лекарствените продукти са само с пределна цена (*Фигура 23*), т.е. разходите за лечението с тези продукти трябва да се поемат от самите пациенти и техните семейства, което ги прави достъпни във физически, но не и във финансов смисъл.

22 лекарствени продукта са включени в приложения № 1 и 2 на ПЛС, т.е. могат да се използват и за домашно лечение, а 21 лекарствени продукти – само в приложение №2 на ПЛС. Оказва се, 12 години по-късно, че Гърция и Румъния, след първоначално набраната скорост след приемането на националните програми за лечение на редки заболявания значително са забавили достъпа до лечение с лекарства-сираци, като намалението е внушително – за Гърция от 66.18% през 2011 г. на 34.4% през 2023 г., а за Румъния – от 52.94% през 2011 г. на 22.93% през 2023 г. (*Фигура 24*).



Фигура 23. Динамика на реимбурсирането на лекарства-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак в проучваните държави 2011 vs 2023 г.



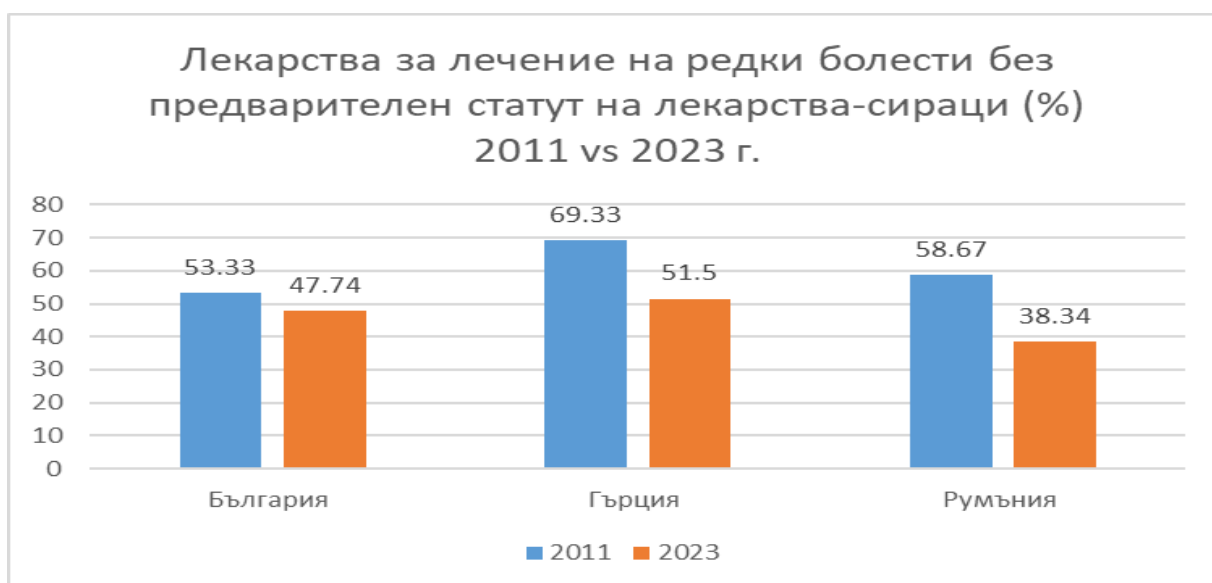
Фигура 24. Реимбурсирани лекарства-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак в България към 02.03.2023 г.

IV.6.2. Наличност на лекарства, разрешени за употреба при редки заболявания без първоначално определяне като лекарство-сирак в проучваните държави

През 2011 г. в списъкът на разрешените за употреба лекарствени продукти, употребявани за лечение на редки болести, без предварително определен статут на лекарство-сирак са 75, за сравнение към 2.03.2023 г. те са 266 лекарствени продукта, т.е. увеличението е с 255%, или 3.54 пъти, което е повече от значително увеличение за такъв сравнително малък период – 12 години (Фигури 25, 26). Видно е от Фигура 26, че и в трите държави достъпът до лекарства за лечение на редки заболявания без предварително определен статут на лекарство-сирак е влошен, като най-значително е влошаването в Румъния. Най-много са включените в ПЛС лекарства за болнична употреба (Фигура 27).



Фигура 25. Реимбурсирани лекарства за лечение на редки заболявания без първоначално определен статут на лекарство-сирак в България към 02.03.2023 г



Фигура 26. Динамика на реимбурсирането на лекарства за лечение на редки болести без първоначално определен статут на лекарство-сирак в проучваните държави 2011 vs 2023 г.



Фигура 27. Лекарства за лечение на редки болести без предварително определен статут на лекарство-сирак в България, Румъния и Гърция към 2.03.2023 г.

IV.6.3. Промени в законодателството на проучваните държави след 2011 г.

През 2016 г. В Румъния се въвежда система за оценка на здравните технологии, която по мнението на изучаващите я, ориентира системата към реимбурсиране на по-евтини лекарства и към големи отстъпки. Моделът, който прилага румънското правителство е основан на 6 критерия: оценка на здравните технологии от Франция, Великобритания, Германия; определен брой държави от ЕС, в които лекарствения продукт е реимбурсиран (по подобие на България); развитието на местни данни от пазара (real-world data study) и оценка на бюджетното въздействие. До м. декември 2015 г. повече от 200 досиета за оценка на здравните технологии са оценени по възприетата точкова система и позитивния лекарствен списък бе актуализиран. 25 нови лекарствени продукти, 11 фиксирани лекарствени комбинации, 2 нови показания и 4 лекарства-сираци бяха включени в позитивния лекарствен списък (безусловно), а 4 лекарствени продукта бяха включени под условие, при определени търговски ангажименти от страна

на притежателите на разрешенията за употреба. Точковата система се използва и за изключване на лекарства от позитивния лекарствен списък – 16 лекарства са изключени от списъка, а за 21 други е намалено нивото на реимбурсиране (20%) (351). Тази промяна в лекарствената политика на Румъния е в отговор на дългогодишните констатации, че в Румъния се реимбурсират лекарства, които не са разходно ефективни.

Lorert и кол. откриват 30 лекарствени продукта (от топ 50 лекарства в позитивния лекарствен списък на Румъния), които не са разходно-ефективни (279).

В Румъния лекарствата-сираци са включени в специална програма. Притежателят на разрешение за употреба подава заявление до агенцията по лекарствата и медицинските изделия - National Drug and Medical Device Agency (NDMDA). Оценката се състои в точково оценяване на реимбурския статус на съответния лекарствен продукт във Великобритания, Германия и Франция. Лекарствата-сираци получават допълнително бонус точки в сравнение с други лекарствени продукти. Правителството публикува решението за реимбурсиране на Агенцията в Държавния вестник на Румъния. След издаването на терапевтичен протокол, реимбурския статус става ефективен чрез съвместна заповед на националния здравно-осигурителен фонд и министерството на здравеопазването (284).

От 2012 г. отговорността за ценообразуването на лекарствените продукти в Гърция е прехвърлена от Министерство на развитието (Ministry of Development) към EOF, с цел да се повиши ефективността на процесите по вземане на решение. С промяната, процесът става по-централизиран и ценовите листи, изготвени от EOF се публикуват от Министерство на здравеопазването (123). В началото на 2018 г. в страната се предприема сериозна реформа на системата на реимбурсиране на лекарствени продукти, като Комитетът за Позитивния лекарствен списък се заменя с Комисия, която прави оценка и взема решения за реимбурсирането на лекарствата (Assessment and

Reimbursement of Medicines for Human Use Committee), която на практика е институцията, която извършва оценка на здравните технологии (ОЗТ). ОЗТ комисията се състои от 11 члена, които в научно отношение са подпомагани от специализиран секретариат. Експертите и секретариатът се назначават от Министерство на здравеопазването. Комисията е отговорна за включване и изключване на лекарствените продукти от Позитивния лекарствен списък на базата на клиничните предимства на лекарствените продукти, сравнението им с други реимбурсирани лекарства, разходната ефективност и бюджетното им въздействие. Промяната в системата се съчетава и със задължителното въвеждане на електронното предписване на лекарствени продукти, чиято основна цел освен контрол върху предписването и отпускането на лекарства е и създаването на регистри за съответни заболявания. Подобно на процесите в България, и в Гърция се въвеждат преговори за отстъпки, които се водят от специална комисия. Позитивният лекарствен списък се съставя по 4-то ниво на АТС-класификацията, като има вътрешно рефериране, а цената се определя в рамките на дадения клъстер (182).

IV.7. Проучване на регулаторната рамка за състрадателна употреба в България и сравнителен анализ с други държави

IV.7.1. Състрадателна употреба на лекарствени продукти в България

Всички лекарствени продукти със статут на лекарства-сираци, които са пуснати на българския пазар, *de facto* са получили разрешение за употреба по централизирана процедура, разгледана в т. II.6.2. Проблемът с наличието на българския фармацевтичен пазар на лекарства, предназначени за лечение на редки заболявания, обаче стои отдавна на дневен ред, независимо, че с решението му са ангажирани редица нормативни актове.

Според Закона за Лекарствените Продукти в Хуманната Медицина (ЗЛПХМ) чл. 9, ал. 3 (б), лечението с лекарствен продукт за състрадателна употреба съгласно чл. 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета се извършва при

условия и по ред, определени с наредба на министъра на здравеопазването. Правната основа на състрадателната употреба на лекарствените продукти в България е Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, лекарствени продукти, прилагани извън условията на разрешението за употреба, и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (19). Последната актуализация на наредбата е от 2022 г.

В новосъздадения през 2019 г. Раздел IV са описани условията и реда за лечение на пациенти по програми за състрадателна употреба и за това за първи в наредбата се появява терминът “състрадателна употреба” - лечението на група от пациенти, страдащи от хронично или тежко инвалидизиращо заболяване или заболяване, което може да се счита за животозастрашаващо, и които не могат да бъдат лекувани удовлетворително с помощта на разрешен лекарствен продукт, се провежда по програма за състрадателна употреба след съгласуване с Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) - 19.

Лечението по програма за състрадателна употреба се провежда с лекарствен продукт, който попада в категориите, посочени в чл. 3, параграфи 1 и 2 от Регламент № 726/2004 (357), и:

- е обект на заявление за разрешение за употреба по реда на Регламент № 726/2004; или
- са налични доказателства за ефикасността и безопасността му въз основа на резултатите от провеждащи се клинични изпитвания фаза 3 или по изключение фаза 2 при наличие на становище на комисия от трима лекари, поне един от които е с призната специалност по профила на заболяването, и/или при предоставяне на

положително становище за същата програма за състрадателна употреба от регулаторен орган на друга държава -членка на ЕС.

Лечение по програма за състрадателна употреба се осъществява в лечебни заведения по чл. 9, ал. 1, т. 1 и 2 и чл. 10, т. 3б от Закона за лечебните заведения (ЗЛЗ), както и в лечебни заведения за болнична помощ по чл. 5, ал. 1 от ЗЛЗ към Министерския съвет, Министерството на отбраната, Министерството на вътрешните работи, Министерството на правосъдието, Министерството на транспорта, информационните технологии и съобщенията. Програма за състрадателна употреба с лекарствен продукт, съдържащ наркотични вещества, може да се провежда само в лечебните заведения по ал. 2, в структурата на които е разкрита аптека, притежаваща лицензия съгласно чл. 33, ал. 1 от Закона за Контрол върху Наркотичните Вещества и Прекурсорите (ЗКНВП), или които са сключили договор с друго лечебно заведение, в структурата на което е разкрита аптека, притежаваща лицензия съгласно чл. 33, ал. 1 от ЗКНВП.

Право да заявява програма за състрадателна употреба има:

- заявителят на разрешение за употреба по чл. 6 от Регламент (ЕО) 726/2004 за съответния лекарствен продукт; или
- производителят на лекарствения продукт или възложителят на одобрено клинично изпитване в случаите, когато лекарственият продукт не е обект на заявление по чл. 6 от Регламент (ЕО) 726/2004 (357).

Заявителят на програмата за състрадателна употреба носи отговорност за възлагането, организацията, провеждането и финансирането ѝ. За съгласуване на програма за състрадателна употреба отговорното лице подава заявление в ИАЛ по образец, утвърден от изпълнителния директор. Съдържанието на заявлението е описано в чл. 20, ал. 4 от Наредба № 10 от 2011 г. В заявлението се посочва описание на заболяването и обосновка, че пациентите, за които е предназначен лекарственият

продукт, страдат от хронично или тежко инвалидизиращо, или животозастрашаващо заболяване; както и обосновка защо целевата група пациенти не може да бъде лекувана с лекарствен продукт, разрешен за употреба в Република България и защо целевата група пациенти не може да бъде включена в текущо клинично изпитване.

Срокът за разглеждане на документацията от страна на ИАЛ е 14 дни. Когато не установи непълноти или несъответствия в подадената документация, ИАЛ уведомява писмено заявителя, че документацията е валидна и съгласува програмата за състрадателна употреба. При установени непълноти и/или несъответствия в документацията ИАЛ изисква писмено от отговорното лице да представи допълнителна информация в срок до 14 дни от датата на уведомлението. Изпълнителната агенция по лекарствата уведомява Европейската агенция по лекарствата за съгласуваната програма за състрадателна употреба, като посочва дали е необходимо становище от CHMP за условията за състрадателна употреба. В случай на поискано становище от Комитета, програмата може да започне след получаването му. ИАЛ също така публикува на своята интернет страница информация за програмата за състрадателна употреба. Агенцията поддържа актуализиран списък с данни за включените в програмата за състрадателна употреба пациенти, лечебните заведения и лекуващите лекари. Също така документира получените съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти, включени в програмата за състрадателна употреба, и ги изпраща в базата данни EudraVigilance.

При наличие на съгласувана от ИАЛ програма за състрадателна употреба лекуващият лекар може да уведоми пациент със съответното заболяване за провеждането ѝ и за възможността да бъде включен в нея. Пациент може да бъде включен за лечение в програма за състрадателна употреба само след подписване на писмено информирано съгласие, което може да бъде оттеглено по всяко време. Заявителят осигурява безвъзмездно лекарствения продукт и всяко изделие, необходимо

за прилагането му в рамките на програмата за състрадателна употреба. Програмата за състрадателна употреба продължава, докато лекарственият продукт бъде пуснат на пазара, но не по-късно от една година от започването ѝ; или ако отговорното лице прекрати програмата предсрочно, за което уведомява ИАЛ. Отговорното лице може да продължи програмата за състрадателна употреба след съгласуване с ИАЛ.

С Наредба №10/2011 г. (20) се регламентира и предписването на неразрешени лекарствени продукти на конкретни пациенти в болнични заведения. Според чл. 4, ал. 1 неразрешени за употреба лекарствени продукти могат да се предписват от комисия от трима лекари от съответното лечебно заведение за болнична помощ, поне един от които е с призната специалност по профила на заболяването. Това е също една правна възможност за осигуряване на достъп до лекарствен продукт-сирак, който все още не е разрешен за употреба и при отсъствие на съгласувана с ИАЛ програма за състрадателна употреба, но в този случай разходите се поемат от пациента или от болничното лечебно заведение.

IV.7.2. Състрадателна употреба на лекарствени продукти в избрани държави

IV.7.2.1. Състрадателна употреба на лекарства в САЩ

В САЩ терапевтичната употреба на изпитвани лекарства извън контекста на клиничните изпитвания е позволена по силата на регулациите за „разширен достъп“ (expanded access). Процесът е под контрола на FDA и съответните изисквания се съдържат в Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 Part 312, Subpart I “Expanded access to Investigational Drugs for Treatment Use” (440).

Според регулациите на FDA съществуват три основни категории на програми за разширен достъп:

- индивидуални пациенти, включително в състояние на спешност;

- средни по размер пациентски популации;
- лечение с изпитван лекарствен продукт (investigational new drug, IND) или терапевтичен протокол за по-широко приложение.

Основните изисквания за всички програми за разширен достъп включват следните:

- сериозно или животозастрашаващо заболяване, за което няма задоволителна терапия;
- потенциалните ползи оправдават предвидимите рискове, като възможните рискове не са неприемливи в контекста на заболяването;
- не застрашават иницирането, провеждането и завършването на клинични изпитвания, необходими за получаване на разрешение за употреба. Още повече, тези програми са предназначени за пациенти, които не могат да бъдат включени в клинично изпитване.

Лекарите, които провеждат този вид терапии трябва да докладват нежеланите лекарствени реакции на спонсора, да получат информирано съгласие от пациентите, както и одобрение от местните етични комисии (institutional review board, IRB).

На 30 май 2018 г. в САЩ т. нар. федерален „Right to Try Act“ от 2017 е превърнат в закон, който предоставя на пациентите с животозастрашаващи заболявания алтернативен път за достъп до изпитвани медикаменти, които са завършили фаза 1 клинично изпитване, без да е необходимо разрешение от FDA. Според критиците на този закон, достъпът на пациентите до лекарствени продукти в ранна фаза на развитие може не само да не помогне, но и да влоши тяхното състояние. Освен това, такъв вид закони могат да нарушат надзорните функции на FDA като лекарствен регулатор (67).

IV.7.2.2. Състрадателна употреба на лекарства в Германия

Състрадателната употреба на лекарства е въведена в немското законодателство с 14-тото изменение на Германския Закон за Лекарствата (German Medicines Act, AMG) от 06 септември 2005 и допълнена с изменението на Закона от м. юли 2009 г. (66, 337).

Наредбата за лекарствени продукти за състрадателна употреба (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung, AMHV) съгласно Секция 80 на Германския Закон за Лекарствата е публикувана на 21 юли 2010 във Федералния Държавен Вестник 2010 част I Н. 37 и е влязла в сила на 22 юли 2010. Наредбата е в съгласие с Чл. 83 на Регламент (ЕО) 726/2004 (337,357).

Наредба AMHV регулира процесът по отпускане на неразрешени за употреба лекарствени продукти с цел безвъзмездно лечение на определена група тежко болни пациенти, които не могат да бъдат лекувани с разрешени за употреба лекарствени продукти. Условието е лекарствата да са обект на клинично изпитване или да е в ход процедура за получаване на разрешение за употреба. Лечението на индивидуални пациенти под стриктния контрол на лекар с неразрешени лекарства, не е обект на наредбата (66,337).

Лицето, което поема отговорността за провеждането, организацията и финансирането на програмите за състрадателна употреба уведомява компетентните органи за такава програма. Отговорното лице предоставя цялата изискуема информация относно планирането и провеждането на програмата: административни данни, информация за лекарствения продукт, описание на заболяването, критерии за избор на участниците и планиран брой, обосновка защо пациентите трябва да бъдат включени и защо не могат да участват в клинично изпитване, данни за качество, безопасност и ефективност на лекарствения продукт, критерий за прекратяване на програмата. Пациентите могат да вземат участие само след подписване на информирано съгласие.

Върховният компетентен федерален орган уведомява отговорното лице в рамките на 14 дни от подаване на заявление в случай на положително становище. Програмата може да започне веднага след получаване на положително становище и в случай, че не са повдигнати възражения от страна на регулаторния орган.

Ако лекарствените продукти се състоят или съдържат генно модифицирани организми (ГМО), разрешението на клинично изпитване от компетентните федерални регулаторни органи трябва да включва и употребата на тези генно модифицирани организми и в програма за състрадателна употреба. Това е възможно само в случаите, когато не са правени промени в клиничното изпитване, които биха повлияли върху риска за здравето на трети лица и за околната среда. Ако са направени такива промени, регулаторният орган трябва да се консултира с Федералната Агенция за Защита на Потребителите и Безопасност на Храните преди да вземе решение (66,337).

Програмата за състрадателна употреба се прекратява с решение на отговорното лице или с получаване на разрешение за употреба на медикамента, но не по-късно от една година след получаване на положително становище от компетентните органи. Отговорното лице се задължава да предоставя всякаква информация, свързана с безопасността и възникналите нежелани лекарствени реакции от употребата на прилаганото лекарство. Също така трябва да уведоми властите в случай на преждевременно прекратяване на програмата, както и при промени в индикацията, лекарствената форма, дозировките на използваното лекарство, и всички промени, които биха имали ефект върху безопасността на пациентите (331).

Федералният компетентен орган от своя страна има следните задължения:

- да информира Федералната Агенция за Защита на Потребителите и Безопасност на Храните за постъпило заявление за състрадателна употреба на лекарствен продукт, съставен от или съдържащ генно модифицирани организми;

- да извести Европейската Агенция по Лекарствата за всички програми за състрадателна употреба;
- да осигури своевременното оповестяване на всички подозирани сериозни нежелани лекарствени реакции към ЕМА в рамките на 15 дни;
- да направи достъпна информацията за налични програми за състрадателна употреба до широката общественост.

Съгласно Секция 77 на Германския Закон за Лекарствата, върховният компетентен федерален орган е Федерален Институт за Лекарства и Медицински Продукти (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM), освен ако Институт Паул-Ерлих (Paul-Ehrlich Institut, PAI) или Федералната Агенция за Защита на Потребителите и Безопасност на Храните не са компетентни. Институт Паул-Ерлих е компетентен орган за серуми, ваксини, кръвни продукти, костно-мозъчни продукти, тъкани и тъканни продукти, алергени, лекарства за съвременни терапии, ксеногенни медицински продукти и кръвни компоненти, произведени с методите на генното инженерство (294).

По силата на немското законодателство BfArM и PAI са двата института, които представляват компетентен орган за програмите за състрадателна употреба. И двете структури са задължени да издадат проект за публично съобщение относно програмите за милосърдна употреба при първа възможност. Заявления за програма за състрадателна употреба може да се подаде и до двата органа, на електронен или хартиен носител. От 23 юли 2010 г. започването на която и да е програма за състрадателна употреба изисква потвърждение на уведомлението от върховния федерален компетентен орган (BfArM или PAI).

Съществуват различни категории лекарствени продукти с различни срокове за уведомяване относно програмите за състрадателна употреба, които са под юрисдикцията на института Паул-Ерлих.

- **Категория 1** – лекарства известни от клинични изпитвания или с подадени заявления за получаване на разрешение за употреба (вкл. генно модифицирани организми, без да са налице изменения, които биха променили оценката на риска за здравето на трети лица или за околната среда); с изключение на лекарствени продукти за съвременни терапии. След подаване на уведомяване от страна на отговорното лице, компетентният орган разполага с 14 дни, за да определи пълнотата на документацията и да направи научна оценка. В края на този двуседмичен период, ако не са налични възражения, се издава потвърдено уведомяване, с което може да стартира програмата за състрадателна употреба.
- **Категория 2** – лекарства, които не са известни от клинични изпитвания или не са с подадени заявления за получаване на разрешение за употреба, или лекарствени продукти за съвременни терапии (познати или непознати). В този случай срокът за оценка на документацията се удължава до 60 дни.
- **Категория 3** – Генно модифицирани организми, които не са известни от клинични изпитвания или не са с подадени заявления за получаване на разрешение за употреба, или известни ГМО, с изменения, които са способни да променят оценката за риска върху здравето на трети лица и за околната среда. Срокът не е точно определен, освен че би трябвало да е уместен (337).

След изтичане на едногодишния срок на програмата, отговорното лице може да подаде ново заявление за подновяване на програмата, докато лекарството не получи разрешение за употреба.

В *Таблица 29* са обяснени основните разлики и характеристики на програмите за ранен достъп, насочени към индивидуални пациенти и програмите за състрадателна употреба за група от пациенти в Германия.

Таблица 29. Основни разлики и характеристики на програмите за състрадателна употреба в Германия

	Програма за поименни пациенти	Програма за състрадателна употреба
Тип	Индивидуални пациенти	Група/коhorta пациенти
Отговорни органи	BfArM и PEI	
Инициатор	Лекуващ лекар	Производител/притежател на лиценза
Продължителност	До 1 година с възможност за подновяване докато лекарството не е налично на пазара	
Цени и реимбурсиране	Лекарството е предоставено безвъзмездно	
Рестрикции и изисквания	Пациентите би трябвало да се включат в клинични изпитвания, ако е възможно	Лекарството е обект на клинично изпитване в Германия или в друга държава. Трябва да се покаже неговата безопасност и очаквана ефикасност, медицинската нужда, както и обосновка защо пациентите не могат да бъдат включени в клинично изпитване

По-долу е направен преглед на някои програми за състрадателна употреба, които са съгласувани със съответните отговорни институции (71,72,324):

- Полатузумаб ведотин**, *Roche Pharma AG* – конюгат антитяло-лекарство за интравенозна употреба. Прилага се в доза 1.8 mg/kg в комбинация с 375 mg/m² Ритуксимаб/375 mg/m² Ритуксимаб + 90 mg/m² Бендамустин интравенозно на всеки 3 седмици за 6 цикъла. Влива се при пациенти с рецидив или трудно лечим дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), за които се изчерпани всички терапевтични опции или които са били третирани с поне две линии на лечение включително R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин хидрохлорид, винкристин, преднизолон) или подобен режим за първа линия DLBCL, и които не са подходящи за лечение с CAR-T клетъчна терапия. Датата на потвърдено уведомление е 07 януари 2019 г., а продължителността на програмата е до 06 януари 2019 г.
- Кризанлизумаб (SEG 101)**, *Novartis Pharma* – моноклонално антитяло за интравенозна терапия. Приложението е по следната схема: 5mg/kg, ден 1 от седмица 1, ден 1 от седмица 3 и след това на всеки 4 седмици. Превантивно лечение и намаляване на честота на рецидивиращи вазо-оклузивни кризи (VOC) при пациенти диагностицирани със сърповидноклетъчно заболяване, които получават кризи въпреки провеждането на терапия с

хидроксикарбамид/хидроксиурея. Потвърдено уведомление от Институт Паул Ерлих е получено на 19.12.2018 г. и за край на програмата се счита 18.12.2019 г.

- **Куизартиниб**, Daiichi-Sankyo, Inc. US – програмата е насочена към пациенти с рецидив или трудно лечима остра миелоидна левкемия с FLT3-ITD. Програмата е стартирала на 21 февруари 2019 г. и се планира да продължи до 21 февруари 2020 г.. В същото време куизартиниб получава негативна оценка от страна на СНМР и ЕМА препоръчва отказ на разрешението за употреба на 17 октомври 2019 г. В страницата на ЕМА е публикувано официално уведомление от производителя за липса на последствия за пациентите в клинични изпитвания и в програми за състрадателна употреба.
- **Авакопан** (Vynpenta[®]), *Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.* – при пациенти с анти-неутрофилните цитоплазмени антитела (ANCA)-асоцииран васкулит (AAV), включително грануломатозен васкулит на малките съдове с полиангиит (GPA, позната като синдром на Вегенер) и микроскопичен полиангиит (MPA). Програмата е започнала на 08 януари 2019 г., с планирана продължителност 1 година. На 23 януари 2019 г. производителят уведомява СНМР, че оттегля заявлението за получаване на разрешение за употреба, за да продължи със събирането на допълнителни данни от текущо клинично изпитване. Според производителя няма да има последици за участниците в програмите за състрадателна употреба.
- **Фенфлурамин хидрохлорид**, *Zogenix GmbH* – прилага се перорално в доза 2.5 mg/ml за лечение на припадъци свързани със синдром на Драве (тежка форма на епилепсия, припадъците не се поддават на лечение). Програмата е започнала на 15 януари 2019 г. и продължава до 15 януари 2020 г.
- **Авапритиниб**, *Blueprint Medicines Corporation* – филмирани таблетки за перорална употреба (100 mg), предназначени за пациенти с гастроинтестинален стромален тумор (GIST). Програмата е с продължителност 1 година считано от 28 декември 2018 г.

- **Гилтеритинимиб (Xospata®)**, Astellas Pharma - FMS-подобна тирозин киназа 3 (FLT3) рецидивираща или трудно лечима остра миелоидна левкемия (AML). Програмата е стартирала на 21 май 2019 г. На 24 октомври 2019 г. лекарството е получило разрешение за употреба от ЕМА, в категорията на лекарства-сираци.
- **Аплелизиб (Piqray®)**, Novartis Pharma GmbH – под формата на таблетки от 50 mg и 200 mg, за лечение на пациенти с HR-позитивен, HER2-негативен авансирал карцином на гърдата с мутирала фосфоинозитид-3-киназа. Периодът на провеждане на програмата е 07 юни 2019 г. – 08 юни 2020 г. Лекарството е одобрено от FDA на 24 май 2019 г. като първото и единствено лекарство за лечение на пациенти с точно този вид карцином на гърдата.
- **Сипонимод (Mayzent®)**, Novartis Pharma GmbH – пациенти с вторична прогресираща множествена склероза, за които няма алтернативно лечение, могат да се включат в програмата от 16 юли 2019 г. до 16 юли 2020 г.. На 14 ноември 2019 г. CHMP е приел положително становище по отношение на разрешаването му за употреба при пациенти с вторична прогресираща множествена склероза с активно заболяване.
- **Гивосиран 189 mg/mg**, Alnylam Pharmaceuticals Inc. – лечение на остра чернодробна порфирия при възрастни и деца над 12 години. Началната дата на програмата е 08 януари 2019 г., с продължителност 1 година.

Първите две програми за състрадателна употреба са съгласувани от Институт Паул Ерлих, а останалите – от Федералния Институт по Лекарства и Медицински Продукти.

IV.7.2.3. Състрадателна употреба на лекарства във Франция

Франция има добре разработена схема за програми за състрадателна употреба наречена Временно Разрешение за Употреба (Autorisations temporaires d'utilisation, ATU). Тя позволява приложение при изключителни обстоятелства на лекарства, които не са получили разрешение за употреба и извън контекста на клинично изпитване (53).

Програмите се извършват под стриктния контрол на Френската Национална Агенция за безопасност на здравни продукти (ANSM). Програмите ATU са създадени със закон на 08 декември 1992, като през 1994 г. е създаден ATU Комитета, в рамките на Агенцията по Лекарствата (настоящата ANSM). Комитетът е съставен от лекари и фармацевти, които имат за цел да оценят и да одобрят ATU. Условието на програмите за състрадателна употреба във Франция са регламентирани след това със закон от 28 май 1996 г. Актуалните разпоредби могат да се открият в чл. L5121-12 и чл. R5121-68 от Закона за общественото здраве (78). С него се определят условията, при които е позволена състрадателната употреба, а именно:

- лекарството да не притежава разрешение за употреба във Франция;
- предназначено е за лечение, превенция или диагностициране на рядко или тежко заболяване;
- на пазара няма подходящо лечение за заболяването;
- има предпоставки базирани на научни данни за добра ефективност и безопасност.

На практика съществуват два вида програми за временно разрешение за употреба: поименни ATU (ATUn) и ATU за група/коHORTA пациенти (ATUc), така както е заложено в европейското законодателство.

Кохортните програми засягат само лекарствени продукти, за които има много високи очаквания по отношение на ефикасност и безопасност. Предназначени са за групи пациенти, които са лекувани и наблюдавани според критерии дефинирани в Протокол за терапевтична употреба и за събиране на информация (PTU). Заявленията се подават от притежателя на лиценза за производство под негова отговорност, който едновременно е заявил или планира да заяви молба за получаване на разрешение за употреба. Програмите за състрадателна употреба са с продължителност една година след

получаване на одобрението. Те могат да бъдат подновени, като заявление се подава два месеца преди да изтече първоначално одобрения срок.

Протоколът за терапевтична употреба и за събиране на информация се установява между ANSM и бъдещия притежател за разрешение за употреба. Той позволява да се определят:

- процедурите по мониториране на лекуваните пациенти;
- събиране на данни за ефикасност, нежелани събития, реалните условия на употреба;
- характеристиките на популацията, която има полза от одобреното лекарство.

Събраните данни от Протоколите се обобщават в периодични доклади, които се подават до Агенцията. Обобщенията се изпращат до здравните специалисти.

Поименните ATU програми се заявяват от лекуващия лекар с цел терапия на определен пациент, който не може да участва в клинични изпитвания. Програмата подлежи на одобрение от страна на работна ATU група към ANSM за определен период от време, който може да варира от един ден до една година. Решението се взема на база на наличните научни данни за ефикасност и безопасност за лекарствения продукт, които трябва да показват потенциална полза за пациента. Програмата може да бъде подновена.

Индивидуалната програма за милосърдна употреба може да бъде одобрена от Агенцията в следните случаи:

- ако е в ход заявление за кохортна програма за състрадателна употреба или за получаване на разрешение за употреба; или в случай, че се планира подаване на такова заявление в рамките на определен период;
- ако в момента се провежда клинично изпитване на територията на Франция, или е процес на подаване.

Одобрение за индивидуална програма може да се издаде, дори и някое от горепосочените условия не е спазено, в някой от следните 3 случая:

- възможни са сериозни нежелани последици за пациента в следствие на употреба на наличните терапии;
- когато лекарственият продукт не се предлага вече на пазара; заявлението е подадено за различна индикация от тази, за което е одобрено лекарството и има големи основания да се очакват безопасност и ефикасност в новата индикация;
- заявление за кохортна програма за състрадателна употреба или за клинично изпитване е било отхвърлено за определено показание, но се очаква полза за определения пациент, за когото се заявява индивидуалната програма. Важно е лекуващият лекар и пациента да са информирани за причините да се отхвърли клиничното изпитване или кохортната програма (38,174).

Основните разлики между двата вида програми за състрадателна употреба във Франция са представени в *Таблица 30*.

Таблица 30. Основни разлики и характеристики на програмите за ранен достъп, насочени към индивидуални пациенти и програмите за състрадателна употреба за група от пациенти във Франция

	Програма за поименни пациенти	Програма за състрадателна употреба
Вид	Индивидуални пациенти	Група/коhorta пациенти
Отговорни органи	Френската Национална Агенция за безопасност на здравни продукти	Производител/притежател на лиценза
Инициатор	Лекуващ лекар	Производител/притежател на лиценза
Продължителност	До 1 година с възможност за подновяване;	
Цени и реимбурсиране	Безплатно и пълно реимбурсиране	
Рестрикции и изисквания	<ul style="list-style-type: none"> - Рядко или тежко заболяване, за което няма задоволително налично лечение във Франция - Подадено е заявление за получаване на разрешение за употреба 	
	Предполага се, че лечението ще бъде ефикасно и безопасно за пациента	<ul style="list-style-type: none"> - Предполага се, че лечението ще бъде ефикасно и безопасно за пациента - Събират се данни за възникнали нежелани събития

Лекарствата, които се предписват по програмите за състрадателна употреба се заплащат на 100% от френската държава. От 17 септември 2018 г. влиза в сила нова система за подаване на заявление за временно разрешение за употреба за индивидуален пациент. Това решение е част от програмата за модернизация и прозрачност на ANSM. Системата се базира на единно звено за контакт, към което здравните специалисти (лекари, фармацевти, специализанти по медицина) могат да отправят запитвания за ATU програми. От 01 септември 2019 г. заявления за индивидуални ATU програми се приемат само в електронната система e-Saturn. По този начин Агенцията може да се произнесе много бързо, в рамките на 24-48 часа, в зависимост от лекарствения продукт и от качеството на подадената информация.

Към момента на проучването са били налични над 170 лекарства за употреба в индивидуални програми за временен достъп, а актуалните програми за групи от пациенти са били 17 на брой, някои от които посочени по-долу:

- **Атезолизумаб (Tecentriq®), Roche** - 840 mg, концентрат за инфузия, в комбинация с Абрахане® за лечение на възрастни пациенти с метастазирал или локално авансирал неоперабилен тройно-негативен рак на гърдата, с PD-L1 експресия $\geq 1\%$, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазите. Начало на програмата – 19 август 2019 г.
- **Дупилумаб (Dupixent®), Sanofi Aventis** – 200 mg/300 mg предварително напълнена инжекция; предназначен за лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при подрастващи (между 12 и 17 годишна възраст), които изискват системна терапия и при които има противопоказания, непоносимост или липса на ефект от конвенционалната терапия. Старт на програмата – 07 октомври 2019 г.
- **Гилтеритиниб (Xospata®), Astellas Pharma** – показан при лечение на възрастни с остра миелоидна левкемия, рецидивирани от трета линия или от втора линия, които не са подходящи за интензивна, ретровирусна или catch-up химиотерапия

с мутация на FLT3 гена. В Германия се провежда подобна програма за състрадателна употреба. Програмата е започнала на 07 октомври 2019 г.

- **Трастузумаб (Kadcyla®), Roche** – 160 mg концентрат за инфузионен разтвор; монотерапия за ранни стадии на лечение на HER2-позитивен рак на гърдата с остатъчно инвазивно заболяване в гърдата и/или лимфните възли след трастузумаб-базирана неoadювантна терапия. Програмата е започнала в края на август 2019 г.
- **Ибализумаб (Trogarzo®)** – предназначен за комбинирано лечение с други анти-ретровирални лекарствени продукти за лечение на резистентна HIV-1 инфекция при възрастни, за които не е възможно да се установи режим с анти-ретровирална терапия.
- **Булевиргид** – за лечение на хронична инфекция с хепатит делта вирус при възрастни пациенти. Пациентите могат да бъдат с компенсирана чернодробна цироза или тежка чернодробна фиброза (трета степен фиброза оценена с биопсия или Фиброскан). Подходящи пациенти са също тези с втора степен фиброза, оценена с един от двата метода, с персистираща чернодробна цитолиза (АЛАТ два пъти над нормата за поне 6 месеца). Лечението е приложимо само за пациенти с потвърдена HDV-инфекция чрез позитивен резултат за HDV РНК и/или анти-HDV антитела с давност поне 6 месеца. Започването на терапията трябва да бъде обсъдено от няколко лекари, по възможност с мултидисциплинарен подход и би било възможно, само ако пациентите не могат да бъдат включени в клинично изпитване. Планираното начало на програмата е 09 септември 2019 г.
- **Ескетамин, Janssen – Cilag** – 28 mg назален спрей за лечение на възрастни с резистентни депресивни епизод, които не са отговорили на поне два различни антидепресанта от два различни класа през последния умерен до тежък депресивен епизод. Необходимо условие е пациентите да не са подходящи за електроконвулсивна терапия (ЕСТ), да нямат достъп до нея, да не се повлияват или да отказват ЕСТ. Приложението на ескетамин трябва да бъде придружено и

от лечение с друг нов перорален антидепресант. Програмата стартира в края на септември 2019 г.

- **Олапариб, AstraZeneca** – монотерапия за поддържащо лечение на възрастни новодиагностицирани пациенти с авансирал високостепенен епителен рак на яйчниците, рак на фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак (FIGO III и IV етапи) с BCRA1 мутация, които се повлияват (пълен или частичен отговор) от химиотерапия на база на платина. Програмата за групов ранен достъп до Олапариб е първият случай във Франция, в който лекарството вече е било получило разрешение за употреба, но с друго показание.

Важно е да се отбележи, че провеждането на програми за милосърдна употреба няма изследователска цел и не може да замени или забави клиничните изпитвания. В ранна фаза от развитието на ново лекарство, клиничните изпитвания трябва винаги да са предпочитаната опция, за да се изясни в най-голяма степен съотношението полза/риск на лекарствата.

IV.7.2.4. Състрадателна употреба на лекарства в Италия

Италия е една от първите държави в Европа, която е въвела състрадателната употреба на лекарствата в практиката и в своето законодателство. По силата на Министерски Указ от 7 септември 2017 (D.M. 07.09.2017) обект на състрадателната употреба са лекарства във фаза на клинични изпитвания, предназначени за пациенти страдащи от тежки или редки заболявания, с опасност за живота или за които не съществуват други терапевтични алтернативи (39).

Целта на програмите за състрадателна употреба е да се включат пациенти, които не могат да участват в клинично проучване, или такива при които се е наблюдавал положителен терапевтичен ефект в клинично изпитване при приключена поне фаза 2 с цел продължаване на терапията. Лекарственият продукт трябва да отговаря на условията

изложени в чл. 83, ал. 2 на Регламент (ЕО) 726/2004 (357), т.е. да е подадено заявление за разрешение за употреба или да бъде обект на клинични проучвания във фаза 3. В редки случаи, когато състоянието на пациента е животозастрашаващо, е възможно лекарството да е приключило фаза 2 на проучванията. Към лекарствата за състрадателна употреба се причисляват и продукти, които са одобрени за различно показание, разрешени са за употреба в трети държави или са разрешени в Италия, но все още не са достъпни на пазара.

На база на действащото законодателство е възможно в случаи на редки заболявания или редки тумори, да се прилагат лекарства, за които са налични само данни за биологичната активност и безопасност от клинични изпитвания фаза 1. В такъв случай заявлението цитира предвидимите ползи, които пациентът може да получи на базата на механизъм на действие и фармакодинамичните ефекти на лекарството, и се подава от страна лекаря, управляващ център за редки болести или клиничен център от Националната мрежа за редки видове тумори.

Достъпът до изпитвания лекарствен продукт в контекста на състрадателната употреба е възможен след одобрение от страна на Етичната Комисия, към която е отправено заявлението. Етичната Комисия би могла да предприеме и спешна процедура в зависимост от случая. Комисията уведомява писмено Италианската Агенция за Лекарствата (AIFA) в рамките на три дни след издаване на становището си. Задължително е преди подаване на заявление да се потвърди безплатната доставка на лекарствения продукт от страна на компанията производител.

Заявлението може да бъде подадено от:

- лекуващ лекар за точно определен пациент, който не участва в клинично изпитване, за включване в програма за ранен достъп или поименна програма за милосърдна употреба;

- от повече лекари работещи в различни центрове или многоцентрови групи, които си сътрудничат;
- от лекар или група от лекари, за пациенти, които са участвали в клинично изпитване и лекарството е показало добър профил на безопасност, поносимост и ефикасност, с цел да се продължи тяхната терапия и след края на проучването.

При планирана програма за състрадателна употреба компанията производител трябва да съобщи на Италианската Агенция за Лекарствата поне 15 дни преди стартиране на програмата на посочен от Агенцията имейл адрес. Изпращат се изброените по-горе документи, като Протокола за лечение трябва да бъде еднакъв за всички пациенти. Съобщават се планираните начална и крайна дата, както и периода, в който лекарството ще може да бъде доставяно безплатно. В случай, че крайната дата не е известна, тя може да бъде комуникирана на по-късен етап, но в рамките на 30 дни преди спирането на програмата. Агенцията има право да забрани, прекрати или ограничи приложението на лекарството за състрадателна употреба с цел опазване на публичното здраве. Становището на AIFA се публикува на официалния сайт на Агенцията.

Лекарите и другите специалисти в сферата на здравеопазването са задължени по силата на Д.М. 07.09.2017 да сигнализират до отговорното лице за фармацевтична бдителност към структурата, в която упражняват професията си, или директно към Националната мрежа за фармацевтична бдителност и на Етичната Комисия, за всички предполагаеми нежелани реакции свързани с медикаментите за състрадателна употреба. Информацията трябва да бъде докладвана в рамките на два дни, а за лекарства от биологичен произход след не повече от 36 часа (39, 95).

Според информация, споделена в официалната страница на Италианската Агенция по Лекарствата, към момента на проучването, в Италия има 43 активни

програми за състрадателна употреба. Някои от тях съвпадат с вече обсъдените за Германия и Франция програми.

Някои от активните през 2019 г. програми за състрадателна употреба в Италия, различни от вече изброените за Германия и Франция, са следните:

- **Канабидиол (Epidiolex)** – разтвор за перорална употреба при пациенти със синдром на Драве и синдром на Ленокс-Гасто (тежки форми на епилепсия). Програмата е активна от 2018 г.
- **Аксикабтаген силолейсел (Yescarta®), Gilead** – генна терапия, която се прилага при пациенти с рецидив или трудно лечим дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) и първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (PMBCL). Започнала през 2019 г., но вече е затворена за пациенти с DLBCL. Лекарственият продукт е одобрен и за двете показания и е категоризиран като лекарство-сирак.
- **Бурозумаб (Crysvita®), Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.** - рекомбинантно човешко моноклонално антитяло от клас IgG1 срещу FGF23 получено от клетъчна култура от бозайник – яйчник на китайски хамстер (CHO) – чрез рекомбинантна ДНК-технология. Прилага се за лечение на X-свързана хипофосфатемия с рентгенографски данни за костно заболяване при възрастни.
- **Ниволумаб (Opdivo®)/Ипилимумаб (Yervoy®), Bristol-Myers Squibb** – лечение първа линия на пациенти с авансирал или метастазирал ренален карцином и със среден или висок риск от влошаване.

- **Талазопариб (Talzenna®)**, Pfizer – пациенти с авансирал или метастазирал HER2-отрицателен рак на гърдата с BRCA1 и BRCA2 мутации и без други налични терапевтични алтернативи.
- **Аталурен (Translarna®)**, PTC Therapeutics– лечение на амбулаторни пациенти на възраст между 2 и 5 години, с мускулна дистрофия на Дюшен, която се дължи на nonsense мутация на гена на дистрофина (nmDMD).
- **Ентректиниб**, Roche – монотерапия за възрастни и педиатрични пациенти с локално авансирал или метастазирал позитивен за генетично сливане на неутрофен тирозин-киназен рецептор, прогресирал след терапия или за начална терапия при пациенти, които не са подходящи за друга налична терапия. Лекарственият продукт е разрешен за употреба от FDA.
- **VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta®)**, Vertex – тройна комбинация за пациенти на поне 12 години с муковисцидоза с мутация в гена F508del в хетерозигот и друга мутация с минимална функция. Тройната комбинация е разрешена за употреба от FDA, докато двойната комбинация Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) е одобрена и в Европа.

IV.7.2.5. Състрадателна употреба на лекарства в други държави-членки на ЕС

Програмите за милосърдна употреба в Испания имат за цел да улеснят достъпа до изпитвани лекарствени продукти чрез временно разрешение за употреба. Има ясно определени правила и процеси за програмите, които съгласно европейското законодателство регламентират индивидуално и групово участие на пациенти. Контролът се осъществява от Испанската Агенция за лекарства и продукти за

здравеопазването (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS), по силата на Кралски указ (Real Decreto) 1015 от 19 юни 2009 г. В зависимост от протичането на конкретните преговори, компанията производител може да предостави лекарството бесплатно или не. Лечението с лекарствен продукт за състрадателна употреба подлежи на одобрение и от Етична Комисия (53,67).

В Австрия, Австрийската Федерална Служба за Безопасност в Здравеопазването (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG) е отговорна за надзора на програмите за милосърдна употреба, които са регламентирани от Австрийския Закон за Лекарствените продукти (Arzneimittelgesetz, AMG). Програмите за състрадателна употреба в Австрия обхващат:

- биотехнологични лекарства;
- ветеринарни продукти;
- неразрешени за употреба лекарствени продукти за лечение на СПИН, вирусни заболявания, рак, невродегенеративни нарушения, диабет, автоимунни болести и други нарушения в имунната система;
- *лекарства-сираци.*

В официалната интернет страница на BASG е публикуван списък от около 17 одобрени програми за състрадателна употреба за група от пациенти (71).

В Белгия програмите за състрадателна употреба трябва да бъдат заявени и провеждани по силата на Кралски указ от 25 април 2014 г., който допълва Кралския указ от 14 декември 2006 г. за лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба. Указът е публикуван в Белгийския държавен вестник на 12 юни 2014 г. и влиза в сила на 01 юли 2014 г.. Според информация предоставена от Федералната агенция за лекарствата и продукти за здравеопазването (Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP) в Белгия, към момента на проучването са одобрени 48 програми за

състрадателна употреба. От тях могат да се възползват пациенти с хронични, тежко инвалидизиращи и животозастрашаващи заболявания и които не могат да бъдат успешно лекувани с наличните одобрени лекарствени продукти (141).

Съгласно Закона за лекарствата Финландската Агенция за лекарствата (Fimea) може да позволи прилагането на лекарство, което все още не е разрешено за употреба, на индивидуален пациент за специфични лечебни нужди. Указът за лекарствата (693/1987, 1184/2002 и 868/2005) позволява състрадателната употреба само в изключителни случаи, където няма други възможности за пациента. Лекарствата за състрадателна употреба могат да бъдат предписвани от лекари и лекари по дентална медицина.

Разрешение за програма за състрадателна употреба е необходимо за:

- индивидуално амбулаторно лечение на пациент - подава се индивидуално заявление;
- група от пациенти в болнично заведение, което трябва да подаде заявлението.

Разрешенията важат за една година след датата на издаване (147).

Предоставеният списък на държави, в които е позволено приложението на лекарства за състрадателна употреба не е изчерпателен. Някои държави членки имат дългогодишен опит с програмите за ранен достъп до лекарствата, включително и за състрадателна употреба (напр. Франция, Германия, Италия). В други процесите по регламентиране и организация са още във фаза на развитие. Като цяло местните закони и регламенти са синхронизирани с Европейската правна рамка, но се наблюдават и някои специфични локални разлики.

Националните компетентни органи на всички европейски държави, в които тези програми са приложими, решават дали да одобрят прилагането на лекарствени продукти преди получаването на разрешението за употреба. В техните компетенции е да установят

дали предложената програма за състрадателна употреба би могла да удовлетвори медицинската нужда в зависимост от клиничната практика и наличните алтернативи. Според чл. 83 на Регламент (ЕО) 726/2004 Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба има консултативна роля при поискване от страна на Националния компетентен орган. В повечето случаи заявленията за програма за състрадателна се правят директно до местните органи в съответната държава-членка на ЕС.

IV.7.2.6. Състрадателна употреба на лекарства във Великобритания

В Обединеното Кралство (UK) програмите за състрадателна употреба са започнали през април 2014 г. и се наричат Схеми за ранен достъп до лекарствата (early access to medicines scheme, EAMS). Целта на EAMS е да се предостави достъп на пациенти с животозастрашаващи и тежко инвалидизиращи състояния до лекарства, които все още не са получили разрешение за употреба, когато има ясна незадоволена медицинска нужда. По този начин важни лекарства могат да бъдат използвани от пациентите 12-18 месеца преди получаване на разрешение за употреба (295,320).

Английската регулаторна агенция за лекарства и продукти за здравеопазването (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) издава научно мнение за съотношението полза/риск на лекарствения продукт на базата на предоставените документи. Становището на Агенцията е валидно за една година и подлежи на подновяване. То не заменя стандартните процедури за получаване на разрешение за употреба на лекарствата.

Употребата на лекарства за състрадателна употреба е регулирана от Регламенти за лекарства в хуманната медицина 2012 (Human Medicines Regulations 2012, SI2012/1916), както и Указание 14 относно „Доставка на неразрешени за употреба лекарствени продукти на индивидуални пациенти) (53).

След като лекарствата използвани в EAMS получат разрешение за употреба, те ще бъдат оценени за рутинна употреба от Националния Институт за Здравни грижи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) (325).

Научното становище от MHRA се издава след процес на оценка, състоящ се в две стъпки:

- обозначаване като обещаващо иновативно лекарство (Promising Innovative Medicine, PIM) – дава индикации, че лекарството би могло да бъде избрано за EAMS на базата на ранни клинични данни. Издава се в следствие научна среща на MHRA и може да бъде получено няколко години преди лекарствения продукт да е разрешен за употреба.
- научно мнение за ранен достъп до лекарствения продукт – описва рисковете и ползите на базата на данни събрани от пациенти, които биха имали нужда от него. Това мнение цели да помогне на лекаря и на пациента във взимането на решение дали лекарството да се приложи преди получаването на разрешение за употреба. (295,320).

PIM е задължителен реквизит, за да може компанията производител да кандидатства за EAMS. Същевременно MHRA уведомява NICE за издаден PIM, в условията на търговска тайна, докато информацията не стане публична или не е оповестена от компанията. Силно се поощрява изискването на научно мнение и от NICE, тъй като това е структурата, която извършва оценка на здравните технологии. Това дава възможност на компанията производител да се срещне с NICE и MHRA и да обсъди плановете си за развитие на лекарствения продукт от регулаторна и фармакоикономическа гледна точка.

Следва предварителна среща с MHRA, на която се обсъжда необходимата информация за подаване на заявление за EAMS.

NICE дава възможност също за допълнителни срещи между отдела си за достъп до пазара и компаниите, за да се обсъдят плановете за събиране на информация по време на EAMS програмата. По този начин се подпомагат компаниите в подготовката за възможна технологична оценка (Technology Appraisal, TA) или оценка за високоспециализирани технологии (Highly Specialised Technologies, HST). В някои случаи по време на EAMS програмите е необходимо да се съберат допълнителни клинични и фармакоикономически данни, за да се изяснят доказателствата за клиничната ефективност или очакваната употреба на икономическите ресурси. На тези срещи може да присъстват и представители на Националната Здравна Служба на Англия (NHS England).

Обикновено позитивното становище на MHRA за EAMS програма се издава към края на процеса на развитие на лекарствата, при приключване на клинични изпитвания фаза 3. В някои изключения може да се случи и по-рано. Това становище дава възможност на лекарите да решат дали терапията е подходяща за определен пациент и да я предпишат под тяхна отговорност. Очаква се лекарството да бъде предоставяно безплатно от производителя на NHS по време на EAMS програмата.

NICE започва оценката на здравната технология още по време на EAMS периода, т.е. преди получаване на разрешение за употреба. Същевременно компанията производител започва да подготвя документите за заявление към NICE, като включва нови данни събрани от EAMS. NICE приоритизира оценката на лекарства от програми за състрадателна употреба, ако е уведомен за PIM и положително EAMS становище поне дванадесет месеца преди очакваното получаване на разрешение за употреба. По този начин се скъсява срока на издаване на решение за оценката на здравната технология от шест на три месеца след получаване на разрешение за употреба. NHS England също приоритизира лекарствени продукти, които са били част от програма за състрадателна

употреба, като намалява срока на пускането им на пазара от три на един месец. По този начин се улеснява достъпа на всички нуждаещи се пациенти до новата терапия.

След издаване на положително научно становище MHRA публикува Обществен Доклад за Оценка (Public Assessment Report, PAR) и терапевтични протокол за EAMS на официалната си интернет страница. Докладът включва информация за:

- как се използва лекарственият продукт и как действа;
- обобщение на ключови клинични изпитвания;
- рискове и ползи от лечението;
- причина за издаване на положително становище;
- каквито и да е неясноти;
- данни за протичащи в момента клинични изпитвания;
- мерки за мониториране и управление на риска.

Заявителят на програмата се ангажира да предоставя периодични доклади относно хода ѝ. Точната честота на докладване се решава преди издаване на становище, но обичайно е на всеки три месеца. Основните разлики и характеристики на програмите за ранен достъп, насочени към индивидуални пациенти и за група от пациенти във Великобритания са дадени в следващата *Таблица 31*.

Таблица 31. Основни разлики и характеристики на програмите за ранен достъп, насочени към индивидуални пациенти и за група от пациенти във Великобритания

	Програма за поименни пациенти	Програма за състрадателна употреба
Тип	Индивидуални пациенти	Група/коHORTA пациенти
Отговорни органи	MHRA е отговорна за научно мнение относно съотношението полза/риск NICE	
Инициатор	Лекуващ лекар	Производител/притежател на лиценза
Продължителност	Обикновено приключва, когато лекарството получи разрешение за употреба	12-18 месеца
Цени и реимбурсиране	Безплатно предоставен на пациентите	
Рестрикции и изисквания	<ul style="list-style-type: none"> - Очаква се лечението да има значително предимство и да предостави по-големи ползи от наличните терапии; - Очаква се ползите за пациента да са по-големи от предвидимите нежелани реакции 	
	Компанията съхранява запис на лекарствата, които доставя, но не съществува централен регистър за пациенти по такива програми	Компанията заявител може да доставя медикамента до всеки регион на Великобритания

Към юни 2018 г. във Великобритания са били одобрени 51 програми за състрадателна употреба. Към момента на проучването са активни 4 EAMS програми, както следва:

- **Изатуксимаб** (Aventis Pharma) в комбинация помалидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с рецидив или трудно лечим мултиплен меланом. Могат да бъдат включени само пациенти, които са получили преди това 3 линии на лечение, вкл. леналидомид и протеазомен инхибитор и са прогресирали по време на последната терапия. Позитивното становище е издадено на 02 декември 2019 г. от MHRA. В публикувания PAR може да се открие информация за лекарствения продукт – механизъм на действие, данни от клинични изпитвания; популацията от пациенти, терапевтичен режим, ползи и рискове от лечението. MHRA дават подробно описание на причините за приемане на положително научно мнение по отношение на изатуксимаб. Според публикуваната информация в доклада рецидивиращ/рефрактерен мултиплен миелом е животозастрашаващо и тежко инвалидизиращо заболяване. Въпреки забележителния напредък в лечението му през последните две десетилетия, напр. с автоложна трансплантация на стволови клетки и многобройни нови лекарства, това заболяване е много трудно лечимо поради появата на резистентност. Изатуксимаб е IgG1 моноклонално антитяло, което се свързва със специфичен извънклетъчен епитоп на CD38 рецептора. CD38 е трансмембранен гликопротеин, който е с висока експресия в клетките на мултипленния миелом. Изатуксимаб е показал значително подобрене на преживяемостта без прогресия и значително повишава честотата на обективния отговор с профил на нежелани събития, които биха могли да бъдат клинично контролирани. Счита се, че перспективата за подобрена обща преживяемост на пациентите с авансирало заболяване надхвърля тежестта на очакваните нежелани реакции. Цитираните неясноти са, че данните за обща преживяемост все още не са пълни. Също така ефикасността на пациенти при пациенти с първично рефрактерно заболяване не е известна, тъй като те са били изключени от пивотното проучване. План за управление на риска е бил съставен, за да може да се гарантира безопасно приложение на медикамента доколкото е възможно. Компанията трябва да осигури детайлна информация на лекарите и пациентите за лекарството,

включително възможни нежелани събития и препоръки за превенция и минимизиране на ефекта им. Лекарите се насърчават да докладват всички възникнали нежелани събития до компанията, която от своя страна ще ги докладва периодично на МНРА. Част от плана за управление на риска е и предоставянето на карта на пациентите с обобщение на значимите рискове свързани с лечението, както и данни за контакт с лекуващия ги онколог. Картата трябва да бъде винаги в пациента, за да може да я предостави на друг медицински специалист, ако той не е запознат с лекарството.

- **Тафамидис (Vyndaqel®), Pfizer** – предназначен за лечение на транстиретинова амилоидоза при пациенти с wild type или наследствена кардиомиопатия (ATTR-CM) с цел намаляване на общата смъртност и хоспитализации свързани със сърдечносъдови усложнения. Позитивното становище е публикувано на 29 май 2019 г. Публичният доклад за оценка е със сходна структура като горепосочения. МНРА описва причините за издаване на положително становище, а именно защото заболяването е животозастрашаващо без налични терапевтични опции. Според PAR пациентите с ATTR-CM са неблагоприятна прогноза, чести хоспитализации и със сериозно нарушено качество на живота. Това води до значителна незадоволена медицинска нужда, която се изразява в забавяне на прогресията на заболяването. Тафамидис е показал значително редуциране на общата смъртност и хоспитализациите по сърдечносъдови причини. Качеството на живот също е било значително подобро при пациенти лекувани с тафамидис, в сравнение с тези на плацебо. Лекарството е показало добър профил на безопасност сравним с този в групата на плацебо. В плана за управление на риска са включени следните мерки: предоставяне на подробна информация на лекари и пациенти за лекарството и възможните лекарствени реакции; предварително събиране на информация за пациентите преди да влязат в програмата. Лекарите ще бъдат приканвани да докладват за нежеланите реакции възникнали по време на програмата.
- **Идебенон (Raxone®)** – за лечение на спадащата респираторна функция при пациенти с мускулна дистрофия на Дюшен над 10-годишна възраст, които не взимат кортикостероиди. Спадащата функция трябва да бъде потвърдена от

повторни измервания на дихателната функция преди да започнат лечението. Лекарственият продукт може да се прилага при пациенти лекувани с кортикостероиди или такива, които не могат да бъдат лекувани с кортикостероиди. Лечението е одобрено, тъй като за тези пациенти няма други налични лекарствени продукти, освен поддържаща терапия. В малко клинично изпитване идебенон е показал благоприятен ефект върху белодробната функция, който в дългосрочен план може да забави появата на сериозни респираторни усложнения. При провеждането на малки проучвания винаги има риск дали ефектът и безопасността ще се наблюдават и при по-големи популации. За да се справи с този проблем компанията е провела редица анализи, с цел тестване качеството на данните. Установено е, че няма основания малката извадка да се смята за нерепрезентативна за по-голяма популация. Не са се наблюдавали сериозни притеснения относно безопасността. Планът за минимизиране на риска не се различава особено от вече изброените.

- **Полатузумаб ведотин в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, Roche** – лечение на пациенти с рефидивиращ/рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), които не са подходящи за лечение чрез трансплантация на хематопоеични стволови клетки. DLBCL е агресивна форма на лимфом, с ограничени терапевтични възможности особено, когато е рефрактерен или рецидивира след стандартна терапия. При пациенти, които не могат да бъдат лекувани с високи дози на химиотерапия или трансплантация на стволови клетки, комбинацията между трите лекарствени продукта е забавила значително прогресията на заболяването и е увеличила преживяемостта, въпреки че са се наблюдавали нежелани лекарствени реакции. И в този случай резултатите са получени от малка извадка. Освен това данните за общата преживяемост са само предварителни, но ще бъдат допълнени от нова информация веднага щом е налична. С цел управление на риска фирмата ще предостави подробни указания на лекарите и пациентите за ефектите на терапията върху нервната система и кръвните клетки, както и препоръки за намаляване на страничните ефекти. Информация за планираните пациенти се събира преди влизането им в програмата, а след това ще се проследяват за нежелани събития, лекарствени грешки, свръхдоза и бременност. Всички пациенти получават обучение за

нежеланите събития преди започването на терапията. Данните се докладват от компанията на Агенцията на регулярна база.

От методологична гледна точка клиничните изпитвания са единственото средство за получаване на надеждна и тълкуваема информация относно ефикасността и безопасността на лекарствените продукти и са съществен елемент от ефективната лекарствена регулация. Вярно е, че по време на програмите за състрадателна употреба е възможно да се събират данни за безопасността, но все пак те не мога да заменят клиничните изпитвания.

Следователно програмите за състрадателна употреба не трябва да забавят започването и провеждането на клинични изпитвания, които целят да предоставят съществена информация за съотношението полза/риск на лекарствените продукти. Ако е възможно участието в клинично изпитване, би трябвало това е да първата опция за пациентите, преди да им бъде предложена програма за състрадателна употреба.

По своята природа състрадателната употреба има терапевтична цел, а не изследователска. В същото време обаче се използват често лекарства, които са все още във фаза на изпитвания. Данните, които могат да се съберат по време на програма за състрадателна употреба са лимитирани, особено в сравнение с рандомизираните клинични изпитвания, които са съвременния златен стандарт за изучаване на безопасността и ефикасността на лекарствените продукти. FDA например не приема програмите за състрадателна употреба като значим източник на надеждни данни за безопасност или ефикасност, въпреки че докладването на нежелани събития е задължително. По тази причина, тези данни не влияят върху финалното решение за разрешаване на лекарството за употреба от страна на Американската агенция.

ЕМА дава възможност за събиране на данни за безопасността от състрадателната употреба, подчертавайки, че все пак клиничните изпитвания не трябва да бъдат заменени. На практика в Европа вече има случаи, в които данни за ефикасност и

безопасност получени от програми за състрадателна употреба, са анализирани и публикувани (67). Пример за това е проучването фаза 3b JUMP, в което руксолитиниб е бил приложен пациенти с миелофиброза в рамките на програма за разширен достъп извън клинично изпитване. Това проучване, което е най-голямото при пациенти с миелофиброза лекувани с руксолитиниб (> 1000 пациенти), е имало за цел оценка на ефикасност и безопасност (40).

Безопасността и ефикасността на еверолимус също са били оценени в програма за разширен достъп (EFFECTS). Пациентите са били на възраст над 3 години, диагностицирани с субепендимен гигантоклетъчен астроцитом свързан с туберозна склероза. Участвали са 120 пациенти от няколко клинични центъра в различни европейски държави. Първичната крайна точка е цялостният отговор към лечението (148).

Wonella F и кол. публикуват резултатите от програмата за състрадателна на нинтеданиб (Ofev[®]) при 62-ма пациенти с идиопатична пулмонална фиброза в 9 центъра в Германия. Лечението е показало добър профил на поносимост и стабилизиране на форсирания витален капацитет при повечето пациенти. Получените данни са потвърдили публикуваната информация от клинични изпитвания (66).

Изброените публикации са само част от примерите как в последните години програмите за състрадателна употреба включващи стотици и дори хиляди пациенти допринасят за изясняването на ефикасността и безопасността на изпитваните лекарства в реалния живот. Това е възможно благодарение на по-гъвкавите включващи и изключващи критерии в сравнение с клиничните изпитвания. Както вече беше подчертано, програмите се провеждат обикновено след приключване на фаза 3 изпитвания, въпреки че това може да се случи и в по-ранни етапи от развитието на нови лекарства. В такива случаи, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност,

състрадателната употреба може да носи и значителни рискове за пациентите. От медицинска и етична гледна точка, решението за лечение на пациенти с животозастрашаващи заболявания с лекарствени продукти, които не само че могат да не са достатъчно ефикасни, но биха довели и до влошаването на състоянието, е особено трудно.

Етичните дилеми свързани с употребата на неразрешени лекарства, включително с лекарства-сираци са комплексни и трябва да се оценяват различни фактори. Поради спецификите на състоянието и характеристиките на пациентите, намиращи се в уязвима ситуация, каквито са пациентите с редки болести, от съществено значение е правилното провеждане на процеса на информирано съгласие. С цел опазване правата на пациентите, които се заложили още в Декларацията от Хелзинки, формата за информирано съгласие задължително трябва да съдържа адекватна информация за ползите и рисковете от предложеното лечение, което все още не е с доказана безопасност и ефикасност. Друг важен аспект е квалификацията на лекуващия лекар, която трябва да бъде особено висока. Това е важно по няколко причини, първата от която е естеството на заболяването. На второ място е рискът от сериозни нежелани събития и възможни усложнения. Наред с медицинската квалификация важно условие е и разбирането от страна на лекаря на етичните аспекти на избора, който трябва да се направи. Друг ключов момент е справедливата селекция на пациентите. Производителите са правно ограничени в разпространението на лекарствени продукти извън контекста на клиничните изпитвания и условията на разрешение за употреба. Не всички пациенти имат достъп до информация за лекарствени продукти, които все още не са одобрени за разпространение на пазара и за приложение в стандартната медицинска практика. Достъпът на пациенти до програми за състрадателна употреба може да бъде ограничен също и от икономически, социални и логистични фактори. Това води до значително

предизвикателство от етичен характер, тъй като справедливата селекция на пациентите трябва да се базира само на медицински критерии.

IV.8. Регулацията на клиничните изпитвания като възможност за подобряване на достъпа до лекарства-сираци

Новите терапевтични разработки при редки заболявания представляват както възможности, така и сложност (Таблица 32). Поради лимитираният брой пациенти, налични при тези показания, има предизвикателства при проектирането и провеждането на клинични изпитвания и тълкуването на данните. Ясно дефинираните процеси, както и ясните отговорности и работни задачи на заетите в тези процеси не само водят до висока ефективност, гъвкавост и ориентация към услугите, но също така имат положителен ефект върху сътрудничеството с партньори за сътрудничество като фармацевтични компании, изследователски екипи, пациенти и техни законни представители. Адаптирането на лечебните методи за възрастни към деца могат да бъдат неефективни или дори опасни (266).

Например, деца и юноши получават лекарства „не по предназначение“, т.е. извън одобрението на фармацевтичните власти. Според изследвания, в неонатологията повече от 90% от лекарствата се прилагат не по предназначение (264). Употребата на лекарства извън етикета може да повлияе на възрастовите групи, показанията, дозировката или вида на лекарствената форма.

В областта на педиатрията, лицата вземащи решения са изправени пред проблема, че безопасността, поносимостта, фармакокинетиката и ефикасността на повечето лекарствени продукти не са били систематично тествани върху различни възрастови групи от популацията на педиатричните пациенти, което включва деца и юноши между раждането и 18-годишна възраст (313).

Таблица 32. SWOT анализ на клиничните изпитвания при деца и пациенти с редки заболявания

СИЛНИ СТРАНИ	СЛАБИ СТРАНИ
<ul style="list-style-type: none"> • Спомагане намирането на лечение за конкретната болест за себе си, своето дете или околните. • Подобрява качеството на лечение. • Ясно дефинираните процеси, както и ясните отговорности и работни задачи на служителите не само водят до висока ефективност, гъвкавост и ориентация към услугите, но също така имат положителен ефект върху сътрудничеството с партньори като фармацевтични компании, изследователски екипи, пациенти и законни представители. • Всички основни документи трябва да се съхраняват най-малко 15 години след приключване на клиничното проучване. 	<ul style="list-style-type: none"> • В България не е добре оборудвано и развито. • Неоптимален състав на изследователския персонал. • Недостатъчно обучение на клиничните изследователи и лаборантите. • Неэффективно документиране на изследователските решения и липсата на възпроизводимост на резултатите, което застрашава качеството на констатациите и води до значителна загуба на ресурси. • По-голяма вероятност от недостиг на лекари и медицински сестри в педиатрията, тъй като областта на педиатрията е по-малко привлекателна за лекарите от финансова гледна точка в сравнение с други медицински специалности и медицинските сестри трябва да преминават допълнително обучение. • Непълно разбиране на клинично значимите крайни точки. • Основна характеристика в развитието на редките заболявания е, че клиничните проучвания се провеждат при малки популации пациенти. • Липсата на аналитични центрове. • Нестабилна регулаторна среда. • Липсата на изследователска мотивация.
ВЪЗМОЖНОСТИ	ЗАПЛАХИ
<ul style="list-style-type: none"> • Подобряване качеството на образование на младите - когато студентите участват в педиатрични изпитвания по време на обучението си по медицина, те придобиват ценен опит в областта. • Наличието на подходящи условия са допълнителен рисков фактор, тъй като трябва да има достатъчен брой стаи за изследователския екип, срещи (лице в лице, видео и телефонни конференции), посещения 	<ul style="list-style-type: none"> • Фатален изход. • Може да бъде трудно да се намери компетентен и квалифициран персонал. • Процесът на изпитване отнема много време и ресурси. • Ограничено ниво на познания за клиничните изпитвания. • Икономическа и административна несигурност в организациите.

<p>за наблюдение и за съхранение на документи и изпитвани лекарствени продукти.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Международна колаборация с други институции в цял свят с цел намиране по-бързо на лечение за болестта. • Подобряване на комуникацията с медиите и организациите на гражданското общество и ангажиране на обществеността като партньор. • Създаване на нови аналитични центрове. 	<ul style="list-style-type: none"> • Засилване на конкуренцията поради глобалните тенденции в провеждането на клинични изпитвания.
---	---

IV.8.1. Анализ на децентрализираните клинични изпитвания на лекарствени продукти

Домашните посещения и „ориентиранят към пациента“ подход са възприемани като подходящи възможности за провеждане на някои клинични изпитвания по време на пандемията от COVID-19 и представляват потенциален вариант за подобряване на достъпа до лечение за хора с редки заболявания. Този вариант е удачен и не само по време на пандемия, но също така и при много редки заболявания, при които организирането на пътуване е свързано с редица предизвикателства и неудобства. Спонсорите на клинични изпитвания предлагат посещения в дома на пациента, виртуални контакти и други дистанционни решения във връзка с провеждане на визитите по изпитванията вместо провеждане на пациентски визити в изследователските центрове. Често се предлага и използване на медицински сестри, които да посещават пациентите в домовете им с оглед извършване на дейности и процедури по изпитванията, в които те участват.

Децентрализираните изпитвания (DCT) се асоциират с „дистанционни“ изпитвания, като основната им характеристика е по-малката зависимост от традиционното провеждане на клинични изпитвания в лечебни заведения (416). Тези изпитвания изискват осигуряване на сигурни IT решения и подходяща защита на данните (37,129). Смята се, че децентрализираните изпитвания ще подобрят достъпа на

пациентите до изпитвания, както и ще доведат до намаляване на разходите и редица други ползи (387,399,426).

Въпросът относно отговорностите е изяснен в ICH GCP E6 (R2) в т. 4.2.5, който гласи, че „изследователят е отговорен за надзора върху всяко лице, на което е делегирал отговорни задължения, свързани с клиничното изпитване, които се извършват в мястото на провеждане на клиничното изпитване.“ Допълнителни разяснения са дадени и от GCP-Inspectors Working Group, която указва, че е необходимо да се избягва неясното разпределяне на отговорности и роли при провеждане на изпитванията (387).

Според ръководството на ЕС за управление на клиничните изпитвания по време на COVID-19 пандемията, когато участник в изпитването не е в състояние да присъства на визита в центъра по изпитването е възможно да се приложат други мерки, като домашни сестрински грижи, контакт по телефона или телемедицина за идентифициране на нежелани събития и осигуряване на непрекъснати медицински грижи (168, 343).

Правна рамка и конкретни изисквания обаче не са предвидени от законодателството на ЕС и прилагането на тези възможности може да се различава съществено в отделните държави-членки.

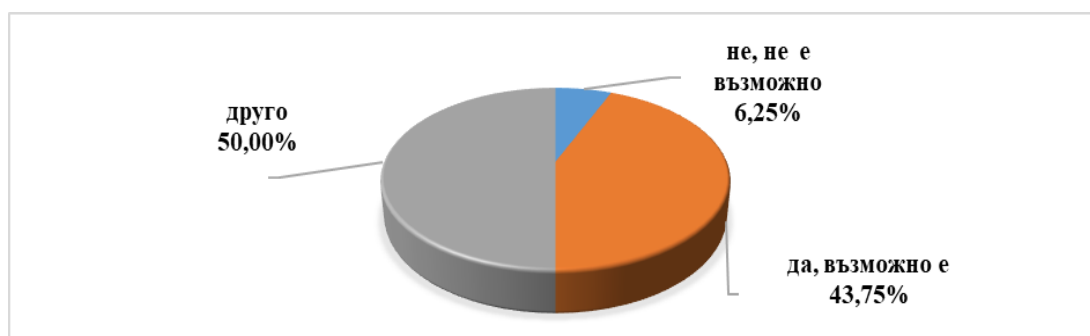
IV.8.2. Анкетно проучване сред държави-членки на ЕС относно въвеждането на децентрализирани клинични изпитвания

Проведено е проучване сред 16 държави-членки на ЕС – Австрия, Чехия, Дания, Естония, Финландия, Германия, Унгария, Ирландия, Латвия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Испания и Швейцария относно въвеждането на децентрализираните клинични изпитвания.

На въпроса „Възможно ли е във Вашата страна компании за специализирани услуги или специалисти по здравни грижи да работят заедно с възложителя и изследователите по изпитването, за да помагат на пациента (в неговия дом) в процеса на провеждане на клинично изпитване?“ (Фигура 28) половината от отговорилите държави

не дават конкретен положителен или отрицателен отговор. Най-често срещаната причина за този отговор е свързана с това, че държавите не могат да посочат със сигурност позитивен или негативен отговор, поради липса на правила, уреждащи въпроса, но и на забрана за това в рамките на законодателството.

43.75% от държавите посочват, че е възможно компании и специалисти да подпомагат пациента в неговия дом в рамките на изпитването. Тези резултати показват, че в мнозинството от държавите това не е забранено и те посочват като допустима възможността медицински специалисти да посещават пациента в неговия дом за осъществяване на дейности и процедури по изпитването. Последното обаче е описвано от държавите по-скоро като частен случай. В допълнение, държавите реферират към приложими изисквания, а именно – наличие на договори между страните, делегиране на съответни функции и тяхното подходящо вписване/отбелязване в документите-източници, подходяща регистрация на доставчиците на услугата и др.



Фигура 28. Възможност за посещения в дома на пациента от компании за специализирани услуги или специалисти по здравни грижи в рамките на клинично изпитване

Запитани за приложими регулации и изисквания относно тези услуги (Фигура 29), 37.5% от държавите отговарят, че съществуващото национално законодателство по въпроса не може да бъде съотнесено нито към общото медицинско законодателство, нито към законодателството за клинични изпитвания или законодателството в областта на търговското право, като дават отговор „друго“. 37.5% от респондентите не се

ангажират с отговор. 12.5% определят съществуващите правила и изисквания като част от общите медицински закони, а едва 6.25% го съотнасят към специалното законодателство в областта на клиничните изпитвания. 6.25% посочват, че е част от търговското законодателство.



Фигура 29. Съотнасяне на приложимите регулации и изисквания за домашните визити в рамките на клинично изпитване

Отделните държави дават и допълнителни пояснения по дадените отговори на първите два въпроса, както следва:

Ирландия реферира към национално ръководство за управление на клиничните изпитвания по време на COVID-19 пандемията – Guidance on the management of clinical trials during COVID-19 (168), като едновременно с това посочва, че прилага и европейското такова.

Германия посочва, че на нейна територия има няколко специализирани компании, които предоставят такава услуга и работят с възложители на клинични изпитвания, за да интегрират домашните визити в клиничните изпитвания.

Чехия препраща към национална програма „Домашни грижи“, която е въведена по време на пандемията и при която компании или медицински специалисти могат да бъдат включени в процеса на провеждане на клинични изпитвания (329), като сочи, че

вероятно тази програма за домашни грижи ще продължи своето действие и след края на пандемията.

По отношение на съответно законодателство Австрия посочва като приложим австрийският Закон за лекарствените продукти, както и Регламент (ЕС) 536/2014. Отговорностите на лекарите, медицинските сестри и другите ангажирани специалисти са обхванати от съответните професионални закони в Австрия. Подобен отговор дават Словакия и Латвия. Дания се позовава на т. 4.2.5 и т. 4.2.6 от ICH GCP и Questions&Answers Good Clinical Practice. Приложими са и насоките на нарочен акт на Датската агенция по лекарствата – Ръководство относно прилагането на децентрализирани елементи в клиничните изпитвания с лекарствени продукти (97). Обявената цел на ръководството е да остане в сила и след края на пандемията от COVID-19, като в същото се посочва, че е „разделено на децентрализирани елементи, които могат да бъдат включени или изключени от изпитванията в зависимост от техния дизайн и засегнатата популация“.

Швейцария заявява, че въпросът за провеждането на клинични изпитвания чрез визити в дома на пациента не е изрично регламентиран, но не е налична и забрана за това. Реферира към приложимост на национална Наредба за клиничните изпитвания от 20 септември 2013 г. (Ordinance on Clinical Trials in Human Research of 20 September 2013), издадена въз основа на Закон за изследванията върху хора от 30 септември 2011 г. (330), както и Съвместно ръководство на Swissmedic и Swissethics относно управлението на клинични изпитвания с лекарствени продукти в Швейцария от 4 ноември 2020 г. (142). Процедурите, описани в последното, са съобразени с изискванията, определени в Ръководството на ЕС за управление на клиничните изпитвания по време на COVID-19 пандемията (140).

Данните свидетелстват за това, че независимо от прилагането на различни национални актове и изисквания, същите или са фрагментарни, или не са конкретно приложими за такива случаи. В България също няма конкретни правила и нормативна уредба за регулиране на децентрализираните клинични изпитвания.

На *Таблица 33* са илюстрирани отговорите на държавите на третия въпрос, касаещ дейностите, които е позволено да бъдат извършвани като домашна грижа в дома на пациента.

Таблица 33. Дейности в процеса на провеждане на клинично изпитване, които държавите позволяват да бъдат извършвани в дома на пациента

Държава	Дейности						
	А. Прилагане на изпитван лекарствен продукт	Б. Резултати от наблюдение	В. Доставка на изпитван лекарствен продукт	Г. Вземане и обработка на лабораторни и проби	Д. Приготвяне на изпитван лекарствен продукт	Е. Оценка на нежелани събития и съобщаване	Ж. Друго
Австрия	да	да	да* доставка изследовател- пациент	да	да	да	-
Чехия	да	да	да	да	да	само съобщаване	както е по прото кол
Дания	да**	да**	да**	да**	да**	да**	-
Естония	да	да	да	да	да	да	споре д случа я
Финландия	по преценка за всеки отделен случай в зависимост от протокола и изпитвания лекарствен продукт						
Германия	да	да, но без физикален преглед	-	да, само вземане	-	-	-
Унгария	без конкретен отговор по дейности						
Ирландия	-	-	да*	-	-	-	-
Латвия	да	-	да	да	-	-	-
Полша	без конкретен отговор по дейности						
Португалия	да	да	да	да	да	да	-
Румъния	-	да***, само от екипа	yes***, само с куриер	-	-	да***, само от екипа	-
Словакия	да	да	да	да	-	да	-

Словения	без конкретен отговор по дейности						
Испания	да	да	да *	-	-	да	-
Швейцария	без конкретен отговор по дейности						

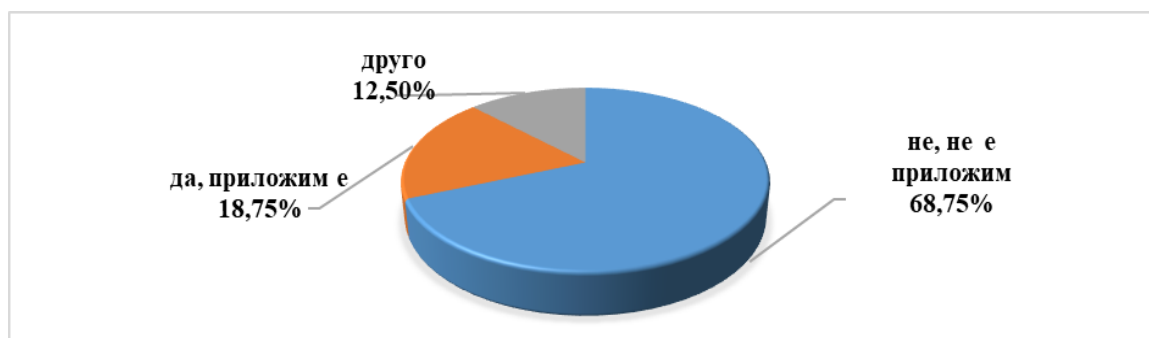
* По време на COVID-19 пандемията.

** Нищо не е забранено, доколкото главният изследовател упражнява контрол върху него

*** Дейностите не са позволени да бъдат осъществявани в дома на пациента от компании

Резултатите свидетелстват за това, че всички или някои от посочените дейности могат да се извършват в държавите като домашна грижа. Респондентите уточняват, че това не следва да се възприема като общо правило и обичайна практика, а се основава на оценка за всеки отделен случай и в зависимост от процедурите по изпитването и неговия дизайн. Доставка на изпитвания лекарствен продукт до дома на пациента е посочено от респондентите като приложимо само по време на COVID-19 пандемията или при изключителни обстоятелства и ограничения.

На въпроса „Приложим ли е “site-less” моделът на провеждане на клинични изпитвания във Вашата държава?“, като най-ярко проявление на децентрализирания модел на провеждане на клинични изпитвания (Фигура 30), 68.75% от държавите дават отрицателен отговор. Положителен отговор дават 18.75%. Държавите от тези две групи (с позитивен и негативен отговор) дават допълнителна обосновка на отговора си, отговаряйки на следващите два въпроса относно относими разпоредби по въпроса, респ. приложими ограничения и забрани. 12.5% от държавите не дават конкретен положителен или отрицателен отговор.



Фигура 30. Приложимост на “site-less” модела на провеждане на клинични изпитвания

Респондентите, отговорили положително, аргументират техния отговор със случаи от практиката, както и че моделът не е изрично забранен от закона (Дания) или свързват този модел само с пандемията от COVID-19 (Словения и Унгария). Някои от въпросите

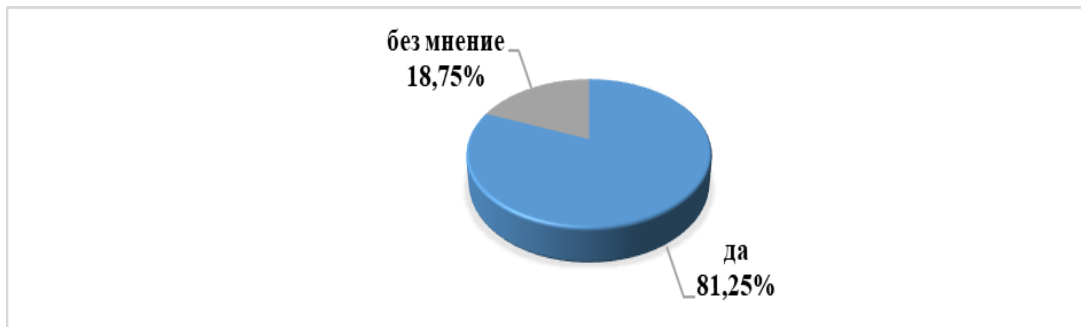
относно този модел в Дания са коментирани в национален акт „Извънредни мерки за клинични изпитвания поради COVID-19“ (138).

Австрия, Испания, Чехия, Германия, Финландия, Португалия и Румъния определят като приложимо ограничение основното изискване за провеждане на изпитванията в изследователски центрове. Останалата част от държавите, които дават отрицателен отговор, сочат като аргумент това, че въпросът не е уреден в законодателството и трябва да се решава ad hoc според обстоятелствата. В допълнение Испания се позовава на специфична национална Инstrukция за провеждане на клинични изпитвания (247).

Запитани за основните предизвикателства в “site-less” модела, държавите сочат различни такива, които могат да бъдат класифицирани в девет групи: относно 1) отговорността по клиничното изпитване, 2) квалификацията на ангажирания персонал, 3) разрешаване на клиничното изпитване, 4) правилното обучение на ангажираните лица 5) защита на данните, 6) съхранение и доставка на изпитвания лекарствен продукт, 7) договори между съответните страни, 8) прозрачност и 9) проверка на данните. Тези предизвикателства следва да бъдат адресирани и обсъдени по подходящ начин при евентуално регламентиране на въпроса и въвеждане на съответни изисквания и правна рамка.

По отношение на това дали считат, че комбинацията от домашни визити и визити в центъра по изпитването е по-добра в сравнение с традиционния модел на реализиране на визити само в центъра по изпитването (*Фигура 31*), 81.25% от държавите дават положителен отговор, а 18.75% не се ангажират с мнение и не дават отговор на този въпрос (Ирландия, Полша и Испания). Португалия е по-скоро с положително мнение по въпроса, като тя пояснява, че зависи от заболяването, процедурите, целите, фазата на изпитването, изпитвания лекарствен продукт, както и пациентите по изпитването. Резултатът на положително отговорилите се базира основно на техния опит и познания

от пандемията или други случаи от практика. Подобно е положението и с Австрия и Чехия, поради което те, заедно с Португалия, са възприети като част от дела на респондентите, дали положителен отговор.



Фиг. 31. Мнение на държавите дали комбинацията от домашни визити и визити в центъра по изпитването е по-добра в сравнение с традиционния модел на визити само в центъра по изпитването

Като цяло резултатите от това проучване сред държавите свидетелства за факта, че прилагането на децентрализирани елементи при провеждането на клинични изпитвания в Европа често се основава само на преценка за всеки отделен случай, без наличието на единни правила и регламентация.

Европейските държави смятат, че хибридният модел на провеждане на клинични изпитвания в центъра и в дома на пациента може да бъде по-добър от традиционния такъв с визити само в центровете.

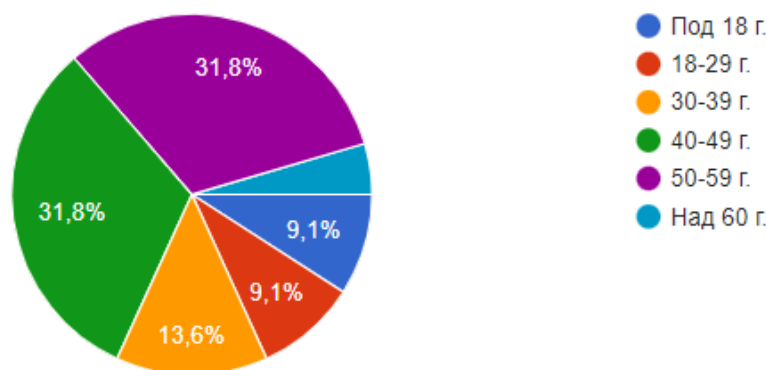
Децентрализираните елементи в изпитванията се свързват най-вече с изключителните обстоятелства на COVID-19 пандемията. По-нататъшното обсъждане и подходящо регулиране на децентрализираното провеждане на клинични изпитания би могло да доведе до последователни и значителни ползи за пациентите, особено за хората с редки заболявания.

IV.8.3. Проучване на мнението на родители на деца с редки болести и възрастни с редки болести относно участието им в клинични изпитвания

За да проучим мнението на родители на деца с редки заболявания, както и на възрастни с редки заболявания, разработихме кратка анкета, която бе предоставена на фокус-група. Анкетното проучване е проведено по метода на отзовалите се. Участието в анкетата е анонимно, като са включени 22 отговора. Изследването е направено в периода февруари-април 2023 г. Преобладащата част от взелите участие в анкетното проучване са жени (77.3% или 17), а мъжете са 5 (или 22.7%). Респондентите са на различни възрасти (*Фигура 32*). Преобладаващата възрастова категория са хора между 40 и 49 години, както и между 50 и 59 години (по 7 човека или 31.8%). Следващата възрастова категория по численост са хората между 30 и 39 години (3 души или 13.6%). По двама души има във възрастовата категория между 18 и 29 години и под 18 години (9.1%). Има един анкетиран, който е над 60 години.

В коя възрастова група попадате:

22 отговора



Фигура 32. Възрастово разпределение на анкетираните

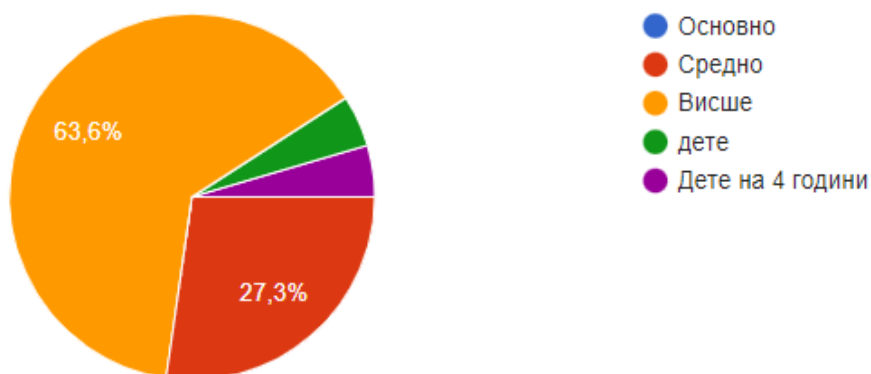
Повече от половината от анкетираните (63.6% или 14 души) са с висше образование. Шест човека (или 27.3%) са със средно образование. Това са преобладаващите групи на завършилите образование от анкетираните. Вероятно по-

голямата част от тях са родителите, а друга част са децата, болни от рядко заболяване.

Двама от анкетираните са попълнили анкетата от името на детето си (Фигура 33).

Вашето образование:

22 отговора

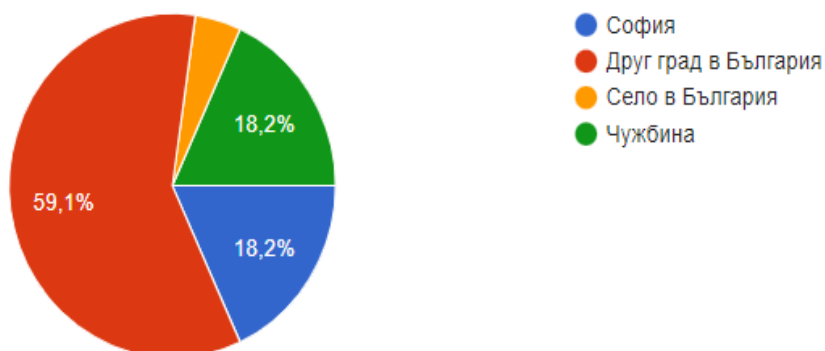


Фигура 33. Образование на анкетираните

По-голямата част от взелите участие в анкетата живеят в голям град в България (13 души или 59.1%). По равен брой респонденти живеят в столицата София или чужбина (по 4-ма души или 18,2%). Един от анкетираните живее в село в България (Фигура 34).

Къде живеете?

22 отговора



Фигура 34. Местоживеене на анкетираните

Шестнадесет от анкетираните (или 72.7%) са родители на деца с рядко заболяване. Останалите респонденти са именно хора, които страдат от рядко заболяване (5 души или 22.7%) (Фигура 35). Конкретните редки заболявания са посочени в Таблица 34.

Страдате ли от рядко заболяване?

22 отговора



Фигура 35. Страдате ли от рядко заболяване?

Таблица 34. Видове редки заболявания сред респондентите или техните деца

Заболяване	Брой отговорили (N)
Аутизъм	7
Синдром на Kleine-Levin	2
Не	2
Интерстициален цистит	1
Неврологично	1
Bainbridge-Ropers	1
МАРК8IP3	1
Bainbridge-Ropers	1
Snijders Blok Fisher syndrome	1
Синдром на Фридрайх	1

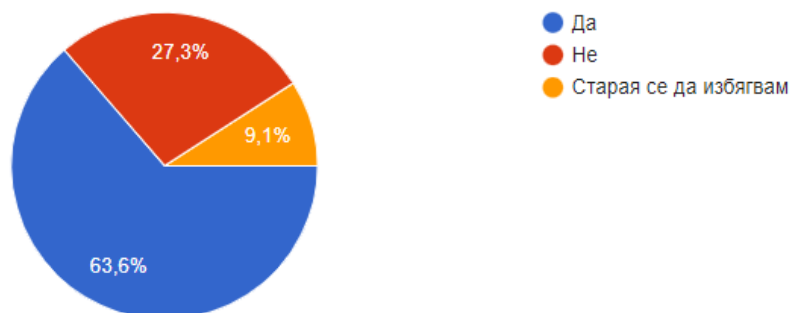
Хипопитуитаризъм, Колобома, Пфапа,	
Синдром на Форестиер	1
Алтернираща хемипрегия в детството (АНС) – 1 отговор;	1
Рядко генетично заболяване	1
Полималформативен синдром	1
Преходна хипогамаглобулинемия – 1 отговор;	1
Хипопитуитаризъм, Колобома, Пфапа,	1

От отговорите ясно се вижда, че преобладаващото рядко заболяване е аутизъм. Това е вид заболяване, което акцентира върху емоционалните трудности и психологическите фактори, а не върху органичните. Аутизмът се дължи или на стрес в ранна възраст, или на травма, причинена от обкръжението, или на непълноценно взаимодействие родител-дете, или психопатология, или екстремно поведение на родителите като емоционална студенина или отхвърляне на детето. Последни проучвания в областта доказват и генетичен произход на заболяването.

Следващият въпрос от анкетното проучване потвърждава, че болните от рядко заболяване приемат ежедневно лекарства за него (14 души или 63.6%). Доста по-малка част от анкетираните (6 души или 27.3%) не предприемат ежедневно лекарства за рядкото си заболяване, а едва двама (9.1%) избягват да го правят (*Фигура 36*).

Приемате ли Вие или детето Ви ежедневно лекарства, включително такива без лекарско предписание?

22 отговора

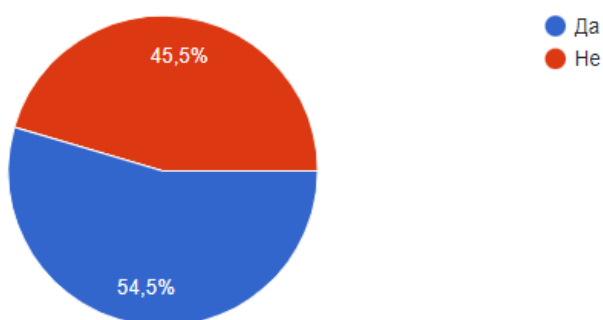


Фигура 36. Ежедневен прием на лекарствени продукти

Малко повече от половината анкетирани са наясно със системата за докладване на нежелани лекарствени реакции в България (Фигура 37).

Запознати ли сте със системата за докладване на нежелани лекарствени реакции (НЛР) в България?

22 отговора

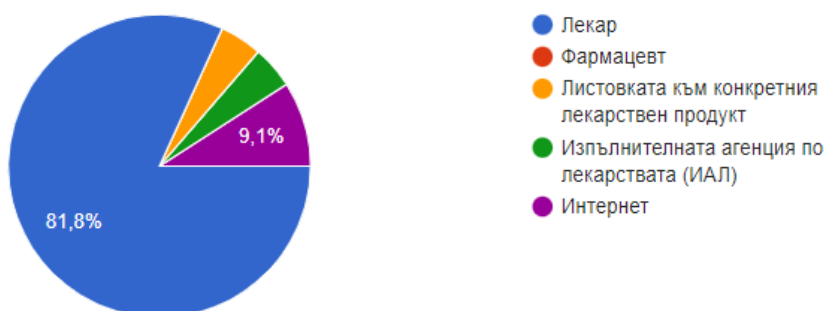


Фигура 37. Запознатост със системата за докладване на нежелани лекарствени реакции

Почти всички от анкетираните посочват, че задължително се консултират с лекар преди и по време на употреба на лекарствен продукт (81.8% или 18 души). Малка част от анкетираните се консултират с мнения в интернет (2 души или 9.1%), листовката към конкретния лекарствен продукт (1 човек или 4.5%) или Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) (1 човек или 4.5%). Интересен факт, че нито един от респондентите не е посочил, че се консултира с фармацевт при прием на лекарства (Фигура 38).

С кого се консултирате при употреба на лекарствен продукт?

22 отговора

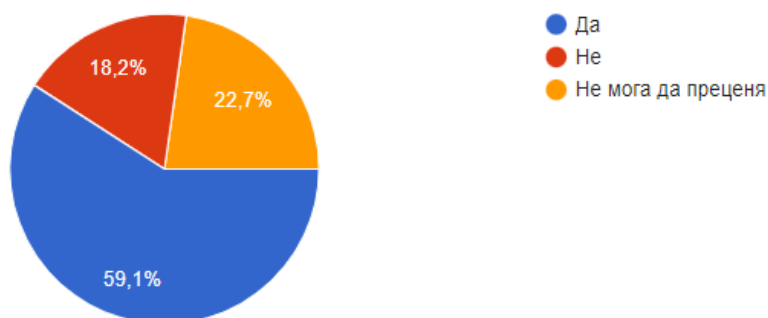


Фигура 38. Източници на консултации при употреба на лекарствен продукт

По-голямата част от респондентите биха участвали в клинично изпитване (59.1% или 13 души). Пет човека (22.7%) не могат да преценят това, а 18.2% (или 4 души) категорично отговарят, че не биха участвали (Фигура 39).

Бихте ли участвали в клинично изпитване?

22 отговора



Фигура 39. Желание за участие в клинично изпитване

Точно половината от анкетираните посочват, че целта, заради която биха участвали те или техните деца в клинично изпитване, е, за да се намери лечение за болестта. Друга голяма част от респондентите биха участвали в клинични изпитвания, понеже това би бил техният шанс да подобрят качеството си на живот или това на детето им. Едва двама участници (9.1%) посочват, че биха взели участие в клинично изследване, „за да се намери лечение за другите хора в бъдеще“ (Фигура 40).

С каква цел бихте участвали в клинично изпитване на рядко заболяване?

22 отговора



Фигура 40. Мотивация за участие в клинично изпитване

Следващият въпрос от анкетното проучване е свързан с притесненията на анкетираните дали е възможен фатален изход при участие в клинично изпитване. При по-голямата част от респондентите (40.9% или 9 човека) категорично присъстват съмнения за фатален изход. Друга голяма част от респондентите (31.8% или 7 души) се притесняват от фатален край, но въпреки това биха взели участие в клинично изпитване, за да се опитат да помогнат на себе си, детето им или околните с подобна болест. В другата крайност – 22.7% (или 5 човека) не се притесняват от фатален изход и напълно се доверяват на лекаря по изпитването и системите за мониторинг. Един човек, взел участие в анкетното проучване, посочва, че трябва да бъде запознат с всичко (Фигура 41).

Притеснявате ли се от фатален изход при участие в клинично изпитване?

22 отговора



Фигура 41. Притеснения от фатален изход на клиничното проучване

Много голяма част от респондентите (63.6% или 14 души) са на мнение, че участието в клинично изпитване значително ще помогне за подобряването на качеството на лечението и лекарствата при редки заболявания. Леко скептични, но все пак с положителни мнения са друга голяма част от респондентите – 22.7% или 5 души. Едва трима (или 13.6%) категорично не смятат, че клиничното изпитване „ще има ефект върху качеството на лечението или лекарствата“ (Фигура 42).

Смятате ли, че участието в клинични изпитвания на пациенти и деца с редки заболявания ще помогне за подобряване на качеството на лечението и подобряване на лекарствата за конкретното заболяване?

22 отговора

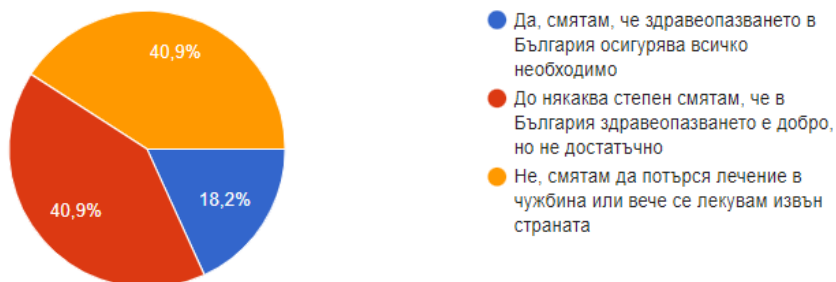


Фигура 42. Участието в клинично изпитване като възможност за подобряване на качеството на лечението

Последният въпрос от анкетата гласи „Смятате ли, че здравеопазването в България осигурява достатъчни перспективи за лечението на Вашето заболяване или това на детето Ви?“. Повечето от респондентите са скептично настроени към българското здравеопазване и перспективите, които то предлага. Според по-голямата част от тях, здравеопазването в България не осигурява или осигурява само в малка степен перспективи за лечение на деца и пациенти с редки болести. Повечето от респондентите са на мнение, че биха потърсили лечение в чужбина (Фигура 43).

Смятате ли, че здравеопазването в България осигурява достатъчни перспективи за лечението на Вашето заболяване или това на детето Ви?

22 отговора



Фигура 43. Перспективи, осигурявани от българското здравеопазване за лечение на на редки болести

По-голямата част от респондентите, взели участие в анкетното проучване, са родители или настойници на деца с редки заболявания. Преобладават жените с висше образование. Много голяма част от хората или децата с редки заболявания приемат ежедневно лекарства. Въпреки това, не всички от тях са запознати със системата за докладване на нежелани лекарствени реакции в България и нейното предназначение. Това само по себе си показва недостатъчната запознатост и заинтересованост на голяма част от хората в България с инструментите за докладване на нежелания събития и същността на лекарствената безопасност като двустранен процес. Подходяща информационна кампания на достъпен език би могла да повиши познанията на голям брой засегнати от редки заболявания пациенти и техните семейства, и да спомогне за увеличаването на интереса към клинични поручвания.

Данните от анкетното проучване сочат, че хората са отворени към участие в клинично изпитване за редки болести, които засягат самите тях или техните деца. Предимно целта на това участие е да се намери лечение за конкретно заболяване. Въпреки че повечето хора се страхуват от фатален край при клинично изпитване, много от тях все пак биха взели участие като шанс за тяхното възстановяване или това на детето им. Информационна кампания, разясняваща ползите и рисковете от участието в клинични изпитвания би имала положителен ефект върху решението на повече пациенти с редки заболявания. По-голямата част от хората са на мнение, че участието в клинични изпитвания би подобрило качеството на лечение и лекарствата, които се предлагат. Редките болести са толкова специфични и понякога трудни за диагностициране, че понякога е трудно да се намери точното терапевтично лечение.

Клиничните изпитвания са важен стълб на основаната на доказателства медицина, която съчетава индивидуален клиничен опит с най-добрите налични външни клинични доказателства от систематични изследвания в подкрепа на медицински

решения. Индивидуалната клинична експертиза обхваща компетентността на клинициста, докато външните клинични доказателства обработват клинично значими и ориентирани към пациента резултати от изследвания. Следователно, клиничните изследвания играят важна роля по отношение на искането за стандартизирано клинично вземане на решения. Те представляват още една възможност за хората с редки заболявания да получат достъп до необходимото им лечение.

IV.9. Проучване на бариерите пред генеричната замяна на лекарства-сираци (и съответно на биоподобни лекарствени продукти)

Друг подход за повишаване на достъпността до лекарствата-сираци е промоцията на генеричната употреба и замяната с биоподобни лекарства, там, където има такива (при изтекли права на защита). В условията на недостиг на лекарствени продукти или забавяне на достъпа по икономически причини (необходимост от задържане на разходите) генеричната замяна предлага възможности за подобряване на достъпа на хората до необходимото им лечение (125,289). След изтичането на патента на референтния продукт, предписването на генерични и биоподобни алтернативи дава възможност за освобождаване на ресурси, които да се насочат към осигуряване на достъп до нови лечения, при осигуряването на качествени, безопасни и ефикасни терапевтични алтернативи, гарант за което са съответните регулаторни агенции, издали разрешението за употреба на генеричните и биоподобни лекарствени продукти (ЕМА или националните лекарствени агенции на държавите-членки). Така например в списъка с лекарствени продукти, разрешени за употреба в ЕС за приложение при редки болести без предварителен статут има 8 продукта с INN adalimumab, 7 лекарствени продукта с INN bevacizumab, 7 продукта с INN filgrastim, 5 продукта с INN bortezomib, 2 продукта с INN etanercept и пр. (Таблица 35), което означава, че темите за генеричната лекарствена политика са актуални и в областта на лечението на редки заболявания.

Таблица 35. Лекарства за лечение на редки болести - биоподобни и референтни продукти

INN	Генеричен/биоподобен продукт	Оригинален продукт
adalimumab	Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Idacio, Imraldi, Kromeya, Yuflyma	Humira
bevacizumab	Abevmy, Alymsys, Aybintio, Equidacent, Mvasi, Onbevzi, Oyavas	Avastin
bortezomib	Bortezomib Accord, Bortezomib Fresenius Kabi, Bortezomib Hospira, Bortezomib Sun, Velcade	
etanercept	Nepexto, Erelzi	Enbrel
filgrastim	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio	
miglustat	Miglustat Dipharma, Miglustat Gen Orph, Yargesa	Zavesca
pemetrexed	Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Hospira, Pemetrexed Krka, Pemetrexed Lily, Pemetrexed Medac, Pemetrexed Sandoz,	
rituximab	Ritemvia, Rixathon, Riximyo, Ruxience, Truxima, Blitzima	Mabthera
sildenafil	Mysildecard	Revatio
sirolimus	Torisel	Rapamune
voriconazole	Voriconazole Hikma	Vfend

Доклад на Европейската комисия (ЕК) от септември 2012 г. прави обзор на мерките, които държавите в ЕС са предприели по отношение на задържането и намаляването на публичните разходи за лекарства. Тези мерки са обобщени в Таблица 36, като всички те имат за цел да осигурят рационална лекарствена употреба и да контролират публичните разходи за лекарствени продукти. Въпреки, че се наблюдават някои национално-специфични мерки, има такива, които се прилагат от всички държави с тази цел, предвид фискалния ефект от икономическата и финансова криза върху държавите. Тъй като разходите за лекарствени продукти постоянно нарастват, мерките за задържането им все повече и повече са във фокуса на вниманието на политиците, които следва да осигурят задържане или намаляване на разходите без компромис с качеството на здравеопазването.

Таблица 36. Мерки за намаляване на разходите за лекарствени продукти в ЕС

Област	Инструменти
Ценообразуване на лекарствени продукти	Вътрешно и външно референтно ценообразуване; периодичен преглед и актуализация на цените; диференцирана ставка на ДДС.
Реимбурсиране на лекарствени продукти	Оценка на здравните технологии (НТА); наличие на позитивни/негативни лекарствени списъци, клъстериране.
Пускане на пазара	Сроковете в различните държави варират, но са съгласно Transparency directive.
Контрол върху разходите	Отстъпки, claw back, pay-back, споразумения за споделяне на риска (risk-sharing agreements), замразяване или намаляване на цените на лекарствата, централизирани доставки.
Търговия на едро и дребно	Генерична субституция , claw back, регресивна схема за надценките.
Лекари	Мониторирание на навиците на предписване на лекарите, въвеждане на фармакотерапевтични ръководства, бюджети за лекарства, финансови стимули за лекарите, квоти при предписване на лекарства, образователни и информационни кампании.
Пациенти	Доплащане, образователни и информационни кампании.

Външното референтно ценообразуване се прилага в 24 държави-членки на ЕС – изключение са Великобритания, Швеция и Дания. Изборът на референтни държави е от изключителна важност за определянето на цената в конкретна държава, като ценовите разлики между отделните държави, отчетени през 2005 г. достигат до 60%. Източно-европейските държави имат най-ниски цени на производител в ЕС, като цените достигат до 70% от средната в ЕС. Чрез този инструмент държавите бързо могат да постигнат намаление на публичните разходи за лекарствени продукти. През 2001 г. Kanavos намира разлики от 93% между най-ниската и висока цена на производител в ЕС. България, макар да е една от държавите-членки с най-ниски цени на производител в рамките на ЕС (заедно с Румъния и Полша) плаща относително много по отношение на БВП за глава от населението (17).

Интересен инструмент за намаляване на разходите за лекарства от по-ниски цени е паралелния внос. Това се отнася само за големите пазари, с високи цени на лекарствата, тъй като разликата в цените е движещата сила за паралелната търговия на лекарствени продукти. Това също би могла да бъде и една възможност, особено в ситуацията на

недостиг на лекарства да бъде осигурено необходимото лечение за хората с редки заболявания.

Един от методите за задържане на разходите и за подобряване на достъпа до необходимото лечение е *генеричната субституция*. Генеричната субституция като инструмент за намаляването на публичните разходи за лекарства е задължителна в 8 държави-членки на ЕС, препоръчителна в 14 държави и е забранена в няколко държави-членки. Потенциалът на този инструмент за генериране на спестявания е значителен. Седем държави-членки (Великобритания, Германия, Франция, Полша, Унгария, Гърция и Португалия) са реализирали средно около 20% спестявания от генерично заместване за периода 2012-2016 г. В Германия от 1993 година насам, делът на генеричните лекарствени продукти нарасна от 38 на 71%. В някои държави като Холандия, при електронното предписване на лекарства, търговското наименование на продукта автоматично се трансформира от програмата в генерично наименование (289).

През 2010, 2011 и 2012 години 23 държави-членки на ЕС предприемат значителни реформи в лекарствените политики, целящи ограничаване на разходите за лекарства. Най-често от описаните по-горе инструменти се прилагат договарянето на отстъпки, *pay back*, замразяване или намаляване на цените, намаляване на ДДС за лекарствата, промяна в референтните за ценообразуването държави, промяна в правилата за вътрешно рефериране, клъстериране, въвеждане на позитивни и негативни лекарствени списъци. По-ограничено използване имат намаляването на надценките, ревизиране на критериите за включване на лекарствените продукти в ПЛС, увеличаване на доплащането за пациентите, въвеждане на *предписване по генерично наименование*, електронно предписване и *промоция на генеричните лекарства сред населението*.

Предписването по генерично наименование е задължително в 5 държави-членки и препоръчително в 18 държави-членки на ЕС. В някои държави на ниво регион, за

определен период, специалност или лекар се определят пределни бюджети за лекарства. Тази мярка е въведена в 9 държави-членки. Финансови стимули за лекарите (или обратно – глоби при установено неспазване на фармакотерапевтичните ръководства) са въведени в поне 11 държави-членки на ЕС. Квоти при предписване на лекарства са въведени поне в 6 държави-членки – напр. във Франция определен процент от предписаните рецепти трябва да бъдат с генерични лекарствени продукти. В повечето държави-членки лекарите могат да получат съвети, които да им помогнат за по-рационално предписване на лекарствата, техническа подкрепа и др. 24 държави-членки са въвели фармако-терапевтични ръководства, като в Австрия, Белгия, Германия, Унгария и Словакия спазването им е задължително (131,171,419).

Съществуват различни регулаторни подходи за въвеждане на генеричната замяна. Не всички политики за стимулиране на търсенето на генерични лекарства ангажират само фармацевтите. В някои държави, напр. Белгия тези политики таргетират само лекарите, в други като Германия, Чехия и Швеция мерките се фокусират върху фармацевтите, лекарите и пациентите, в Дания и Полша – върху фармацевтите и пациентите, а в Италия, Испания и Швейцария – само върху фармацевтите. В зависимост от това кого и как таргетира политиката за стимулиране на търсенето на генеричните лекарства, тя е с променлив успех. Така напр. през 2005 г. в Белгия се въвежда предписването на лекарствени продукти под тяхното INN, но без то да има задължителен характер и така 3 години по-късно, през 2008 г. само 3% от предписанията на лекарите са генерични (153). Това води до по-високо ниво на доплащане от страна на белгийските пациенти, в сравнение с пациенти от другите европейски държави. Интересен факт, е че още през 1993 г. в Белгия промяна в нормативната уредба позволява на фармацевтите, при съгласие от страна на лекарите и пациентите да могат да предлагат замяна с генеричен продукт в аптеката. 15 години по-късно, авторите на публикацията

отчитат, че тази планирана промяна така и не е влязла в сила, поради неподписването на кралския декрет, необходим за това (пак там).

Генеричната замяна от фармацевти съвсем не е нов регулаторен подход. От средата на 1984 г. в приблизително половината щати на Съединените Американски Щати (САЩ) фармацевтите имат известно право на избор на бранд при отпускане на лекарствени продукти (287).

Ролята на регулаторните органи в осигуряването на адекватна генерична субституция е критична за процеса. В Дания, където генеричната субституция се прилага от 1991 г., Агенцията по лекарствата определя кои лекарствени продукти са подходящи за замяна. В Белгия, регулаторният орган (FAMHP) изготвя и поддържа изчерпателен списък с лекарства, които не могат да бъдат заменени след започването на лечение с тях. Той включва предимно лекарства с тесен терапевтичен индекс. В допълнение, има и списък с лекарства, които не могат да се предписват под INN. През 2012 г. се актуализира нормативната уредба в Белгия, регламентираща предписването по INN, като се определя минимално количество рецепти за генерични лекарства с по-ниски цени, изискуемо от лекарите и лекарите по дентална медицина на годишна база.

При въвеждането на генерична замяна в Австралия, на 1.12.1994 г., фармацевтите имат право да заменят с генеричните им еквиваленти 120 оригинални продукта, освен в случаите, в които има изрична забрана за това от лекарите, отбелязана по надлежен ред в рецептата. При въвеждането на тази мярка в Австралия, над 90% от предписанията са били под търговско наименование. В Румъния, генеричната замяна се стимулира. Според законодателството, фармацевтите са длъжни да поддържат наличност от поне едно търговско наименование от дадено INN, включено в Позитивния лекарствен списък. Изборът за генерична алтернатива е оставен на пациенти и фармацевта (339).

Не всички лекарствени продукти са подходящи за генерична замяна. Така например Агенцията по лекарствата във Великобритания (MHRA) съветва продуктите, съдържащи ciclosporin, да не подлежат на автоматична замяна. Новото законодателство в Ирландия, в сила от 2013 г. изисква фармацевтите да предлагат на пациентите възможността за генерична субституция с по-евтин, заменяем продукт. До 2013 г. фармацевтите са били длъжни да отпускат предписания от лекарите лекарствен продукт. Изследване сред 762 медицински специалисти и 353 пациенти в Ирландия показва, че над 84 % от пациентите са запознати с концепцията на генеричната субституция и я подкрепят, както и 74 % от предписващите лекари и 84 % от фармацевтите. Основните пречки за успешно въвеждане на генеричната замяна според медицинските специалисти са свързани с биеквивалентността на генеричните продукти, пригодността на софтуера, използван от общо практикуващите лекари (ОПЛ) и наличността на т.нар. брандирани генерични лекарствени продукти (326).

Очевидно е, че не всички лекарства се възприемат от регулаторите и медицинските специалисти като подходящи за генерична субституция (180,185,300,326,339). Как стои този въпрос за лекарствата, разрешени за употреба при редки болести, които имат генерични алтернативи или биеподобни такива? Според Di Paolo, генеричната субституция на лекарства, прилагани за лечение на сложни заболявания следва да се прилага само след сериозно обмисляне и дори може да бъде противопоказана при редки заболявания, като дава примери за проблематични субституции (116). На този етап има все още ограничени данни за генерична субституция при лекарства-сираци. За лекарства обаче за често срещани заболявания са известни случаи на проблемни субституции, като напр. такива са докладвани при levothyroxine, имunosупресори при трансплантирани пациенти, антиепилептични лекарства и антидепресанти (57,75,364,386,395). На световния фармацевтичен пазар,

включително и на българския има няколко лекарствени продукта, съдържащи imatinib. Документирани са няколко случая на продукти с imatinib в развиващи се и държави с нисък доход, които показват разлики в бионаличността с референтния продукт. Въпреки това, авторите признават, че тези резултати не се отнасят за лекарствени продукти с imatinib, които са разрешени за употреба от западните здравни власти (84,101). Заслужава да се отбележат 3 категории негативни последствия от генерична субституция, които могат да бъдат приложими при редките болести (116):

- Поведението на пациентите и придържането им към терапията;
- Клинични резултати и профил на безопасност;
- Разходи, свързани с терапията.

Няколко проучвания показват, че генеричната субституция може да намали придържането на пациентите към терапията, поради създаване и притеснение у пациенти, които са лоялни към съответния вид продукт (180). Други проучвания показват, че след генерична субституция има повече докладвани нежелани лекарствени реакции (296,373). Тези притеснения са още по-изразени при биологичните лекарства, които са продукт на биотехнологични процеси, поради причините, изложени в част II.8.3 от настоящия дисертационен труд. Биоподобните лекарства не се разглеждат като генеричен вариант на референтното лекарство. Това се дължи най-вече на естествената изменчивост и по-сложното производство на биологичните лекарства, които не позволяват точно повтаряне на молекулната микрохетерогенност. Ето защо за регулаторно одобрение на биоподобни лекарства се изискват повече изследвания, отколкото при генеричните лекарства, за да се гарантира, че малките разлики не засягат безопасността или ефикасността. Друго притеснение, свързано с лекарствата-сираци, които са биоподобни е присъствието на онечиствания или различни стабилизатори, които могат да увеличат имуногенността (106). Всъщност, присъствието на високи

концентрации от протеини от E. coli в биоподобен рекомбинантен човешки растежен хормон (rhGH) стимулира производството на антитела срещу хормона. Нещо повече, interferon alpha2a продукти, които съдържат човешки серумен албумин (HSA) като стабилизатор за съхранение при стайна температура са 10 пъти по-имуногенни, в сравнение с продукти, които не съдържат HSA и се съхраняват в хладилник (106).

Редките болести са сложни, хронични и често тежко протичащи заболявания, които изискват навременно, и в повечето случаи доживотно лечение. Хората с редки заболявания са често крехки и във физически и в психологичен план, като често това са деца и подрастващи, които се лекуват на базата на резултатите от клиничните изпитвания, проведени при възрастни пациенти. По принцип, както при много лекарства за лечение на често срещани заболявания и при редките болести се очаква генеричните продукти да намалят разходите и да ги направят по-достъпни за лечение. Все пак някои съобщения в научната литература ни дават основание да бъдем предпазливи в препоръките за генерична замяна, когато се касае за лечение на редки болести. Ако такава замяна е наложителна, то следва да бъде контролирана, както и да бъде обсъдена с пациента, който трябва да бъде ангажиран в решението за замяна. Има данни, които сочат, че пациентите трудно се съгласяват да променят своето лечение (300, 386).

Генеричната субституция при лекарствата за лечение на редки болести следва да бъде провеждана в контролирани условия, в центъра на които са поставени интересите на пациентите и резултатите от лечението.

IV.10. Недостиг на лекарства

Понякога лекарствата за лечение на редки болести са в недостиг, за който може да има различни причини (350,410,411) и който може да постави и пациента и медицинските специалисти в трудна ситуация (146,149). Един от начините да се осигури достъпността на тези лекарства в чисто физически план е и тяхното навременно

планиране, разпространение до необходимите крайни точки (при спазване на необходимите температурни условия) и предотвратяване на ситуациите на недостиг или ефективното справяне с тях, тогава, когато те възникнат (87,166).

IV.10.1. Колко е “голям” проблемът с недостига на лекарства?

Недостигът на лекарства засяга много държави (103,308,328,338,383,400). Публикациите в научната литература посветени на тази проблематика изследват обхвата, причините и въздействието върху системите на здравеопазването и пациентите. Не всеки проблем в лекарствоснабдяването автоматично се превръща в недостиг на лекарства. В дефинициите за недостиг се използват различни изрази, които описват кога става тази трансформация. Недостигът може да бъде изразен по няколко различни начина, напр. според търсенето (когато търсенето на даден лекарствен продукт е по-голямо от предлагането), доставките (прекъсване на доставките), наличност на лекарството за пациента и др. Недостигът на лекарства може да се прояви на ниво търговци на едро, аптеки или пациенти.

Ето защо, благодарение на многоликата природа на това явление, има повече от 26 дефиниции на “недостиг на лекарства”, които се използват от производители, дистрибутори, регулатори и медицински специалисти (103,149). Съгласно определението, използвано от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), “недостиг на лекарствени продукти за хуманна или ветеринарна употреба се наблюдава тогава, когато на национално ниво снабдяването не отговаря на търсенето.”

В държавите, в които този проблем се анализира по-отдавна в последните години се наблюдава задълбочаване на явлението “недостиг на лекарства” (46,117,164, 303, 420). Така напр. в САЩ само за няколко години недостигът на новоразрешени лекарствени продукти се повишава от 70 лекарства през 2006 г. на 267 лекарства през 2011 г. (45). В някои държави случаите на недостиг на лекарства за периода между 2005

и 2010 г. са се утроили (233). Безспорно това е проблем, който се задълбочава и то далеч преди да се изправим пред ситуацията с пандемията от COVID-19. В Германия са регистрирани 42 случая на недостиг през 2013 г., 268 случая през 2018 г. и съответно 355 случая за 2019 г. (60).

Международната асоциация на фармацевтите (FIP) адресира глобалния проблем с недостиг на лекарства още през 2011 г. на 71-вия Световен конгрес по фармация и фармацевтични науки. Година по-късно FIP публикува статия в бюлетина на Световната Здравна Организация (436), в която се коментира необходимостта от дългосрочни подходи за ограничаване на недостига. През 2013 г. FIP организира международна среща, посветена на недостига на лекарства, която се проведе в Торонто, Канада, която призовава към решения на проблема, чрез обсъждането им с всички заинтересовани страни (multi-stakeholder approach). След срещата се оформят 6 препоръки, както следва:

- Всяка държава да осигури публично налична информация относно недостига на лекарствени продукти, която да е лесно достъпна;
- Да се разработи списък с всички лекарствени продукти, за които съществува риск от недостиг;
- Всеки доставчик на лекарства да осигури процеси на доставка, които да гарантират непрекъсваемост;
- Държавите да уеднаквят регулаторните си практики;
- Държавите да изследват потенциала за създаване на национален орган, който да събира и анализира информация за търсенето, предлагането и потреблението на лекарства;
- Държавите да разработят основана на доказателства стратегия/и, които да включват поддържането на минимални буферни запаси, планиране по време на

пандемия и непредвидени обстоятелства, предотвратяване на излишъци от лекарства и пр., мерки съобразно националните специфики.

Всяка година Фармацевтичната група на ЕС (PGEU) провежда проучване сред членовете си относно въздействието на недостига на лекарства в Европа, като през 2019 г. в проучването участват 24 държави, включително България (239). Основните изводи на проучването са следните:

- Всички участвали в проучването държави докладват за недостиг на лекарства през изминалите 12 месеца, като 87% от респондентите посочват, че ситуацията се е влошила, в сравнение с 2018 г.;
- Недостигът е засегнал лекарствени продукти от всички фармакотерапевтични групи;
- 67% от респондентите посочват над 200 лекарствени продукта, които са засегнати от недостига към момента на участието им в проучването;
- Всички държави са посочили, че вярват, че недостига на лекарствени продукти причинява неудобства за пациентите като прекъсване на лечението (75%), повишено доплащане (58%), субоптимално лечение и понижена ефикасност (42%);
- 92% от респондентите вярват, че недостигът на лекарства намалява доверието на пациента, а 82% считат, че той води и до финансови загуби.

През 2020 г. в проучването участват 26 държави и вече 100% от анкетираните посочват, че са изпитали недостиг на лекарства. 17 от 26 държави посочват, че ситуацията се е влошила в сравнение с миналата година.

Мащабно проучване в Европа през 2014 г., открива, че **21% от болничните фармацевти докладват, че се сблъскват с недостиг на лекарства всеки ден, а 45% - всяка седмица.** Един от пет фармацевти споделя, че не може да се справя с голяма част

от тези ситуации и посочва, че недостига на лекарства причинява неудобства на пациента, произтичащи от преустановяване на назначеното лечение (128).

Безспорно, мащабът на проблема “недостиг на лекарствени продукти” е достатъчно голям, след като Европейската комисия (ЕК) е счела за нужно да се координират усилията на държавите-членки на ЕС за преодоляването му на европейско ниво (83,91,413). В периода 2000-2018 г. *случаите на недостиг на лекарства в ЕС нарастват 20 пъти* (228).

ЕМА и мрежата на ръководителите на лекарствените агенции в ЕС (Heads of Medicines Agencies (HMA)) създават през 2016 г. HMA/EMA Task Force on the Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary Use, чиято основна цел е да осигури стратегическа подкрепа и съвет на държавите-членки на ЕС в случаи на прекъсвания в регулярните доставки на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба (223). Сред ключовите приоритети на тази работна група са намирането на регулаторни подходи за намаляване на прекъсванията в редовните доставки на лекарствените продукти (напр. чрез споделяне на работата между регулаторите, намаляването на административни срокове и пр.), разработването на указания за фармацевтичните компании за докладване на случаите на недостиг на лекарства, окуражаване на споделянето на добри практики и информация между отделните държави-членки, засилване на сътрудничеството между заинтересованите страни и комуникацията с пациентите относно недостига на лекарства. Когато недостигът на лекарствен продукт засяга продукт, разрешен по централизирана процедура, притежателят на разрешението за употреба е длъжен да информира и ЕМА, за което има издадени указания от Агенцията. Според Европейския парламент, геополитическите измерения на недостига на лекарства в ЕС са:

- Зависимост на 80% от активните субстанции от Индия и Китай;

- Зависимост на 40% от крайните лекарствени продукти, продавани в ЕС от Индия и Китай;
- Китай и Индия произвеждат около 60% от употребявания в световен мащаб paracetamol, 90% от penicillin-a и 50% от ibuprofen-a (228).

Според данни от Европейския парламент, повече от 50% от лекарствата, които са в недостиг са лекарства за лечение на онкологични заболявания, инфекции и неврологични заболявания (епилепсия, болест на Паркинсон) др. (228). Пандемията от COVID-19 задълбочи съществуващият преди това недостиг на лекарствени продукти. През април 2020 г. университетски болници в ЕС предупредиха за опасността от изчерпване на запасите от някои лекарства - анестетици, антибиотици, препарати за отпускане на мускулите и други. Причините бяха намаленото производство, ограниченията за износ от други държави и стремежът към натрупване на резерви по време на здравната криза. След анализ на задълбочения недостиг от необходими лекарствени продукти и причините за това, на 17.09.2020 г. Парламентът прие резолюция, призоваваща Европа да си гарантира самостоятелност в здравната област, като осигури снабдяването, възстанови местното производство и подобри координацията в рамките на ЕС (229).

Въпросът за недостига на лекарствени продукти засяга и лекарствата за лечение на редки болести, като за тези пациенти нерядко лечението е животоподдържащо и не е допустимо да има прекъсване. През 2014 г. Felemban и кол. съобщават, че около една четвърт от лекарствата, които са показани за лечение на редки заболявания са в недостиг, като най-честата причина, в сравнение с други лекарства е производствената (143).

IV.10.2. Влияние на недостига на лекарствени продукти върху системите на здравеопазване

Анализът на влиянието на недостига на лекарства включва преценката на много фактори, като продължителност на недостига, наличности от засегнатия продукт, както

и от терапевтичните му алтернативи, засегнатата популация и пр. Подобен анализ включва и преценка и на влиянието на недостига на конкретен лекарствен продукт върху провеждането на други терапии (напр. необходимост от отлагане на хирургична интервенция), необходимостта от пренасочване на пациенти към болнични лечебни заведения, в които лекарствени продукт е наличен или отлагане на планови операции.

Последствията от недостига на лекарства могат да бъдат клинични, икономически и политически (103,276,340). Закъсненията в лечението на пациентите, дължащи се на забавяния, поради недостиг на лекарства влошава качеството на медицинската грижа, както и може да има директно вредно въздействие върху прогнозата на пациента и протичането на заболяването и да представлява риск за пациента. Смяната на лечението с терапевтична алтернатива, която е по-непозната може да доведе до грешки в терапията като напр. предозиране или субдозирание, както и неправилно приложение. Недостигът на лекарствени продукти може да доведе до нелечение, непридържане към терапията, както и до лекарствени грешки, произтичащи от опити за смяна на терапията (293,444).

Решаването на въпросите, свързани с осигуряването на необходимите лекарства в условия на недостиг, включително на терапевтични алтернативи е свързано с допълнителни разходи за системите на здравеопазване и уронва доверието на пациентите в системите на здравеопазване (258). Разходите и времето, свързано с търсенето на решения за преодоляване на недостига са значителни. Налице са и скрити разходи, свързани с допълнителните дейности, необходими за осигуряване на лекарствения продукт в недостиг или на съответната терапевтична алтернатива (50,201)

В рамките на последното проучване на PGEU, 96.15% от анкетираните държави посочват, че недостига на лекарства причинява стрес и безпокойство, 80.77% - прекъсване на лечението, 57.69% - повишаване на доплащането от страна на пациентите,

23.07% - лекарствени грешки и пр. Недостигът на определени лекарствени продукти (антиинфекциозни агенти, ваксини и др.) има последствия надхвърлящи последствията върху отделния индивид.

IV.10.3. Причини за недостиг на лекарствени продукти

Причините за недостиг на лекарствените продукти могат да бъдат най-разнообразни като напр. производствени причини, възникване на остри здравни нужди, външни политически и икономически фактори, маркетингови причини, логистични проблеми, легална паралелна търговия и пр. (150,167,228). Причините за недостиг на лекарствени продукти могат да бъдат, както породени от промени в търсенето на определени лекарства (demand side), така и от страна на предлагането (supply side). Много често в обществените дискусии по повод на недостига на лекарствени продукти в България се пропуска да се посочват и анализират причините от страна на търсенето. Някои автори считат, че различните причини за недостиг на лекарства са взаимно свързани и имат един общ аспект – лекарствата, които са в недостиг на даден пазар, не са привлекателни от търговска гледна точка в контекста на съответния пазар (250,291).

IV.10.3.1. Причини от страна на търсенето

Различни причини и допринасящи фактори могат да обусловят ситуация, при която търсенето на определени лекарствени продукти да не може да бъде адекватно осигурено от системата на лекарственото снабдяване. Така например неочаквани промени в търсенето или флуктуации могат да доведат до недостиг на лекарствени продукти, който да се задълбочи от това, че притежателите на разрешения за употреба и търговците на едро нямат достатъчно запаси или не реагират навреме. Промяната във фармако-терапевтичните ръководства за лечение на определени социално-значими заболявания и произтичащото от това повишено предписване на определени лекарствени продукти също може да доведе до недостиг.

За лекарства, които се договарят в тръжни процедури (за болнична употреба), причините за недостиг може да бъдат неуспешни преговори – напр. едната страна по преговорите не е удовлетворена от цената, срока на годност или други условия по доставката. Болничната употреба на лекарства може да повлияе употребата на лекарства за домашно лечение и да създаде ситуация на недостиг – напр. при кратко време между сключването на договорите и задължението за доставка на количества по тях. Това е особено валидно за лекарствени продукти, които са изцяло обект на внос (181).

Причина за недостиг на определени лекарства, особено нови такива може да бъде и ограничения бюджет. Намалението на предвидения за дадени лекарства бюджет може да резултира в намаление на цените на определени лекарства, което застрашава интересите на притежателите на разрешенията за употреба за дадения пазар и с цел да предотвратят срива на цените и на други пазари, те предпочитат да не доставят.

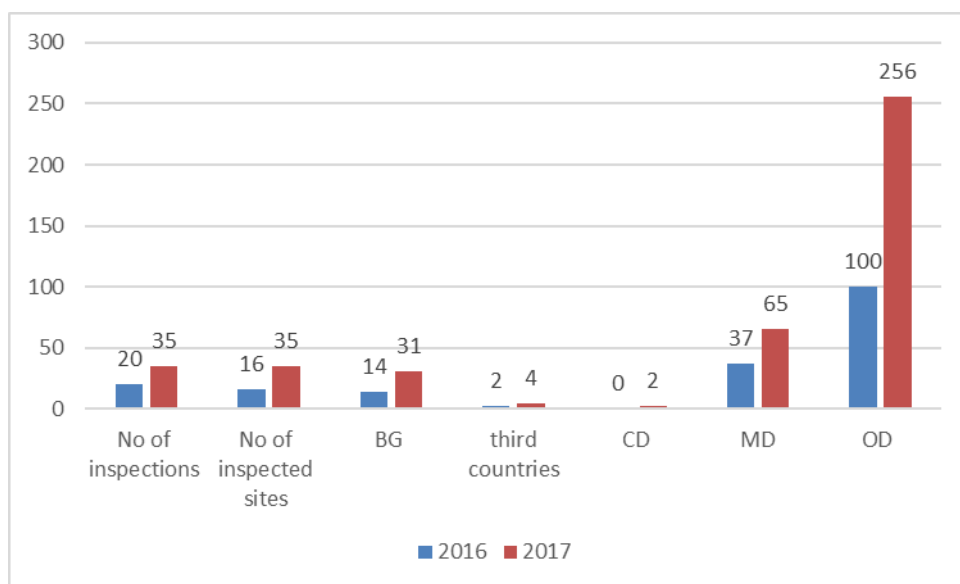
IV.10.3.2. Причини от страна на предлагането

Счита се, че за да се предотврати недостиг на лекарства, най-желана е ситуацията, в която различни лекарствени продукти, но с едно и също лекарствено вещество (INN) се предлагат от най-малко трима производители. Особено рискови за недостиг са продукти, които не са атрактивни за фармацевтичната индустрия. Сливания и придобивания на фармацевтични компании също имат потенциала да намалят портфолиото от предлагани лекарства (417).

Често недостигът на лекарствени продукти се дължи на проблеми с качеството и суровините, установени в производителите или на недостиг на суровини. Повечето от случаите на недостиг на лекарства се дължат на проблеми с качеството на мястото на производство на крайния продукт (434). Несъответствието с изискванията на Добрата производствена практика за лекарства (GMP) също може да доведе до недостиг на лекарства, ако установяването на такова несъответствие доведе до неосвобождаване на

партиди лекарствени продукти за продажба или блокиране и изтегляне на партиди от лекарствоснабдителната мрежа (127). Възможни са ситуации, при които изтеглянето на продукта или неосвобождаването на партиди от него може да нанесат много по-голяма вреда на обществото, отколкото разрешаване на оставането на продукта на пазара. 46.6–55.1% от недостига на стерилни инжекционни антиинфекциозни или сърдечносъдови лекарства в периода 2012 – 2014 г. касае лекарства, произведени от производители, получили несъответствия с GMP от Агенцията по храните и лекарствата в САЩ. Производственият капацитет е бил причина за 30% от недостига на лекарства в периода 2011-2013 г. (414).

Като част от собствените проучвания бе направен анализ на най-честите несъответствия с GMP при българските производители на лекарствени продукти за периода 2016-2017 г, като резултатите бяха сравнени с цитираните по-горе тенденции. Обработихме данни от 55 инспекции, проведени в периода 2016-2017 г., като установихме, че се документирани общо 460 несъответствия, като от тях 2 са били критични и 102 – сериозни (*Фигура 44*).



Фигура 44. Несъответствия с GMP при производители на територията на България (2016-2017 г.)

Легенда: CD-критични несъответствия, MD-сериозни (големи) несъответствия, OD-несъществени несъответствия

В контекста на недостига на лекарствени продукти само критичните несъответствия имат потенциала да причинят преустановяване на производството. Видно е от *Фигура 44*, че в България те са незначителен брой. Най-честите несъответствия, документирани в проучвания период за свързани със системата на управление на качеството, помещенията и оборудването, документацията, производствените операции и качествения контрол (*Таблица 37*).

Таблица 37. Несъответствия, документирани по време на регулаторни инспекции на производители в България 2016-2017 г.

Групи изисквания съгласно GMP	Критични несъответствия		Съществени несъответствия		Несъществени несъответствия	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Quality System	-	1	16	22	41	84
Sterility Assurance	-	-	1	-	1	-
Production	-	-	2	8	4	33
Complaints and Recalls	-	-	-	-	1	1
Qualification/validation	-	-	1	-	2	1
Premises and Equipment	-	-	5	11	30	70
Computerized Systems	-	-	1	-	1	-
Personnel	-	-	1	2	1	11
Documentation	-	-	6	10	3	37
Quality Control	-	1	1	12	15	19
Qualification of suppliers		-	3	-	1	-

Една от най-честите причини за недостиг от страна на производителите на лекарства е сложното и времеемко производство. По-често недостиг се наблюдава при лекарства, които имат сложна производствена схема, с участието на подизпълнители, отколкото при тези, които са с по-къс, директен производствен процес. Това е така,

защото контролът на по-сложните производствени процеси е по-труден и има повече рискове, свързани с качеството (181). Недостиг на суровини, необходими за производството е друга честа причина за недостиг на краен лекарствен продукт, особено, когато производителят на суровината е без алтернатива. Тогава проблемите, свързани с качеството, касаещи производителя на суровината може да се проявят като проблеми на производителите на крайния продукт.

Поддържането на системи за управление на качеството в производители, отговарящи на всички приложими стандарти е предизвикателство на съвременната регулация на лекарства. Честата промяна на регулаторните изисквания поставя допълнителни условия на непредвидимост при навлизане на пазара. Степента на критичност се определя от терапевтичната употреба и наличието на алтернативи.

Понякога недостигът се дължи на логистични причини – напр. по-дълго време за доставка (времето от заявката на количествата до щаб-квартирата на фармацевтичната компания/завода до получаването им в страната). Според някои публикации това време може да варира от няколко месеца до две години (Финландия) и има потенциала да създаде недостиг при неправилно прогнозиране на продажбите или прекомерна употреба (253, 271).

Недостигът на лекарствени продукти се повлиява и от структурата на кокретния фармацевтичен пазар, като особено това е валидно за държавите с малък по обем пазар, като например Финландия (371). В почти всички интервюта, включени в публикацията малкия размер на пазара е считан за важен фактор, повлияващ недостига на лекарства.

IV.10.3.3. Регулаторни причини за недостиг

Понякога причини за недостиг на лекарства на определени пазара може да бъде забавянето на разрешаването му за употреба, или забавянето на пускането на продукта на пазара след разрешаването му за употреба по регулаторни причини.

Неравнопоставеност в достъпа до лекарства в различни държави от ЕС има дори по отношение на лекарства, разрешени за употреба по централизирана процедура (69).

Несъмнена е ролята и на законодателството, касаещо ценообразуването на лекарствата в създаването на ситуации на недостиг на лекарства. Форма на директен ценови контрол е референтното ценообразуване, при което се определя максимална цена за даден лекарствен продукт чрез сравнение с цените на други лекарствени продукти. При външното референтно ценообразуване цената на лекарствения продукт се сравнява с цените на същия лекарствен продукт в други държави членки на ЕС или Европейското икономическо пространство. При вътрешното референтно ценообразуване се сравняват цени на лекарствени продукти в рамките на една система, като са възможни два вида рефериране: - към лекарствени продукти с едно и също активно вещество; - към лекарствени продукти с фармакологично или терапевтично сравними активни вещества (например, различни видове пеницилини или др.) (18). Като резултат от постоянно намаляване на цените на лекарствата чрез вътрешно и външно референтно ценообразуване много фармацевтични компании губат интерес да предлагат лекарствата си на малки пазари, като този в България, поради риск цената на този вид пазари да повлияе цената на по-големи и значими пазари. Съгласно изискванията на нормативната база за продукти, за които референтната стойност се изчислява чрез групиране, в което не участват други притежатели на разрешения за употреба цените на продукта в референтните страни се декларират на всеки 6 месеца, а за всички останали продукти – на всеки 24 месеца, което потенциално означава намаление на цените на определени лекарства на всеки 6 и съответно на всеки 24 месеца, а реферирането се извършва към най-ниската цена на референтен лекарствен продукт в 10-те държави, определени като референтни (ЗЛПХМ, Наредба за цените). Видно е от *Таблицы 38 и 39*, че втората причина за преустановяване на продажбите на лекарствени продукти се

дължи на маркетингови съображения, които предимно се дължат на това, че поради непрекъснатото намаляване на цените на лекарствата в контекста на външното рефериране, за притежателите на разрешения за употреба на лекарства става неизгодно да поддържат разрешенията за употреба на лекарствата в държави, в които цените са ниски и тези цени се използват за референтни за други държави, представляващи по-големи пазари.

Разбира се някои причини за недостиг са по-чести от други. Например в проучването за Финландия, най-често се споменават като причини за недостиг размера на фармацевтичния пазар, внезапно повишаване на търсенето, поддържането на малки стокови наличности, дълго време за доставка или сложна и дълга верига на производство.

Affordable Medicines Europe (предишно име - ЕАЕРС) направи проучване сред 12 държави-членки на ЕС относно най-честите причини за недостиг на лекарства. В Хърватска това са производствени проблеми (48.24%) и маркетингови причини (48.24%), в Чехия – производствени проблеми (49.13%), във Франция – производствени проблеми (44%), Германия – производствени проблеми (75.91%), в Унгария – маркетингови причини (63.18%), в Италия – производствени причини (61.16%), Испания – производствени причини (49%) и пр. (202).

Таблица 38. Уведомления по чл.54, ал.2 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. - 14.04.2020 г.

Година	Брой лекарствени продукти	Причина за преустановяване на продажбите	Временно/постоянно преустановяване
2019	10	Производствена	Постоянно
2019	0	Логистична	Постоянно
2019	14	Маркетингова	Постоянно
2019	40	Производствена	Временно
2019	1	Логистична	Временно
2019	34	Маркетингова	Временно
2020	11	Производствена	Постоянно
2020	0	Логистична	Постоянно
2020	20	Маркетингова	Постоянно
2020	47	Производствена	Временно
2020	1	Логистична	Временно
2020	31	Маркетингова	Временно

Източник: Изпълнителна агенция по лекарствата, информация получена по Закона за достъп до обществена информация (30)

Таблица 39. Уведомления по чл.54, ал.4 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. - 14.04.2020 г.

Година	Брой лекарствени продукти	Причина за преустановяване на продажбите
2019	8	Производствена
2019	5	Маркетингова
2019	1	Логистична
2020	15	Производствена
2020	4	Маркетингова
2020	0	Логистична

Източник: Изпълнителна агенция по лекарствата, информация получена по Закона за достъп до обществена информация (30)

IV.10.4. Възможни решения за справяне с недостига на лекарствени продукти

Управлението на недостига на лекарствени продукти не се изчерпва само с внедряването на системи за събиране на информация относно конкретни случаи, а е

необходимо и предлагането на специфични проактивни действия за преодоляване на диспропорцията между необходимите и наличните количества лекарствени продукти на различни нива в системата (37).

Според последното проучване на PGEU от 2020 г. в 80% от страните се прилага генерично заместване; внос от друга държава, в която лекарствения продукт е наличен (50%); заявяване от друг алтернативен източник в същата страна – напр. друга аптека (46%) и др., като част от тези решения са субект на законови ограничения – напр. необходимо е издаване на нова рецепта и може да изискват допълнително време и усилия от страна на фармацевтите и лекарите.

IV.10.4.1 Уведомяване от притежателите на разрешения за употреба за преустановяване на продажбите (временно или постоянно)

С цел да се осигури прозрачност и навременно реагиране на всеки един недостиг, независимо от причините за него, съвременното лекарствено законодателство, включително българското изисква от притежателите на разрешение за употреба на лекарствени продукти да уведомяват своевременно агенциите по лекарствата, когато имат информация за предстоящ временен или постоянен недостиг на лекарствата, за да може процесите, свързани с осигуряването на необходимите лекарства да бъдат управлявани ефективно. Докладването на обстоятелствата, касаещи временното или постоянно преустановяване на продажбите на лекарствени продукти помага за справяне със ситуацията на недостиг на лекарства, като позволява по-добро планиране на доставките, вкл. на тези на терапевтичните алтернативи.

В Закона за лекарствени продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), това изискване се урежда с чл. 54, ал.2-4 (б). Изискването е независимо от причините, които се посочват от ПРУ, два месеца преди преустановяване на продажбите, временно или постоянно, ПРУ да уведоми Изпълнителната Агенция по Лекарствата (ИАЛ) – чл. 54, ал.2 от ЗЛПХМ. Уведомления по чл.54, ал.2 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. -

14.04.2020 г. са обобщени в *Таблица 38*. При преустановяване на продажбите на лекарствения продукт в резултат на непредвидими обстоятелства притежателят на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация на лекарствен продукт уведомява писмено ИАЛ в срок до 7 дни от установяване на обстоятелствата – чл.54, ал.4 от ЗЛПХМ.

От данните в *Таблицы 38 и 39* е видно, че за разгледания период и в България основната причина за преустановяване на продажбите (временно и постоянно), както и при преустановяване поради непредвидени обстоятелства е от страна на производството. Втората най-разпространена причина е “маркетингови съображения”. Декларирането на намеренията за пускането на новоразрешени лекарствени продукти на пазара също подпомага доброто планиране и превенция на ситуации на недостиг.

IV.10.4.2. Разумна и балансирана лекарствена политики в контекста на държавния контрол по изпълнението ѝ

Разумната държавна политика относно контрола върху цените на лекарствените продукти има потенциала да намали преустановяването на продажбите на лекарствени продукти по маркетингови причини. Проучване показва, че намаляването на нивото на реимбурсация е асоциирано с недостига на лекарства, тъй като производителите трябва да намалят цените си и нямат стимул за инвестиции за повишаване на производствения капацитет (444). Отделно, законодателство, изискващо постоянно регулярно намаление на цените малките пазари имат потенциала да станат неатрактивни и в резултат на това част от фармацевтичните компании прекратяват продажбите. Регулаторните пречки и бариери пред паралелния внос с лекарствени продукти също играят съществена негативна роля в справянето с конкретните ситуации на недостиг на лекарства.

IV.10.4.3. Паралелен внос на лекарства

Паралелната търговия позволява на търговците на едро с лекарства да закупуват лекарства от държави, в които цените им са по-ниски и да ги продават в държави, в които цените им са по-високи. Тя е съвместима с принципа на свободното движение на стоки (параграф 34 Договора за функционирането на ЕС) (205). Лекарствата от паралелен внос са основен източник на конкуренция за оригиналните лекарства, които са все още под патент и все още няма производство на генерични продукти. Паралелният внос на лекарства е интегрална част на лекарствоснабдяването в ЕС и е стриктно регулиран, като изисква сертификация по стандартите на добрите практики – Добра производствена практика (GMP) и Добра дистрибуторска практика (GDP), както и разрешение за внос. Здравните власти, регулаторните органи и заинтересованите страни в здравеопазването промотират ползите от паралелния внос на лекарства, както и неговите позитивни ефекти върху конкуренцията и намаляването на разходите. През м. април 2019 г. Асоциацията на здравните застрахователи в Германия обяви паралелния внос на лекарства за “ефективен инструмент за икономически изгодни доставки на лекарства” (418).

Според Европейската асоциация на паралелните търговци с лекарства (Affordable Medicines Europe), паралелния внос на лекарства от пазари, в които засегнатия лекарствен продукт е в излишък е най-ефикасния инструментариум за краткосрочно справяне с недостига (230). Капацитетът на паралелните търговци да преупаковат лекарствени продукти, в допълнение с познанията им за различни пазари и лекарствоснабдителни системи им дава шанс да доставят бързо лекарствени продукти, които липсват на определени пазари, при запазване на безопасността и качеството на лечението.

С цел преодоляване на ситуациите на недостиг на лекарства, 20 държави са въвели улеснени регулаторни процедури за внос, разрешаване на лекарства за употреба

и разпространение на лекарства, закупени от световния пазар (422,423). Обикновено, изключенията касаят разрешаването на опаковки и листовки на друг език. Още през 2003 г. изследователи от University of York публикуват статия за ползите от паралелния внос на лекарства, като оценяват директните спестявания, които се реализират през 2002 г. благодарение на него в пет държави (Великобритания, Германия, Швеция, Нидерландия и Дания) на 635 милиона евро. Счита се, че през 2018 г. четири големи фармацевтични пазара – Германия, Швеция, Дания и Полша се спестили в резултат на прилагането на паралелния внос близо 3.2 милиарда евро (201,202). Установено е и стимулиращото действие на паралелния внос за конкуренцията, което допълнително повлиява цените и повишава достъпността на лекарствата в недостиг. Проучване от 2016 г. анализира потенциалните ефекти на забраната на паралелния внос върху цените на лекарствата и установява, че забраната му ще доведе доповишение на цените не само на лекарствата под патентна защита, но също така и на генеричните лекарства (299). Непълноценното използване на възможностите на паралелния внос ограничава съществено инструментариума за справяне с недостига на лекарствени продукти.

IV.10.4.4. Генерична субституция

Един от подходите за увеличаването на достъпа до лекарства и преодоляване на недостига на конкретен лекарствен продукт е прилагането на про-генерична лекарствена политика, насърчаваща предписването и отпускането на лекарства по тяхното генерично наименование. Генеричните лекарства имат същото качество, безопасност и ефикасност като тези на оригиналните лекарствени продукти, но на по-достъпна цена. Ето защо, прогенеричната лекарствена политика се разглежда основно като инструмент за повишаване на достъпа до фармакотерапевтично лечение чрез намаляването на

разходите и осигуряването на това, което е налично без необходимост от смяна на лечението.

По-подробно този въпрос, пречупен през призмата на употребата на лекарствата за лечение на редки болести е разгледан в раздел IV.9 на настоящия дисертационен труд.

IV.10.4.5. Обмен на информация

Достъпът до информация, свързана с недостиг на лекарствени продукти играе важна роля в преодоляването му и това се отнася не само за органите на изпълнителната власт, но и за медицинските специалисти – лекари и фармацевти. 18 от държавите, включени в изследването на Vogler и Fischer съобщават за практика на провеждане на регулярни срещи с релевантните заинтересовани страни, най-вече с ПРУ, търговци на едро с лекарства и фармацевти от аптеки за обслужване на населението (422,423).

Ясната комуникация със засегнатите от недостига на лекарства страни, особено с лекарите е от съществено значение. В тази комуникация трябва да бъде включена и администрацията, особено в случаите, в които недостига води до отмяна на операции или лечение и значителни разходи за системата. В Германия диалогът между заинтересованите страни е официализиран като “advisory board” към Агенцията по лекарствата в закон от началото на 2020 г. (60).

В процеса на контрол и управление на недостига на лекарствени продукти от изключително важно значение е навременния обмен на информация между заинтересованите страни – притежатели на разре, регулаторни органи, медицински специалисти и пациенти. Информацията за недостиг на лекарства може да са получи първоначално от всяка една заинтересована страна, независимо. При определени условия, сигналите за недостиг се ескалират на европейско ниво - напр. ако продуктът е критичен и недостига засяга повече от една държава-членка на ЕС, ако откритите несъответствия с GMP са критични и могат да повлияят и други продукти, ако

недостигът има сериозно въздействие върху общественото здраве (напр. при масова употреба на лекарствения продукт), при рисковете, свързани с безопасността (напр. при нарушена стерилност) и др. (105). Решенията трябва да се вземат на възможно най-ниското ниво и да бъдат ескалирани към дискусия в ЕС само при идентифициране на интерес на европейско ниво.

От 25.03.2021 г. *притежателите на разрешения за употреба на лекарствасираци* или на лекарства, предназначени за лечение на онкозаболявания са поканени да вземат участие в пилотен проект за деклариране на намеренията им относно пускането на пазара на съответните лекарства, при спазването на принципите на доброволно включване и конфиденциалност. Целта на този проект, в контекста на Фармацевтичната стратегия за Европа е да помогне на регулаторите да разберат защо се създават ситуации на недостиг на някои лекарства в ЕС, след като те бъдат разрешени за употреба. Информацията се споделя от заявителите по време на валидиране на заявленията или при получаване на научната оценка от Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP). Предвижда се продължителността на проекта да бъде 18 месеца, до август 2022 г. (342).

IV.10.4.6. Определяне на минимални запаси

Управлението на стоковите запаси може да бъде истинско предизвикателство в условията на недостиг на лекарства. Спекулативното завишаване на заявките и презапасяването с лекарства, поради очакван недостиг може да наруши ефективната дистрибуция и да пренасочи доставки. Презапасяването може да доведе до изкуствен недостиг в определени региони и лечебни заведения (когато поради очакване на недостиг се повиши търсенето и то надвиши капацитета на производството) и може да бъде ресурсоемко, ако количествата не се реализират поради това, че ситуацията на недостиг не се реализира според прогнозата.

Минимални резерви от определени лекарства поддържат в Албания, Финландия и Холандия, а въвеждането на такива се обсъжда в Германия и Швеция (422,423). Поддържането на малки запаси може да е бизнес решение, тъй като по-големите запаси ангажират повече разходи и могат да повлияят негативно финансовите показатели на търговеца на едро с лекарства. В 14 държави-членки на ЕС, ПРУ и/или търговците на едро с лекарства са длъжни да поддържат минимален резерв от определени лекарствени продукти (обикновено поне за три месеца). През м. март 2020 г. в Норвегия властите разшириха списъка с лекарства, за които търговците на едро с лекарства трябва да поддържат определени минимални наличности. Нещо повече, допълнителните разходи за търговците, свързани с това бяха поети от държавата.

IV.10.4.7. Развитие и поддържане на силно местно производство на лекарства

Наличието на местно производство на лекарствени продукти намалява риска от недостиг на определени лекарства. Програмата EU4Health цели засилване на националните системи на здравеопазване, с цел по-адекватната им реакция при бъдещи международни кризи като пандемията от COVID-19. Един от трите приоритета на програмата е подобряване на наличността на лекарствените продукти, включително чрез разработване на финансови стимули за установяване на производителите на активни субстанции на територията на ЕС. Финансовите стимули може да се отнасят и за вносителите на лекарствени продукти – напр. стимулиране на навлизането на малки фармацевтични компании на местния лекарствен пазар, редуцирани регулаторни бариери и пр. Разбира се, за държава като България, в която няма развойна дейност на лекарства-сираци и производство чрез иновативни биотехнологични методи, които попадат в обхвата на централизираната процедура за разрешаване за употреба, тази мярка е приложима, при изтичане на патента на оригиналния продукт и технологична възможност за трансфер или договорно производство.

IV.10.4.8. Национални системи за докладване на недостиг

Един от подходите за управление на недостига на лекарствени продукти се отнася до по-ефективно събиране на информация и разпространението на същата относно естеството на проблемите касаещи недостига на лекарства. В много държави с голям брутен вътрешен продукт съществуват национални системи за докладване на недостиг на лекарствени продукти (436). Тези системи имат различни подходи, както и различни дефиниции за недостиг. Информирането за недостига на лекарства във Финландия е организирано чрез задължителни доклади, подавани от притежателите на разрешение за употреба до регулаторния орган (181). Притежателите на разрешение за употреба са задължени да съобщават случаите на недостиг на лекарствени продукти поне 2 месеца преди това, с изключение на непредвидени обстоятелства. Финландската лекарствена агенция публикува уведомленията за предстоящ недостиг на лекарствени продукти, а техния брой се увеличава постоянно от 2010 г. насам (371). В повечето държави от ЕС съществуват публично налични бази данни.

Хармонизирането на отделните национални системи за докладване по отношение на дефинициите и добрите практики би улеснило сътрудничеството между регулаторните органи, както и би подпомогнало усилията на държавите, в които няма такива системи да създадат и внедрят ефективна такава.

Към момента, в България няма единна национална система за докладване на недостиг на лекарствени продукти. Когато ИАЛ направи проверка по сигнал, касаещ недостиг на определен продукт, същата обявява резултата от проверката на интернет страницата си (чл. 54а, ал. 3 от ЗЛПХМ). ИАЛ има практика да съобщава за очаквани липси на някои лекарствени продукти, заплащани напълно или частично от НЗОК на интернет страницата си, тогава когато се касае за постоянно преустановяване на продажбите. Тази практика не е задължение на Агенцията и тя не съобщава за всеки един очакван недостиг.

IV.10.4.9. Ограничаване на паралелния износ на лекарствени продукти

Ограничаването на износа на лекарствени продукти, нужни за съответната национална система на здравеопазване е по-рядко прилагана мярка за справяне с недостига на лекарства (422,423). Държавите-членки на ЕС могат да ограничават паралелната търговия с лекарства, при условие, че мерките са обосновани, разумни, пропорционални и за осигуряване на обществения интерес.

От 24 държави, включени в изследването на Vogler и Fischer, 5 държави са се възползвали от тази възможност до края на 2019 г., 7 държави – до края на първото тримесечие на 2020 г. и десет държави – до средата на м. април 2020 г. През 2019 г. Италия въвежда възможността за ограничаване на износа на определени лекарства в потенциален недостиг за период от 2 до 4 месеца и въведе финансови санкции за недокладване на предстоящ недостиг в регистъра (пак там).

IV.10.4.10. Ограничаване на паралелния износ на лекарствени продукти

В държавите, в които липсва публичен национален регистър на случаите на недостиг на лекарствени продукти, информацията се събира и разпространява независимо от всички заинтересовани страни. През 2019 г. в България се създава платформа за споделяне на случаи на недостиг на лекарства (интернет-базирана платформа на Българската асоциация за развитие на паралелната търговия с лекарства – БАРПТЛ, изградено съвместно с Федерация “Български пациентски форум” (ФБПФ)), чиято цел е не само регистрация на сигнали за недостиг, но и анализиране на причините и намирането на решение за всеки конкретен случай (208).

Още в първите три месеца след стартирането на проекта, създателите му отчитат, че липсата на информация е причина за 65% от сигналите. 20% са приключените случаи с предоставена информация къде лекарството е налично, а в над 60% подателите на сигнала са насочени към лекуващия ги специалист. Всеки автор на сигнал е получил

обратна връзка в рамките на 24 часа, а средното време за пълна обработка на казус е 32 часа (241).

За 2020 г. през платформата са получени 525 сигнала за недостиг на лекарства, като причините за тях са следните:

- 24% са за лекарства с временни затруднения във вноса основно поради производствени причини;
- 19% са за неразрешени за употреба продукти;
- 18% от сигналите са за лекарствени продукти, чиито продажби са били преустановени основно поради икономически и маркетингови причини;
- 3% са сигналите са за болнични продукти, които не се отпускат в аптеки за пациенти;
- В 35% става дума за логистични проблеми (29).

В условията на липса на единна национална система, платформи от подобен вид имат съществено значение за обмена на информация с цел решаване на конкретните казуси – предоставяне на информация за това къде е наличен търсеният лекарствен продукт, пренасочване на пациента към лекар за смяна на лечението (за лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание) или организиране на паралелен внос. Анализът от данните на подобни проекти спомагат и за по-дълбокото разбиране на проблема “недостиг на лекарства” и предприемането на дългосрочни и цялостни стратегии за управлението му.

Основно недостигът на лекарствени продукти се дължи на производствени и причини от маркетингов характер и България не прави изключение. Поради липсата на национална система за докладване на недостиг, както и за причините, довели до възникването на всеки един конкретен случай е трудно да се направи точен анализ, но е

малко вероятно ситуацията в България да е коренно различна от това, което показват анализите в държавите-членки, в които този процес се следи и съобщава публично.

В контекста на мерките, които са възприети от държавите в ЕС за управление на недостига на лекарствени продукти България не прилага пълния наличен арсенал. Все още не се прилагат възможностите на генеричното заместване, както и навременното използване на паралелния внос като пълноценен инструментариум. Вероятно, както и Vogler и Fischer (422,423) коментират, това се дължи на липса на капацитет и ресурси, както и на цялостен (холистичен) подход към проблема. За да се предотвратят и намалят ситуацията на недостиг на лекарства е необходимо цялостно и всеобхватно разбиране на причините за това. Временното ограничаване на търговията с лекарствени продукти в рамките на ЕС и извън ЕС е крайна мярка, необходимостта от която възниква, ако не са използвани навременно други подходи за управление на предстоящ и “очакван” недостиг. Предизвикателствата, свързани с недостига на лекарствени продукти са комплексни и преодоляването им изисква холистичен подход, който да адресира множеството първопричини за това явление на различните етапи от лекарствоснабдителната верига. Политическите решения трябва да адресират именно различните причини за настъпване на недостиг, а трайното решение е въпрос на дългосрочна последователна стратегия, а не на влезащи, краткосрочни мерки на спешност.

Недостигът на лекарствени продукти е реален проблем за системите на здравеопазване, който е предизвикателство както за системите на здравеопазване, така и за медицинските специалисти. Недостигът на лекарствени продукти има сериозно въздействие върху безопасността на пациентите, изхода от терапията и контролът върху качеството. Въпреки, че е невъзможно с точност да се предвиди всеки един недостиг, задължение на всяка държава е про-активно да намали негативните последици от

неговото съществуване за пациентите и системата, като идентифицира и анализира причините за недостига в контекста на конкретните обстоятелства и използва цялостно наличния инструментариум за предотвратяването му, включително законодателни промени в областта на ценообразуването на лекарства, използването на възможностите на паралелния внос.

В центъра на всяка една система на здравеопазване, поставена пред предизвикателството “недостиг на лекарства” следва да бъде пациента. Несъмнено в този процес дискусията с всички заинтересовани страни (stakeholders) е необходим елемент от успешното справяне с недостига. Професионалните организации във фармацевтичния бранш имат неизползван потенциал за превенция и ограничаване на недостига на редица лекарствени продукти. Много често те разполагат с информация, която може да бъде полезна за установяването и отговора на ситуациите на недостиг на лекарства и тази информация не бива да бъде пренебрегвана от съответните институции. Необходимо е също така да се прегледат практиките на търгове и водене на преговори, за да се установи дали някои от тях не са причина за недостиг.

Едно е сигурно - няма универсално решение за справяне с недостига на лекарствени продукти, тъй като неговата специфичност се обуславя от вида на лекарствения продукт, наличието на терапевтичните алтернативи и конкретната причина/и за недостиг. Ефективните решения са индивидуални, взети въз основа на достоверна информация, обсъждани с всички заинтересовани страни и при поставяне на интересите на пациентите в центъра. За ефективно справяне с недостига на лекарства е необходимо да се прилага микс от разгледаните в настоящата публикация мерки. Подходящото събиране на информация, сътрудничеството и навременната комуникация са важни и критични елементи от всеки ефективен план за справяне с недостига на лекарствени продукти.

Изучаването на опита на други държави за справянето с недостига на лекарства не следва да бъде подценявано и неизползвано, независимо от националните специфики на явлението. Мерките следва да бъдат насочени не към преодоляване на съществуващия недостиг, а към причините за недостига и ориентирани към предотвратяването му, да бъдат цялостни и дългосрочни и да не ощетяват нито един участник в лекарствоснабдителния процес.

IV.11. Предложение за модел на лекарствена политика в областта на редките болести

За пациентите с редки заболявания е от решаващо значение намирането на правилни политики за достъп до необходимото им лечение (16). Изборът на грешен модел води да загуба на живот, жизненост и необратими последици от заболяването.

За изграждането на каквато и да била политика в областта на общественото здраве е необходимо да има цялостен (холистичен) подход към дадения за решаване проблем (за което в центъра да бъде “поставен” пациента), и постоянно надграждане спрямо постигането на поставените измерими и мониториращи цели. За да бъде успешна една политика за хората с редки заболявания (очевидно от проучванията на достъпа до лекарства сираци, анализа на законодателството в областта на осигуряването на лечение на хората с редки заболявания и пилотното анкетно проучване на хора и родители на деца с редки заболявания, става ясно, че системата на здравеопазване в България далеч не е осигурила необходимата подкрепа за достоен живот на хората с редки заболявания). Значителна част от лекарствените продукти, които са разрешени за употреба за лечение на редки заболявания не са достъпни за пациенти с такива заболявания в България. Не е налице единна политика за осигуряване на лечение за пациентите с редки заболявания, а само отделни елементи на едно цялостно законодателство, вероятно създадени в израз на желания за хармонизиране с европейската политика за редките болести.

Обикновено, политиките в областта на редките болести се оценяват по пет критерии: координация на грижата, диагностика, достъп до лечение, информираност на пациентите и подкрепа и промоция на иновациите в разработването на нови терапии.

Очевидно е необходима ревизия на законодателството, но преди да се случи това е необходимо да се постави добрата основа за пълноценна и ефективна политика в областта на редките заболявания (Схема 2). Първата стъпка е стратегическа и тя касае полагането и доразвиването на няколко основни градивни елемента, които да поставят основите на цялостен (холистичен подход) в разработването на успешна политика за терапия на редките болести в България. Често системата на здравеопазването остава бездушна за съдбата на хората с редки болести и това е видно от създадения механизъм за включване на редките болести в списъка на редките болести, установени на територията на България, както и механизма за заплащането им от НЗОК и съответно утвърждаването на пределна цена и оценка на здравните технологии. Тези процеси не отразяват спецификата на редките болести. Какъв е опита на пациента от първото поставяне на правилната диагноза до получаването на адекватно лечение? Колко и какви видове лекари е необходимо да се посетят? Има ли друга алтернатива за лечение? Има ли клинични изпитвания, в които може да се включи конкретния пациент? Това познание за света на болния от рядко заболяване е необходимо за изграждането на справедлива политика за редки болести, която да се прилага адекватно и навременно. Необходимо е да се създаде чувствителност у институциите към нерешените въпроси на хората с редки заболявания, включително у тези, които вземат решение за реимбурсирането на лечението. В този процес съществено място може да заемат и социалните платформи, както и създаването на пълноценна база данни (единични регистри има и към настоящия момент).

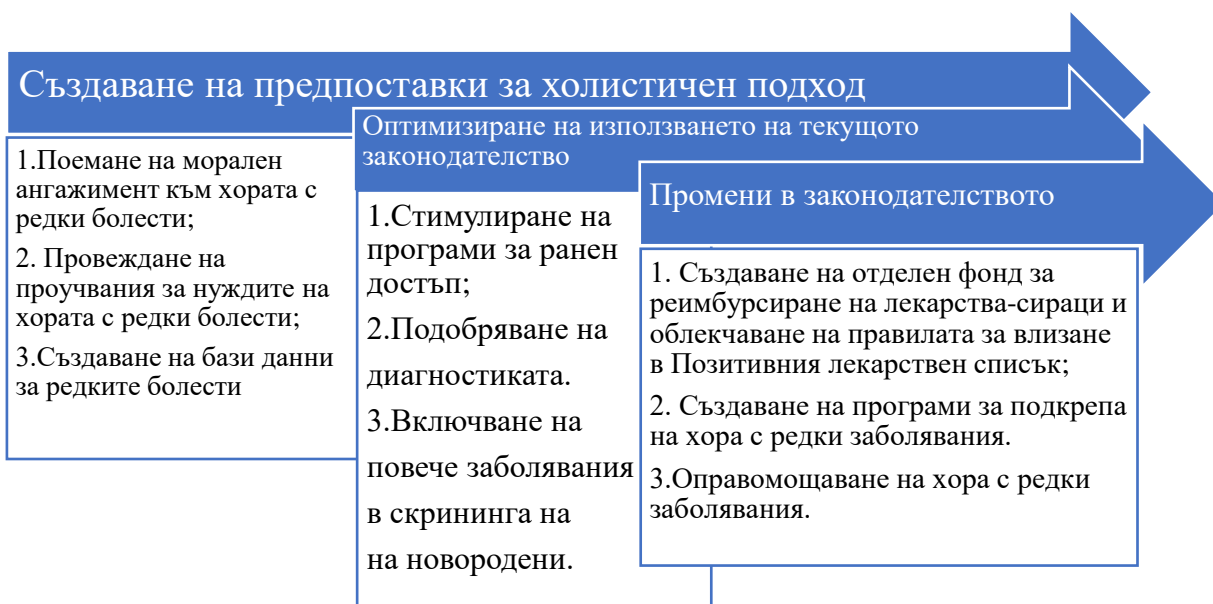


Схема 2. Модел за холистичен подход в терапията на редките болести

Сред хората с редки заболявания често се наблюдава непридържане към терапията в резултат на клинични и физиологични фактори. Необходимо е да се създадат програми за обучение на пациентите с редки заболявания, които да са насочени към повишаването на придържането към терапията, и в които фармацевтите и специалистите по здравни грижи могат да бъдат ангажирани, съобразно техните компетентности. Подобни програми може да включват обучения по прилагане на лекарствения продукт/лекарствените продукти, справяне с нежеланите лекарствени реакции и правилно съхранение и употреба на лекарствата. Пациентите, които знаят повече за своето заболяване, както и за лекарствата, свързани с неговото лечение имат по-добро придържане към терапията и по-добри резултати.

Отделно може да се обмисли за допълнително облекчаване на изискванията по отношение на лекарствата-сираци. Предвид, че се касае за редки заболявания, за които в повечето случаи терапевтичните алтернативи за лечение са ограничени, изчакването на получаване на реимбурсация в други държави допълнително забавя достъпа на

пациентите до необходимата им терапия, като в същото време се губи предимството от облекчените изисквания и ускорената процедура за разрешаване за употреба от страна на Европейската агенция по лекарствата.

Обмисляне на възможност за диференцирана оценка на лекарствата-сираци, предназначени за лечение на редки заболявания с цел оптимизиране и ускоряване на достъпа на пациентите до терапия, а от друга страна намаляване на административната тежест както за притежателите на разрешенията за употреба, така и за държавната администрация. Приемлив подход е използването на оценката на клиничната ефикасност и безопасност на EUNETHA за лекарства-сираци, в случай че има такава изготвена. По този начин, ще бъде избегнато дублирането на експертиза и намаляване на продължителността на административната процедура, което е в съответствие с препоръките на ЕС, а от друга страна ще осигури по-добър достъп на пациентите с редки заболявания до необходимото им лечение.

Паралелно с поставянето на по-фундаментални принципи на разбиране на предизвикателствата, които настоящата система на здравеопазване в България поставя пред хората с редки заболявания и възможните механизми за тяхното преодоляване като основа на една холистична политика за редки болести, е необходимо през призмата на тази цялостност и добрите практики на други държави-членки на ЕС, включително разгледаните в тази дисертация, да се прегледа и ревизира съществуващото законодателство за осигуряване на диагностика и лечение на редките болести.

V. Изводи

1. Независимо от въведените стимули, броят на лекарствата за редки заболявания все още е ограничен в България и това е по-очевидно в някои терапевтични области;
2. За лекарствата за редки болести, процедурата по включване в списъка за заплащане с публични средства, е значително по-сложна от останалите терапии, не само заради

самата процедура по включване на болестта в системата за заплащане от НЗОК, а и заради съществуващия към момента процес за заявление за включване на рядка болест в списъка с редки болести и липсата на регламентиране на процеса за честотата на включване на болестите в списъка с редки болести, както и на процеса за заплащане на терапиите от страна на НЗОК;

3. Независимо от постигнатото след 2013 г. на общоевропейско ниво с въздействие върху отделните държави-членки за подобряване на достъпа на пациентите до високоспециализирани грижи, както и появата на нови диагностични и терапевтични подходи очевидно е, че в България достъпът на хората с редки болести до необходимото им лечение е сериозно затруднен и дори влошен, в сравнение с 2012 г.
4. Ценообразуването и реимбурсирането в ЕС е силно усложнено поради индивидуалните подходи в различните държави членки. В България процесът за ценообразуване и реимбурсиране на лекарства-сираци и на конвенционални терапии е сходен и не са въведени облекчения.
5. Програмите за състрадателна употреба представляват възможност за осигуряване на ранен достъп до лекарства-сираци за хората с редки заболявания, която е важна да се използва адекватно и в съответствие с философията на замисилът им, а именно – да се осигури приоритет достъп до лечение, за което няма алтернатива или съществуващата алтернатива е със значително по-ниска ефикасност или по някаква причина не е подходяща за конкретния пациент, при спазване на изискванията за осигуряването на приемливо ниво на безопасност.
6. В подхода към лечението и диагностиката на редките заболявания съществуват редица разлики между отделните държави-членки на ЕС независимо от наличието на

общоевропейска и наднационална концепция за подобряване на грижата за хората с редки заболявания, включително осигуряването на достъпна фармакотерапия.

7. Сравнителният анализ на достъпността до лекарства за лечение на редки заболявания (и лекарства-сираци и такива без статут на лекарства-сираци) в България, Румъния и Гърция през 2012 г. показва, че и трите държави имат приети национални планове/програми за редки болести по това време и ясно се демонстрира желание за изграждане на институционална рамка и съответните услуги за диагностика и лечение на редките болести, както и за подобряване на достъпа до информация и съответните лекарствени продукти. Въпреки това, още в онзи ранен период (около 2-3 години след приемането на националните програми/планове) става ясно, че България, Румъния и Гърция изпитват известни затруднения, свързани с привеждането на плановете/програмите в действие и осигуряването на адекватен достъп на хората с редки заболявания до необходимото им лечение. Проучването от 2012 г. показва, че Гърция осигурява най-добър достъп до лекарства за лечение на редки болести, следвана от Румъния и България. Само 6 месеца след първото сравнение, Румъния отбелязва забележителен напредък по отношение на достъпа до лечение за хората с редки болести - 27.94 % и 24.29% увеличение съответно за лекарствата-сираци и тези, които са разрешени за приложение при редки болести без статут на лекарство-сирак. За сравнение, България и в двете категории няма с какво да се похвали – в първата има немошно увеличение от 0.91 % в броя на реимбурсираните лекарствени продукти, а във втората има дори намаление (-4.48%).
8. Направеното сравнение, 12 години по-късно между същите държави, показва, че достъпът до лекарства за лечение на редки заболявания в България се е влошил за този кратък период – от 35.29% на 29.3% за лекарствата с предварително определен

статут на лекарство-сирак и от 53.33% на 47.74 % за лекарства, показани за лечение на редки болести без предварително определен статут.

9. Като цяло, в разгледаните държави, в които е въведена генеричната субституция има високо ниво на приемане на генеричната замяна сред пациенти, лекари и фармацевти. За успешното въвеждане на генеричната субституция е необходим диалог между всички заинтересовани страни, подкрепен от образователна кампания с разработване на съответните материали. Това е още по-наложително що се касае до лекарства-сираци, както и такива, които за разрешени за употреба за приложение при редки болести, но без предварително определен статут на лекарство-сирак. Генеричната субституция на лекарства-сираци следва да се провежда в контролирани условия, в центъра на които са поставени интересите на пациента и клиничните резултати.
10. Законодателството в България се нуждае от по-нататъшно усъвършенстване, за да се въведат ефективно основните концепции и философия на осигуряването на лечение за хората с редки заболявания с необходимото качество и бързина. Това касае както основното, така и поддържащото лечение, както и дейностите по осигуряване на съпътстващо лечение, рехабилитация и социална подкрепа.

VI. Заключение

Фокусирането на вниманието върху редките болести е сравнително ново явление в повечето държави-членки на ЕС. Доскоро обществените органи по здравеопазването и създателите на политиката като цяло пренебрегваха тези предизвикателства поради разклоняване на политическите дебати върху много отделни различни редки заболявания, вместо да се идентифицират общите проблеми, касаещи всички редки болести. Различните държави-членки на ЕС имат различно разбиране и ниво на осигуряване на достъп до лечение и цялостна грижа за хората с редки болести.

Националните здравни системи на държавите-членки на ЕС се различават значително по отношение на тяхната достъпност и качество на грижите за хората с редки болести. Очевидно е, че гражданите на България с редки болести имат неравностоен достъп до експертни услуги и до лекарства-сираци, дори сравнение с държави, които са със сходни икономически характеристики. България все още не е разгледала всички възможни решения в тази област, както и липсва цялостен подход към този важен проблем на общественото здраве – адекватната и навременна грижа за хората с редки болести. Законодателството е непълно, а отделни инициативи, започнати преди години са изпълнени формално или “изоставени” – например Националната програма за редки болести. За последните 20 години е извършен напредък в областта на лечението на редки болести, но най-вече той е значителен по отношение на осведомеността на обществото по отношение на редките заболявания и проблемите свързани с тяхното диагностициране и лечение, както и осведомеността и познанията на медицинските специалисти.

Лекарствата-сираци имат съществена и незаменима роля в лечението на редките болести, но пациентите в България нямат адекватен достъп до необходимото лечение. Високите разходи за живот с рядко заболяване и ограничената наличност на лекарства-сираци, както и на лекарства, разрешени за употреба за лечение на редки заболявания без предварителен статут на лекарство-сирак е тежест за пациентите и техните семейства, както и за системите на здравеопазване. Все пак, съществуват възможности за подобряване на достъпа, включително чрез промени в европейското и местното специфично лекарствено законодателство и повишаване на интереса към редките болести сред медицинските специалисти и политици в областта на здравеопазването. Чрез отговарянето на тези предизвикателства и капитализирането на тези възможности, ние може да подобрим достъпа на хората с редки заболявания в България до

необходимото животоспасяващо и животоподдържащо лечение. 12-годишното проучване показва, че независимо от промените в българското законодателство (създаване на регулаторен механизъм за програми за състрадателна употреба, включване на нови заболявания в списъка с редки заболявания в България, увеличаване на броя на държавите, за които се изисква съответното лекарство-сирак да бъде реимбурсирано), които би следвало да подобрят достъпа до лечение на хората с редки заболявания, през разгледания период има налице влошаване на достъпа.

Осигуряването на адекватна подкрепа за хората с редки заболявания изисква преосмисляне на политиката в тази област, особено в две нейни части – осигуряването на грижа и лечение и осигуряването на достъп до лекарства-сираци. Може да се направи извод, че България все още няма цялостна, последователна и устойчива политика в областта на редките болести. Отделни, фрагментирани подобрения в българското национално законодателство са правени през годините, но те нямат цялостен и траен ефект върху подобряването на средата за лечение на редките болести. След силното начало и декларациите за осигуряване на съвременна грижа за хората с редки болести, заложи в Националната програма за редки болести за периода 2009–2013 г. голяма част от заложените дейности се изпълняват формално, а законодателните пречки пред улесняване на достъпа до лекарства-сираци не са решени и до този момент.

Сравнителният анализ с политиките в тази област в други държави показва, че България припознава приоритетите, отбелязани на европейско ниво за осигуряването на адекватна грижа за хората с редки заболявания, но системата на здравеопазване не е ориентирана пълноценно към хората с редки заболявания, и въпреки частичните и спорадични успехи в осигуряването на лечение с лекарства-сираци през годините, системата не е реорганизирана, така че да отговори напълно на нуждите в тази сфера.

Програма за хората с редки заболявания липсва у нас вече 10 години. България бе втората държава след Франция, която още в края на 2008 г. прие за изпълнение своя национална програма за редки болести за периода 2009–2013 г. Програмата обаче не изпълни докрай своите цели, нова след нея не беше приета. На фона на постигането на частични успехи в осигуряването на достъпа до лекарства-сираци, няма единна законодателна рамка, която да осигурява комплексен и траен подход към лечението на редките заболявания в България. Собствените изследвания проведени за установяване на достъпността на терапията за лечение на редки заболявания през последните 12 години показаха значително влошаване на достъпа до лечение в България.

Достъпът до безопасни, висококачествени и ефикасни лекарства е ключов елемент от социалното благополучие на хората, независимо от тяхното положение в обществото, образование, етническа принадлежност или професия. На европейско ниво е налице консенсус, че регулаторните политики трябва да бъдат преосмислени, за да се стимулират иновациите, особено в области с неудовлетворени медицински потребности, като фармацевтични иновации трябва да се ориентират в по-голяма степен към пациентите и да бъдат съобразени със здравните системи. Очевидно е, че България също трябва да преомисли своята политика за осигуряване на лечение за редките болести, особено в светлината на резултатите, касаещи достъпа на българското население до лекарства за лечение на редки болести.

На европейско ниво вече се анализират начините за по-добро адаптиране на системата от стимули, предоставяни от ЕС за лекарствените продукти, за да бъдат стимулирани иновациите в области с неудовлетворени медицински потребности (напр. невродегенеративни и редки заболявания и детски онкологични заболявания), както и увеличаването на възможностите за сътрудничество между държавите-членки в областта на диагностиката и лечението на редките болести.

И така, с тези действия, на базата на целия събран до тук опит от приложението на националното и европейското лекарствено законодателство да се реализира основната цел на всяка една ефективна лекарствени регулация – не само да се разрешават за употреба качествени, ефикасни и безопасни лекарства, но те да бъдат достъпни във физически и финансов аспект за гражданите на ЕС, тогава и дотогава, когато и докогато имат нужда от тях.

Само допреди няколко години проблематиката на редките заболявания и лекарствата-сираци се обсъждаше само в тесен професионален кръг. Днес проблемите на хората с редки заболявания са в актуалния дневен ред на обществото. Това създава възможност заинтересованите страни да подтикнат институциите и медицинските специалисти към по-ефективни усилия за създаването на по-добър свят за хората с редки болести.

VII. Препоръки към отговорните институции за изграждане на устойчив модел на политика за редките болести

На базата на резултатите от собствените проучвания и формулираните във връзка с това изводи, като израз на стремежа за преодоляване на недостатъците на фрагментираната политика в областта на редките заболявания в България, бяха формулирани следните препоръки към законодателната и изпълнителната власт, които имат за цел да изградят една по-добра среда за хората с редки болести в страната:

VII.1. Препоръки към Парламента

1. Да се възприеме холистичен (цялостен подход) към лечението на редките болести и да се направи цялостна оценка на законодателството в светлината на поставените цели (дали е осигурило постигането на поставените цели), както и да се направи последваща ревизия (допълнения и именения), която да даде

възможност да преодолеем значителното закъснение в осигуряването на достъп до необходимото лечение;

2. Създаването на отделен фонд за реимбурсиране на лекарствени продукти, медицински изделия и процедури за лечение на редки заболявания;
3. Въвеждане на инструменти за ефективно справяне с риска от преразход за лекарствени продукти на НЗОК след анализ на ефекта от въвеждането на механизма за устойчивост върху иновативните терапии, евентуалната му актуализация и планиране на бъдещи разходи за лечение на редки заболявания;
4. Въвеждането на облекчения в процеса на включване на лекарства-сираци в Позитивния лекарствен списък, включително въвеждането на практиката на сключване на “споразумения за споделяне на риска” между НЗОК и притежателите на разрешенията за употреба на лекарствата-сираци;
5. Осигуряване на по-активно участие на представителните организации на хората с редки болести в различни процеси по администриране на лечението, включително като участници в експертни панели, консултиране на специфични политики, етичен контрол, управление на риска и планиране на дейностите.

VII.2. Препоръки към Министерство на здравеопазването

1. Изработване и приемане на актуална Национална програма за редки болести;
2. Интегриране на записите по диагностика и лечение на редките болести, включително създадените вече регистри за отделни редки болести с Националната Здравно информационна Система (НЗИС);
3. Разширяване на процедурите и услугите, заплащани за лечението на редките болести – напр. дихателни процедури, психологическа помощ и социална подкрепа, както и необходими медицински изделия;

4. Организация и контрол посредством принадлежащите към Министерството структури на събиране на клинични, епидемиологични и фармакоикономически данни за лечението на редките болести в България;
5. Да се предприемат мерки по подобряване на диагностиката на редките болести (да се актуализира стандартът по медицинска генетика, да се предложат критерии за акредитиране на лаборатории, да се изработи "Национална програма за масов генетичен скрининг при новородени и селективен при високо-рисквите новородени", скрининг на бременните и пренатална диагностика при рисковите бременни и да се осигури съответното финансиране за тези дейности);
6. Да се разработи Стратегически план за предотвратяване на недостиг за лекарства за лечение на редки заболявания (вкл. недостиг по производствени причини);
7. Да се разработи стратегия за стимулиране на фармацевтичните компании да използват възможностите на програмите за състрадателна употреба за предоставяне на ранен достъп до лекарства-сираци, които са в процес на разрешаване за употреба – напр. при започване на такава програма в България, индустрията да се възползва от по-облекчена процедура за включване в Позитивния лекарствен списък.
8. Въвеждането на процедура между НСЦРЛП и НЗОК за уведомяване на притежателя на разрешението за употреба в качеството му на заявител от страна на НЗОК за генерирания код по НЗОК след подаване на съответното заявление по реда на Наредба № 10. Оптимално решение би било генерирането на код по НЗОК да се инициира автоматично след включване на съответния лекарствен продукт в ПЛС, като това изрично е посочено от страна на притежателя на разрешение за употреба още със заявлението за включване в ПЛС, а не да се подава междинно ново заявление.

VIII. Приноси на дисертационния труд

VIII.1. Научно-теоретични приноси

1. За първи път е извършен цялостен анализ на правната уредба в областта на състрадателната употреба на лекарствени продукти за хуманна употреба в двата водещи региона в тази област – САЩ и ЕС;
2. Увеличаване на познанието в областта на регулациите в лекарственото законодателство, определящи достъпността на лекарствените продукти за лечение на редки заболявания;
3. За първи път в България е проучен въпросът за генеричното заместване като инструмент за подобряване на достъпността до лекарства за лечение на редки заболявания, като са приведени примери от държави-членки на ЕС, където този инструментариум успешно се ползва в управлението на лекарствената политика;
4. Установени са тенденции в развитието на законодателството в областта на лекарствата за лечение на редките заболявания, както и несъвършенства и празноти в правната уредба и са направени конкретни предложения за нормативни промени и препоръки за усъвършенстване на законодателството.

VIII.2. Научно-приложни приноси

1. Осъществен е цялостен анализ на регулаторните подходи, които определят достъпа хората с редки болести до фармакологично лечение: разрешаване на лекарства за употреба, ценообразуване и реимбурсиране на лекарствени продукти, оценка на здравните технологии, клинични изпитвания, модели на състрадателна употреба на лекарства и разпространение на лекарствата;

2. За първи път е проведен сравнителен законодателен анализ за достъпа до лечение на пациенти с редки заболявания в България, Гърция и Румъния, като е анализирана и динамиката на процеса в продължение на 12 години;
3. За първи път е проведен сравнителен законодателен анализ за достъпа до лечение на пациенти с редки заболявания в България, Сърбия и Швеция;
4. Анализиран е опитът и приложимата уредба на европейски държави относно прилагане на децентрализирани елементи и хибриден подход относно провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти, от гледна точка на повишаването на достъпността на фармакотерапията за лечение на редки болести;
5. За първи път е направен обзор на мерките за справяне с недостига на лекарствени продукти, като отделните мерки са коментирани в контекста на ситуацията в България, като са предложени практически решения.
6. Предложен е модел за подобряване на законодателството в областта на редките болести в България, като са формулирани 5 препоръки към законодателната власт и 8 препоръки към Министерството на здравеопазването.

IX. Използвана литература

1. Близнаков С., Епидемиология на социално значимите заболявания, брой 1/2020.
2. Въжарова Р, Аналитичен подход за разкриване на генетични нарушения при редки болести чрез ДНК секвениране от ново поколение, дисертация, МУ-София, 2016.
3. Директива 2003/63/ЕО на Комисията от 25 юни 2003 година за изменение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за въвеждане на кодекс на Общността относно лекарствените продукти за хуманна употреба, OJ L 159, 27.6.2003, p. 46–94.
4. Закон за здравето, Обн., ДВ, бр. 70 от 10.08.2004 г., в сила от 1.01.2005 г.
5. Закон за здравното осигуряване, Обн., ДВ, бр. 70 от 19.06.1998 г.
6. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, Обн., ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., в сила от 13.04.2007 г.
7. Заповед №РД-01-277/27.11.2015 г., налична на https://ncpha.government.bg/uploads/commission/МН_20151127_RD-01-277_RareDiseasesList.pdf.
8. Заповед №РД-01-277/30.03.2016 г., налична на https://ncpha.government.bg/uploads/commission/МН_20160330_RD-01-92_RareDiseasesListAdd.pdf.
9. Заповед №РД-01-105/04.04.2017 г., налична на https://ncpha.government.bg/uploads/commission/МН_20170404_RD-01-105_RareDiseasesListAdd.pdf.
10. Заповед №РД-01-2/10.01.2019 г., налична на https://ncpha.government.bg/uploads/commission/МН_20190110_RD-01-2_RareDiseasesListAdd.pdf.
11. Заповед №РД-01-102/27.02.2020 г., налична на https://ncpha.government.bg/uploads/commission/МН_zapoved_RD_27_02_2020_Add.pdf.
12. Заповед №РД-01-566/04.11.2022 г., налична на: https://ncpha.government.bg/uploads/commission/Zapoved-RD-01-566_2022.pdf.
13. Златарева А, Петрова Г, Ценообразуване и финансиране на редки заболявания и лекарства сираци (преглед на литературата). Медицински преглед, 49.2013, №4, 31-38.
14. Искров Г., Комплексен постмаркетинг анализ на лекарства сираци, дисертационен труд за присъждане на ОНС “доктор”, Факултет по обществено здраве, МУ-Пловдив, 2016, автореферат наличен на: https://mu-plovdiv.bg/wp-content/uploads/2016/03/zr_440_01_03_2016_6.pdf.
15. Йорданова М. Достъп до лекарства за редки заболявания в европейски страни, Варненски медицински форум, 2021, прил. 1, 327-336.
16. Йорданова С., Гетов И., Проучване ролята на клиничния фармацевт при приготвяне и прилагане на радиофармацевтици, Годишник по болнична фармация, Година 2017, том 3, брой 1, 5-12.
17. Камушева М., Законодателни изисквания и фармакоикономически анализи на лекарства за редки заболявания, STAR, София, 2020, ISBN 978-619-7582-01-07.
18. Маджарова, Мария. Влияние на системата на референтни цени върху лекарствения пазар. Сп. “Икономически алтернативи”. 2007 г., 3, стр. стр. 56-70.
19. Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от НЗОК на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели и на помощни средства, приспособления, съоръжения и медицински изделия за хората с увреждания, договаряне на

- отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК, Обн. ДВ. бр.24 от 31 Март 2009 г.
20. Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, лекарствени продукти, прилагани извън условията на разрешението за употреба, и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.
 21. Наредба № 12 от 22 декември 2011 г. за условията и реда за заплащане на лечение на български граждани в чужбина по чл.82, ал. 1, т. 8 от Закона за здравето, обн. ДВ. бр.1 от 3 Януари 2012 г., доп. ДВ. бр.57 от 27 Юли 2012 г., изм. и доп. ДВ. бр.15 от 15 Февруари 2013 г., изм. и доп. ДВ. бр.14 от 20 Февруари 2015 г., доп. ДВ. бр.29 от 30 Март 2018 г., изм. ДВ. бр.36 от 27 Април 2018 г., изм. ДВ. бр.25 от 26 Март 2019 г., отм. ДВ. бр.26 от 29 Март 2019 г., отменена с § 5 от заключителните разпоредби на Наредба № 2 от 27 март 2019 г. за медицинските и други услуги по чл. 82, ал. 1а и 3 от Закона за здравето и за реда и условията за тяхното одобряване, ползване и заплащане - ДВ, бр. 26 от 29 март 2019 г., в сила от 01.04.2019 г.
 22. Наредба № 16 от 30 юли 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания, Обн. ДВ. бр.67 от 12 август 2014 г.
 23. Наредба № 34 от 25 ноември 2005 г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечението на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, Обн. ДВ. бр.95 от 29 Ноември 2005г.
 24. Наредба № 38 от 16 ноември 2004 г. 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, Обн. ДВ. бр.106 от 3 Декември 2004г.
 25. Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии, Обн. ДВ. бр. 97 от 11.12.2015 г.
 26. Наредба №22 от 18 Юли 2005 г. за условията и реда за разрешаване за употреба на лекарствени продукти, предназначени за лечение на редки заболявания.
 27. Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, в сила от 30.04.2013 г., приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г.
 28. Национална програма за редки болести (2009-2013) (генетични, вродени малформации и ненаследствени заболявания), Министерство на здравеопазването, РБългария (National Program for Rare Diseases, Bulgaria).
 29. Писмо на БАРПТЛ до Български Хелзински Комитет, изх.№ 299/19.02.2021 г.
 30. Решение по Закона за достъп до обществената информация, изх.№ ИАЛ-16379/27.04.2020 г.
 31. Стефанова Ц., Григоров Е., Радиофармацевтици-принципи при производство, 2019, Conference: Втора национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки At: София, България, Volume: Книга с резюмета, стр. 50-51.
 32. Стоименова А., Антонов Л., Биологични, биотехнологични и биоподобни лекарствени продукти, Първи годишник по болнична фармация, 2015, vol I, №1, 16-24.
 33. Стоименова А., Савова, А. Антонов Л., Аспекти от осигуряването на качеството на биотехнологичните лекарствени продукти: в Биотехнологиите лекарства – от

- лабораторията до пациента, Университетско издателство “Св. Климент Охридски”, София 2016 г., ISBN 978-954-07-4132-1, 245-255.
34. Тинчева Р., Проблеми при децата с редки болести след навършване на 18 г., Редки болести и лекарства-сираци, Брой 2 / 2019 г.в Supplement; ISSN 1314-3581.
 35. 47 *Endocrinol Metab.* 2013;98:610-7. doi:10.1210/jc.2012-3125.
 36. Aaserud, M. et al. Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, 2. DOI: 10.1002/14651858.CD005979.
 37. Acosta, A., Vanegas, E. P., Rovira, J., Godman, B., Bochenek, T. (2019). Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives. *Front. Pharmacol.* 10, 763. doi: 10.3389/fphar.2019.00763.
 38. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Quest-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Quest-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0).
 39. Agenzia Italiana del Farmaco, <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-a-uso-compassionevole>.
 40. Al-Ali HK et al., Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial, *Haematologica.* 2016 Sep;101(9):1065-73. doi: 10.3324/haematol.2016.143677. Epub 2016 May 31.
 41. Alcimed. Study on orphan drugs: Phase I: overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe. Koning Boudewijnstichting, 2006, 18-23.
 42. Alison A, Motsinger-Reif AA, Reif DM, Fanelli TJ, Ritchie MD (2008) Comparison of analytical methods for genetic association studies. *Genet Epidemiol* 32:767–778.
 43. Allocati, E., Bertele', V., Gerardi, C. et al. Clinical evidence supporting the marketing authorization of biosimilars in Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 76, 557–566 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02805-y>.
 44. Álvaro-Sánchez S, Abreu-Rodríguez I, Abulí A, Serra-Juhe C, Garrido-Navas MDC. Current Status of Genetic Counselling for Rare Diseases in Spain. *Diagnostics (Basel).* 2021 Dec 9;11(12):2320. doi: 10.3390/diagnostics11122320. PMID: 34943558; PMCID: PMC8700506.
 45. American Hospital Association, American Society of Anesthesiologists, American Society of Clinical Oncology, American Society of Hospital Pharmacists, Institute for Safe Medication Practices, The PEW Charitable Trusts. 2014 Drug Shortages Summit. 1 August 2014 [meeting report].
 46. American Society of Health-System Pharmacists (2018). Drug shortages roundtable: Minimizing the impact on patient care. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 75, 816–820. doi: 10.2146/ajhp180048.
 47. Antoñanzas, F., Juárez-Castelló, C.A. & Rodríguez-Ibeas, R. EMA Priority Medicines scheme (PRIME): will more paying-for-performance agreements be needed due to immature data?. *Eur J Health Econ* 19, 905–907 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0944-0>.
 48. Aris A, Tordrup E, Kanavos W. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence *Health Policy.* 2015; 119(7):964-79.
 49. Attina, T., Camidge, R., Newby D., Webb, D.J., Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond, *Heart and Education in heart*, 2005, 91:825-831.
 50. Avery AJ, Rodgers S, Heron T, Crombie R, Whynes D, Pringle M, Baines D, Petchey R. A prescription for improvement? An observational study to identify how general practices vary in their growth in prescribing costs. *BMJ.* 2000;321(7256):276–81.

51. Avorn J. *Powerful Medicines: The Benefits, Risks, and Costs of Prescription Drugs*. New York, NY: Alfred A Knopf; 2005.
52. Aymé, S., Bellet, B. & Rath, A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis* 10, 35 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0251-8>.
53. Balasubramanian G., Morampudi S., Chhabra P., Gowda A., Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states, *Intractable & Rare Diseases Research*. 2016; 5(4):244-254.
54. Barak A, Nandi JS. Orphan drugs: pricing, reimbursement and patient access. *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing*. 2011; 5(4):299–317.
55. Barrera L, Galindo GC. Ethical aspects on rare diseases. In: Posada de la Paz M, Groft SC, UK editors. UK;2010. P.23-26.
56. Bashaw, FDA Clinical pharmacology in orphan drug development; Published on Aug 2, 2017.
57. Bate R, Mathur A, Lever HM, Thakur D, Graedon J, Cooperman T et al. Generics substitution, bioequivalence standards, and international oversight: complex issues facing the FDA. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37:184-91. doi:10.1016/j.tips.2015.11.005.
58. Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L, et al. A 25-year experience of US Food and Drug Administration accelerated approval of malignant hematology and oncology drugs and biologics: a review. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):849-856. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5618.
59. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 26;9:170. doi: 10.1186/s13023-014-0170-0. PMID: 25427578; PMCID: PMC4255432.
60. BfArM . Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Berlin: 2020. Lieferengpässe [Shortages] Available from: https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Lieferengpaesse/_node.html.
61. Biesecker B, Erby L. Adaptation to living with a genetic condition or risk: A minireview. *Clin Genet*. 2008; 74:401–407.
62. Bignami, F. et al. Availability of orphan drugs in EU. – *Eur. J. Public Health*, 14, 2004, 81.
63. Blankart A, Rudolf C, Stargardt T, Schreyogg J. Availability of and access to orphan drugs. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(1):63–82.
64. Bochenek, T., et al. (2018). Systemic measures and legislative and organizational frameworks aimed at preventing or mitigating drug shortages in 28 European and Western Asian Countries. *Frontiers in Pharmacology*, 8, Article 942.
65. Bogart K and Irvin V. Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. *Bogart and Irvin Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12:17.
66. Bonella F et al. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Respiration*. 2016;92(2):98-106. doi: 10.1159/000448288. Epub 2016 Aug 20.
67. Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Med* 2017;15:136 <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0910-9>.
68. Boucaud-Maitre, D., Altman, JJ. Do the EMA accelerated assessment procedure and the FDA priority review ensure a therapeutic added value? 2006–2015: a cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 72, 1275–1281 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2104-3>.

69. Bouvy F and Rotaru M (2021) Medicine Shortages: From Assumption to Evidence to Action - A Proposal for Using the FMD Data Repositories for Shortages Monitoring. *Front. Med.* 8:579822. doi: 10.3389/fmed.2021.579822.
70. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet.* 2008;371:2051–5. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60876-4.
71. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG, <https://www.basg.gv.at/en/medicines/prior-to-authorisation/compassionate-use/>.
72. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Compassionate Use.
73. Burinskiene A. (2019) The Concept of Medicines Shortage: Identifying and Resolving Shortage. In: Barbosa-Povoa A., Jenzer H., de Miranda J. (eds) *Pharmaceutical Supply Chains - Medicines Shortages. Lecture Notes in Logistics.* Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-15398-4_15.
74. Carlson, J. J. et al. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*, 96, 2010, v 3, 179-190.
75. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L46 thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin*
76. Chambers JD, Panzer AD, Kim DD, Margaretos NM, Neuman PJ. Variation in US private health plans' coverage of orphan drugs. *Am J Manag Care.* 2019;25(10):508–512.
77. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(5):245-257.
78. Code de la santé publique
79. Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 Part 312, Subpart I “Expanded access to Investigational Drugs for Treatment Use”.
80. Cohen, I., Lajtha, A, Lambris J, Paoletti R, Rezai N. *Advances in experimental medicine and biology*, Springer, Netherlands. pg 112-135. 2010.
81. Colin Longstaff, Colin M. Whitton, Richard Stebbings, Elaine Gray, How do we assure the quality of biological medicines?, *Drug Discovery Today*, Volume 14, Issues 1–2, 2009, Pages 50-55, ISSN 1359-6446.
82. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges (2008) [access: January 2023]. Available: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf.
83. COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS. *Pharmaceutical Strategy for Europe* Brussels, 25.11.2020 COM(2020) 761 final, available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>.
84. Conti RM, Padula WV, Larson RA. Changing the cost of care for chronic myeloid leukemia: the availability of generic imatinib in the USA and the EU. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S249-57. doi:10.1007/s00277-015-2319-x.
85. Cook, J. P. et al. Pharmaceutical risk-sharing agreements. *Pharmacoeconomics*, 26, 2008, v 7, 551-556.
86. Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU, *Economic Papers* 461, September 2012, by Carone G., Schwierz Ch., Xavier A.).

87. Costelloe, E.M., Guinane, M., Nugent, F. et al. An audit of drug shortages in a community pharmacy practice. *Ir J Med Sci* 184, 435–440 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1139-7>.
88. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). Official Journal of the European Communities.
89. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, OJ L 214, 24.8.1993, p. 1–21.
90. Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G, et al. Biosimilars and biopharmaceuticals. What the nephrologists need to know: a position paper by the ERA-EDTA Council., *Nephrol Dial Transplant*, 2008, vol. 23 12(pg. 3731-3737).
91. Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use. 17 March 2016, EMA/24304/2016, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/criteria-classification-critical-medicinal-products_en.pdf.
92. Cutroneo, P.M., Isgro, V., Russo, A. et al. Safety Profile of Biological Medicines as Compared with Non-Biologicals: An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting System Database. *Drug Saf* 37, 961–970 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0224-1>.
93. D.M. 7 settembre 2017 (1), Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, *Gazz. Uff.* 2 novembre 2017, n. 256.
94. Da Silva E, Sousa T. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2015; 31(3):496-506.
95. Dagher R, Johnson J, Williams G, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: a decade of experience. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96 (20):1500-1509.
96. Daisy Vyas Shirk, Sarah D. Williams, Psychiatric Manifestations of Ehlers-Danlos Syndrome in Adolescents: A Case Report and Literature Review, *Current Psychiatry Research and Reviews*, 10.2174/2666082216999201126165311, 16, 4, (288-291), (2021).
97. Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products, 04 May 2021, Version 1.0, Danish Medicines Agency, Denmark.
98. Danzon, P. et H. Liu. Reference pricing and physician drug budgets: the German experience in controlling pharmaceutical expenditures, Working paper. The Wharton School, University of Pennsylvania, 1997.
99. Davey Smith G, Ebrahim S, Lewis S, Hansell AL, Palmer LJ, Burton PR (2005) Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects. *Lancet* 366(9495): 1484–1498.
100. Day S.; Recommendations for the design of small population clinical trials; *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 195. Published online 2018 Nov 6. doi: 10.1186/s13023-018-0931-2.
101. de Lemos ML, Kyritsis V. Clinical efficacy of generic imatinib. *J Oncol Pharm Pract.*2015;21:76-9. doi:10.1177/1078155214522143.
102. De Lew N., George Greenberg, and Kraig Kinchen, A layman's guide to the U.S. health care system, *Health Care Financ Rev.* 1992 Fall; 14(1): 151–169.
103. De Weerd, E., Simoens, S., Casteels, M. et al. Clinical, Economic and Policy Implications of Drug Shortages in the European Union. *Appl Health Econ Health Policy* 15, 441–445 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0264-z>.

104. Dear, J.W., Lilitkarntakul, P. and Webb, D.J. (2006), Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62: 264-271. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02654.x>.
105. Decision tree on escalation from national to European level. Shortages due to GMP non-compliance/quality defects, EMA/314722/2013, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-tree-escalation-national-european-level_en.pdf.
106. Declerck PJ, Darendeliler F, Goth M, Kolouskova S, Micle I, Noordam C et al. Biosimilars: controversies as illustrated by rhGH. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1219-29. doi:10.1185/03007991003719642.
107. Denis A., Mergaert L., Fostier C., Cleemput I., Simoens S. (2010) *Health Policy*, 97(2-3), 173-179.
108. Denis Boucaud-Maitre, Jacques Ropers, In response to Alqahtani et al. (2015 Jul; 24(7):709–15): suggesting an international regulatory harmonization for priority review drugs need further investigations, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 10.1002/pds.3973, 25, 6, (743-744), (2016).
109. Denis Boucaud-Maitre, Jean-Jacques Altman, Do the EMA accelerated assessment procedure and the FDA priority review ensure a therapeutic added value? 2006–2015: a cohort study, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 10.1007/s00228-016-2104-3, 72, 10, (1275-1281), (2016).
110. Denis, A. et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*, 97, 2010, 173-179. 52.
111. Denis, A. et al. Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. – *Appl. Health Econ. Health Policy*, 8, 2010, v 5, 343-350.
112. Department of Health. 2014. Rare diseases: UK strategy. (Feb 2014). [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/260562/UK Strategy forRare Diseases.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/260562/UK_Strategy_forRare_Diseases.pdf).
113. Detcek A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. *Value in Health*, 2018; (5) 553-560.
114. Detela G., Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation, *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, Volume 13, 2019, Pages 205-232, ISSN 2329-0501.
115. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Mar 31;12(1):63. doi: 10.1186/s13023-017-0618-0. PMID: 28359278; PMCID: PMC5374691.
116. Di Paolo A, Arrigoni E. Generic Substitution of Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases: Exploring the Potential Challenges. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):399-410. doi: 10.1007/s40265-018-0882-x. PMID: 29464665.
117. Dill, S., Ahn, J. Drug shortages in developed countries—reasons, therapeutic consequences, and handling. *Eur J Clin Pharmacol* 70, 1405–1412 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1747-1>.
118. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, OJ L 311, 28.11.2001, p. 67–128.
119. Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/306970/2007, Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-radiopharmaceuticals_en.pdf.

120. Dolled-Filhart MP, Lordemann A, Dahl W, Haraksingh RR, Ou-Yang C-W, Lin JCH. Personalizing rare disease research: how genomics is revolutionizing the diagnosis and treatment of rare disease. *Pers Med.* 2012;9(8):805-819. doi:10.2217/pme.12.97.
121. Drummond M.F., Wilson D.A., Kanavos P., Ubel P., Rovira J. (2007) *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23:1:36-42.
122. Dunoyer M. Accelerating access to treatments for rare diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(7):475–6.
123. Economou C, Kaitelidou D, Kentikelenis A, et al. *The Impact of the Financial Crisis on the Health System and Health in Greece.* Copenhagen, Denmark: World Health Organization/European Observatory on Health Systems and Policies; 2014.
124. EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018 survey.
125. Ess, S. M., S. Schneeweiss et T. D. Szucs. European healthcare policies for controlling drug expenditure. – *Pharmacoeconomics*, 21, 2003, v 2, 89-103.
126. EU commission on public health [Cited 2018 May 30]. Can be accessed from URL: https://ec.europa.eu/health/home_en.
127. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, *налично на:* https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.
128. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Medicines shortages in European hospitals. The evidence and case for action. October 2014.
129. European Commission, Question and Answers on the interplay between the Clinical Trials Regulation and the General Data Protection Regulation, QA data protection and clinical trials_for consultation final (europa.eu)
130. European Commission, The. 2020. Rare diseases. Technical Report. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/research_by_area/documents/ec_rtd_eu-rare-diseasesresearch_factsheet.pdf.
131. European Generic Medicines Association. 2011 market review: the European generic medicines markets. 2011. Brussels, European Generic Medicines Association.
132. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/ https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_bgEWP/QWP/1401/98_Rev.1, January 2010.
133. European Medicines Agency (EMA). (2018) Paediatric Investigation Plans. [online] (достъпно на: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans).
134. European Medicines Agency, Medicines, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>.
135. European Medicines Agency. Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-expectations-electronic-source-data-data-transcribed-electronic-data-collection_en.pdf.
136. Evaluate Pharma. World Preview 2018, Outlook to 2024. <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma-World-Preview-2018-Executive-Summary.pdf> Accessed Nov 23, 2019.

137. Every Life Foundation for Rare Diseases. The national economic burden of rare disease study. 2021. Available from: <https://everylifefoundation.org/burden-study/> (Accessed May 29 2021).
138. Extraordinary measures for clinical trials due to COVID-19. Denmark. https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/2020/extraordinary-measures-for-clinical-trials-due-to-covid-19/~/_/media/259AC11DD4CB438F9966E0C06396E47A.ashx.
139. F Faurisson. 2004. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe: EurordisCare2. European Organisation for Rare Diseases Web site (2004). <https://www.eurordis.org/publication/survey-delay-diagnosis-8-rare-diseases-europe%E2%80%98eurordiscare2%E2%80%99>.
140. Federal Act on Research involving Human Beings (Human Research Act, HRA) of 30 September 2011, SR 810.30, Switzerland, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/en>.
141. Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP), https://www.famhp.be/en/human_use/medicines/medicines/research_development/compassionate_use_medical_need.
142. Feichen Shen, Sijia Liu, Yanshan Wang, Liwei Wang, Naveed Afzal, and Hongfang Liu. 2017. Leveraging collaborative filtering to accelerate rare disease diagnosis. In AMIA Annual Symposium Proceedings, Vol. 2017. American Medical Informatics Association, 1554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977716/>.
143. Felemban D., Ghazawi K., Alsheikh M. et al. Shortages Of Drugs With Approved Orphan Indications In The United States, Value in health, Volume 17, Issue 3, Pa23, May 2014, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.145>.
144. Feltmate K, Janiszewski PM, Gingerich S, Cloutier M. Delayed access to treatments for rare diseases: Who's to blame? *Respirology*. 2015;20(3):361–9.
145. Field, M., Boat, T., Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development, The National Academies Press, 2010.
146. Fink S. Drug shortages forcing hard decisions on rationing treatments. *New York Times*. 29 Jan 2016. http://www.nytimes.com/2016/01/29/us/drug-shortages-forcing-hard-decisions-on-rationing-treatments.html?_r=0. Accessed 02 Dec 2020.
147. Finnish Medicines Agency (Fimea) https://www.fimea.fi/web/en/about_us/whats_new/uutinen/-/asset_publisher/InczBg7e488c/content/special-permission-for-compassionate-use.
148. Fogarasi A et al., EFFECTS: an expanded access program of everolimus for patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *BMC Neurol*. 2016 Aug 8;16:126. doi: 10.1186/s12883-016-0658-4.
149. Fox ER, Birt A, James KB, Kokko H, Salverson S, Soflin DL. ASHP Guidelines on Managing Drug Product Shortages in Hospitals and Health Systems. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(15):1399–406. doi:10.2146/ajhp090026.
150. Fox, E. R., McLaughlin, M. M. (2018). ASHP guidelines on managing drug product shortages. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 75, 1742–1750. doi: 10.2146/ajhp180441.
151. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013;18(3-4):163–172.
152. Fung KW, Richesson R, Bodenreider O. Coverage of rare disease names in standard terminologies and implications for patients, providers, and research. *AMIA Annu Symp Proc*. 2014;2014:564-572.
153. gabionline.net

154. Games of Chance Act (Serbian Games of Chance Act (2011) Official Gazette No 88/2011.
155. Garber, A. M. et M. B. McClellan. Satisfaction guaranteed – ‘Payment by results’ for biologic agents. *New Engl. J. Med.*, 357, 2007, v 16, 1575-1577.
156. Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston M. Value-based pricing for emerging gene therapies: the economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(7):793–799.
157. GBD (2015). Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388(10053):1659-1724.
158. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD), National Center for Advancing Translational Sciences. List of FDA Orphan Drugs. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/fda-orphan-drugs>. Accessed July 19, 2018.
159. Genomics England. 2016. Rare disease genomics. (May 2016). <https://www.genomicsengland.co.uk/understanding-genomics/rare-disease-genomics/>.
160. Gerke S, Pattinson P, Shaun D. EU Marketing Authorisation of Orphan Medicinal Products and Its Impact on Related Research. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017; 12: 64.
161. Giannuzzi, V et al. (2017) “Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen”, *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 12:64.
162. Gorgulla, C., Boeszoermyeni, A., Wang, ZF. et al. An open-source drug discovery platform enables ultra-large virtual screens. *Nature* 580, 663–668 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2117-z>.
163. Grammie T, Lu C, Babar Z. Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One.* 2015; 9;10(10):e0140002.
164. Gray, A., Manasse, H. R., Jr. (2012). Shortages of medicines: a complex global challenge. *Bull. World Health Organ* 90, 158–158A. doi: 10.2471/blt.11.101303.
165. Green Daniel, Methods for Determining the Genetic Causes of Rare Diseases, Doctoral dissertation, MRC Biostatistics Unit University of Cambridge, Clare College January 2018.
166. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):20–6. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.10.003.
167. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA), 01 July 2019, EMA/674304/2018, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf.
168. Guidance on the management of clinical trials during COVID-19, Ireland. <http://www.hpra.ie>.
169. Guillem, P., Cans, C., Robert-Gnansia, E., Ayme, S., and Jouk, P. S. (2008). Rare diseases in disabled children: an epidemiological survey. *Arch. Dis. Child* 93, 115–118. doi: 10.1136/adc.2006.104455.

170. Gulliford M, Figueroa-Munoz J, Morgan M, Hughes D, Gibson B, Beech R, Hudson M. What does 'access to health care' mean? *J Health Serv Res Policy*. 2002; 7(3):186-8.
171. Gupta R, Shah ND, Ross JS. Generic Drugs in the United States: Policies to Address Pricing and Competition. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(2):329-337. doi:10.1002/cpt.1314.
172. H. Mellstedt, D. Niederwieser, H. Ludwig, The challenge of biosimilars, *Annals of Oncology*, Volume 19, Issue 3, 2008, Pages 411-419, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm345>.
173. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77-78.
174. Haering M. French Early Access Compassionate Use Program: Still an Eternal Flame?, July 2019
175. Haffner, M. E. (2006). Adopting orphan drugs—two dozen years of treating rare diseases. *N. Engl. J. Med.* 354, 445-447. doi: 10.1056/nejmp058317.
176. Hall A.K., Marilyn R Carlson; The current status of orphan drug development in Europe and the US; DOI: 10.5582/irdr.3.1.
177. Handfield R, Feldstein J. Insurance companies' perspectives on the orphan drug pipeline. *Am Health Drug Benefits*. 2013 Nov;6(9):589- 98. PMID: 24991385; PMCID: PMC4046481.
178. Handoo S, Arora V, Khera D, Nandi PK, Sahu SK. A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally. *Int J Pharm Investig*. 2012;2(3):99-105. doi:10.4103/2230-973X.104392.
179. Hanley, W., Linsao, L., Netley, C. (1971) The efficacy of dietary therapy for phenylketonuria. *CMAJ*, Vol. 104, No. 12, pp. 1089-1091.
180. Heikkila R, Mantyselka P, Hartikainen-Herranen K, Ahonen R. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy*. 2007;82:366-74.
181. Heiskanen K, Ahonen R, Kanerva R, Karttunen P, Timonen J. The reasons behind medicine shortages from the perspective of pharmaceutical companies and pharmaceutical wholesalers in Finland. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179479. Published 2017 Jun 28. doi:10.1371/journal.pone.0179479.
182. Hellenic Parliament. Regulations for the implementation of the Structural Reforms of the Economic Adjustment Programme and other provisions. Law 4512/2018, Issue A, No. 5/17-01-2018, Government Gazette, 2018.
183. Hennekam, R.C. Care for patients with ultra-rare disorders. *Eur. J. Med. Genet*. 2011, 54, 220-224.
184. Hilgers RD, König F, Molenberghs G, Senn S. Design and analysis of clinical trials for small rare disease populations. *J Rare Dis Res Treat*. (2016) 1(3): 53-60.
185. Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Nieblung W. What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:472-9.
186. Holding J. (2008) *The Pharm Journal* 2008; (vol 280), 216-218.
187. Howie LJ, Hirsch BR, Abernethy APA (2013) comparison of FDA and EMA drug approval: implications for drug development and cost of care. *Oncol* 12: 1198-1200.
188. http://download.EURORDIS.org/europlan/2_EUROPLAN_Guidance_Documents_for_the_National_Conference/FINAL%20Report%20Greece%20EUROPLAN%202010.pdf.
189. http://raredis.org/pub/OD_Report_2014.pdf.
190. <http://www.eng.rfzo.rs/index.php/list-of-medicines>.

191. <http://www.eof.gr>.
192. http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1481.
193. http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1523.
194. <http://www.euoplanproject.eu/>.
195. [http://www.euoplanproject.eu/_newsite_986987/Resources/docs/NATIONAL PLANS_ROMANIA2_ROPlan_en.pdf](http://www.euoplanproject.eu/_newsite_986987/Resources/docs/NATIONAL_PLANS_ROMANIA2_ROPlan_en.pdf).
196. <http://www.norbs.rs>.
197. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
198. http://www.pespa.gr/en/announcements_en.htm.
199. <http://www.sallsyntadiagnoser.se>.
200. http://www.ygeianet.gov.gr/HealthMapUploads/Files/SPANIES_PATHISEIS_TELIKO_LOW.pdf.
201. <https://affordablemedicines.eu/wp-content/uploads/2020/01/Affordable-Medicines-Europe-Studies-on-Savings-2020-2.pdf>.
202. https://affordablemedicines.eu/wp-content/uploads/2020/01/Causes-of-supply-disruptions-across-Europe_GIRP-July-20192.pdf.
203. <https://cnas.ro/lista-medicamente/>
204. https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rareis_comm_bg.pdf
205. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/PDF/?uri=CELEX:12012E/TXT&from=PT>.
206. <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-018-0930-3>.
207. <https://orphandrugonaut.wordpress.com/2013/01/26/rare-disease-and-orphan-drug-regulation-in-japan/>
208. <https://parallel-trade-development.org/bg/news/barptl-medii/Internet-platforma-za-signalizatsiya-za-lipsvashti-lekarstva>
209. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdatrack/view/track.cfm?program=osmp&status=public&id=OSMP-OOPD-Number-orphan-drug-designations-resulted-in-orphan-designation&fy=2019>
210. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/>
211. <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/managing-drug-product-shortages.ashx>.
212. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>.
213. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>.
214. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/biosimilar-medicinal-products-working-party>.
215. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_bg.pdf
216. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf.
217. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_bg.pdf.
218. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_bg.pdf.
219. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2022_en.pdf.
220. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf.

221. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/radiopharmaceuticals-based-monoclonal-antibodies_en.pdf.
222. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>.
223. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>.
224. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>.
225. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar.
226. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/rdag/>.
227. <https://www.eopyy.gov.gr/medicine/list>.
228. <https://www.europarl.europa.eu/news/bg/headlines/society/20200709STO83006/nedostigh-na-lekarstva-v-es-prichini-i-resheniia>.
229. <https://www.europarl.europa.eu/news/bg/press-room/20200910IPR86823/covid-19-es-triabva-da-velichi-usiliata-za-spraviane-s-nedostigha-na-lekarstva>.
230. https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/649402/EPRS_BRI%282020%29649402_EN.pdf.
231. <https://www.eurordis.org/list-of-the-marketing-authorisations/>
232. <https://www.eurordis.org/list-of-the-marketing-authorisations/2021-marketing-authorisations/>
233. <https://www.fip.org/Medicines-shortages>.
234. <https://www.gov.scot/news/treatments-for-rare-conditions/>.
235. <https://www.mh.government.bg/bg/novini/aktualno/startira-natsionalnata-programa-za-redki-bolesti/>.
236. <https://www.mh.government.bg/bg/novini/ministerski-savet/centr-fond-za-lechenie-na-deca-se-zakriva/>.
237. https://www.nhif.bg/bg/medical_requirements/transplant.
238. <https://www.nhs.uk/conditions/biological-and-biosimilar-medicines/>.
239. <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/PGEU-Medicine-Shortages-Survey-Results-2019-1.pdf>.
240. <https://www.puls.bg/zdraven-debat-c-3/nivo-na-diaagnostika-i-lechenie-na-patsientite-s-redki-bolesti-v-blgaria-n-46744>.
241. <https://www.redmedia.bg/statii/barziyat-vnos-reshava-53-procenta-ot-sluchaite-na-nedostig-na-lekarstva-sochat-danni-ot-analiz-5344>.
242. <https://www.uspharmacist.com/article/generic-drugs-history-approval-process-and-current-challenges>.
243. Huete A., Díaz E. FEDER Estudio sobre situación de necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio. [(accessed on 23 December 2022)]. Available online: [Enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio.pdf](https://www.enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio.pdf)
244. Hughes-Wilson, W., A. P. Schuurman et St. Simoens. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? – Orphanet. J. Rare Dis., 26, 2012, v. 7, 74.

245. Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F, Antonov K. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013–2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9:1–9.
246. ICH E8 Harmonised Tripartite Guideline, General Considerations For Clinical Trials <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
247. Instruction document of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices for conducting clinical trials in Spain, Version 12. Spain. https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_medicamentos/ensayosclinicos/#n-espanola.
248. International Classification of Diseases (2011), <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (Accessed Dec. 2011).
249. International Monetary Fund (2011), <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2012/01/weodata/download.aspx> (Accessed Jan. 2012).
250. ISAGS (2017). Situation of Essential Medicines at Risk of Supply Shortage with Emphasis on South American Countries [Internet]. Rio de Janeiro. Available from: <http://isags-unasur.org/en/publicacao/situation-of-essential-medicines-at-risk-of-supply-shortage-with-emphasis-on-south-american-countries-2/>.
251. Iskrov G, Stefanov R. Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations. *Orphan Drugs: Research and Reviews*. 2014; 4:1-9.
252. Iskrov G., Miteva-Katrandzhieva T., Stefanov R. (2012) *Health policy*, 108, 10-18.
253. Iyengar, S., Hedman, L., Forte, G. et al. Medicine shortages: a commentary on causes and mitigation strategies. *BMC Med* 14, 124 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0674-7>.
254. J Hoekman, WPC Boon, JC Bouvy, HC Ebbers, JP de Jong, ML De Bruin, Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 10.1002/cpt.174, 98, 5, (534-541), (2015).
255. Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the Food and Drug Administration experience. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(8):636-644.
256. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(5):494–502. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03369.x.
257. Junior, D.S.; Leivas, P.G.C.; De Souza, M.V.; Krug, B.C.; Balbinotto, G.; Schwartz, I.V.D. Court-ordered access to treatment of rare genetic diseases: Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul. Brazil. *Cien Saude Colet*. 2012, 17, 2717–2728.
258. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, Clark AM, Stevenson J. Impact of drug shortages on U.S. health systems. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(19):1811–9. doi:10.2146/ajhp110210.
259. Kakkis ED, O'Donovan M, Cox G, Hayes M, Goodsaid F, Tandon PK, et al. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:16 doi: 10.1186/s13023-014-0195-4.
260. Kanters T, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006–2012. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:154.
261. Karolina Budych, Thomas M Helms, and Carsten Schultz. 2012. How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior

- and its impact on patient–physician interaction. *Health policy* 105, 2-3 (2012), 154–164. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851012000644>.
262. Keckley, P. H. Evidence-based medicine in managed care: a survey of current and emerging strategies. – *Med. Gen. Med.*, 6, 2004, v 2, 56.
 263. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer. *JAMA*. 2011;305(22):2320–2326. doi:10.1001/jama.2011.769.
 264. Kimland, E., Odlind, V. (2012) Off-label drug use in pediatric patients. *Clin. Pharmacol.*
 265. Kiran N, Cory S. Williams J. Arrowsmith J. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discovery Today*. 2012; 17(13- 14):660-4.
 266. Klassen, T., Hartling, L., Hamm, M., van der Lee, J., Ursum, J. (2009) Offringa M. StaR child health: An initiative for RCTs in children. *Lancet*.
 267. Klein K, Scholl JH, Vermeer NS, Broekmans AW, Van Puijenbroek EP, De Bruin ML, et al. Traceability of biologics in the Netherlands: an analysis of information-recording systems in clinical practice and spontaneous ADR reports. *Drug Saf*. 2016;39(2):185–92.
 268. Klemp, M. What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int. J. Technol. Assess Health Care*, 27, 2011, v 1, 77-83.
 269. Kole A, Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:223-250. doi:10.1007/978-90-481-9485-8_14.
 270. Kontoghiorghes C, Andreou N, Constantinou K, Kontoghiorghes GJ. World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients. *World Journal of Methodology*. 2014; 4(3):163-188.
 271. Kumar, S., Bhalla, A., Sharma, N., Dhibar, D. P., Kumari, S., and Varma, S. (2017). Clinical, biochemical characteristics and hospital outcome of acute intermittent porphyria patients: a descriptive study from North India. *Ann. Indian Acad. Neurol*. 20, 263–269.
 272. Kwon Hye-Young, Kim Hyungmin, Godman Brian, Availability and Affordability of Drugs With a Conditional Approval by the European Medicines Agency; Comparison of Korea With Other Countries and the Implications, *Frontiers in Pharmacology*, vol.9, 2018, pp. 938, available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00938>.
 273. Lang, J., and Wood, S. C. (1999). Development of orphan vaccines: an industry perspective. *Emerg. Infect. Dis*. 5, 749–756. doi: 10.3201/eid0506.990602.
 274. Lewis J, Snyder M, Hyatt-Knorr H. Marking 15 years of the Genetic and Rare Diseases Information Center. *Translational Science of Rare Diseases* 2. 2017; 77–88.
 275. Li, D., Tian, L., and Hakonarson, H. (2018). Increasing diagnostic yield by RNA-Sequencing in rare disease-bypass hurdles of interpreting intronic or splice-altering variants. *Ann. Transl. Med*. 6:126. doi: 10.21037/atm.2018.01.14.
 276. Lipworth W, Kerridge I. Why drug shortages are an ethical issue. *Australas Med J* 2013;6:556-9. 10.4066/AMJ.2013.1869.
 277. List of orphan drugs in Europe (2011) Orphanet Report Series, Orphan Drugs collection, July 2011.
 278. Logviss K, Krievins D, Purvina S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One*. 2018 Apr 3;13(4):e0194494. doi: 10.1371/journal.pone.0194494.

279. Lopert R, Ruiz F, Chalkidou K. Applying rapid 'de-facto' HTA in resource-limited settings: experience from Romania. *Health Policy*. 2013 Oct;112(3):202-8. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.07.019. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23953877.
280. Luzzatto, L., Hollak, C. E., Cox, T. M., Schieppati, A., Licht, C., Kaariainen, H., et al. (2015). Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 385, 750–752. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60297-5.
281. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001; 38(11):769-75.
282. MacLeod, Haley. *Rare World: Investigating Social Support in Rare Disease and Common Chronic Illness Communities*. Indiana University ProQuest Dissertations Publishing, 2018. 10828373.
283. Macnamara E.F., Schoch K., Kelley E.G., Fieg E., Brokamp E., Signer R., LeBlanc K., McConkie-Rosell A., Palmer C.G.S. Cases from the Undiagnosed Diseases Network: The continued value of counseling skills in a new genomic era. *J. Genet. Couns*. 2019;28:194–201. doi: 10.1002/jgc4.1091.
284. Malinowski KP, Kawalec P, Trąbka W, Czech M, Petrova G, Manova M, Savova A, Draganić P, Vostalová L, Slabý J, Männik A, Márky K, Rugaja Z, Gulbinovic J, Tesar T, Paveliu MS. Reimbursement Legislations and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol*. 2019 May 8;10:487. doi: 10.3389/fphar.2019.00487. PMID: 31139080; PMCID: PMC6518361.
285. Mariz S, Tsigkos S, Fregonese L, Aarum S, Dehlink E, Llinares J, et al. The orphan framework as a new opportunity: an expert opinion. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014; 2(11):1181–6.
286. Martin A, Hollak C, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015; 16:10-77.
287. Mason, A., M. F. Drummond et A. Towse. *Economic postlaunch studies: Matching the desirable with the feasible*. London, Office of Health Economics, 2006.
288. Massol, J., A. Puech et J-P- Boissel. How to Anticipate the Assessment of the Public Health Benefit of New Medicines? – *Thérapie*, 62, 2007, vol. 5, 427-435. 4.
289. Masson A., Steiner RL. *Generic substitution and prescription drug prices: Economic Effects of State Drug Product Selection Laws*, Federal Trade Commission, 1985.
290. McKee AE, Farrell AT, Pazdur R, Woodcock J. The role of the US Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *Oncologist*.2010;15(suppl 1):13-18.
291. McKeever, A. E., Bloch, J. R., Bratic, A. (2013). Drug shortages and the burden of access to care: a critical issue affecting patients with cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs*. 17 (5), 490–495. doi: 10.1188/13.CJON.490-495.
292. Mckenna, A., Hanna, M., Banks, E., Sivachenko, A., Cibulskis, K., Kernytzky, A., et al. (2010). The genome analysis toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res*. 20, 1297–1303. doi: 10.1101/gr.107524.110.
293. McLaughlin M, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennessy G, Postelnick M, Scheetz MH. Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(9):783–8. doi:10.18553/jmcp.2013.19.9.783.

294. Medicinal Products Act in the version published on 12 December 2005 (Federal Law Gazette [BGBl.]) Part I p. 3394, last amended by Article 11 of the Act of 6 May 2019 (Federal Law Gazette I p. 646).
295. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>.
296. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol.* 2008;19:411-9. doi:10.1093/annonc/mdm345.
297. Melnikova I. Rare diseases and orphan drugs. *Nat Rev Drug Discovery.* 2012 Mar 30; 11(4):267-8.
298. Mendelian. 2018. A preliminary assessment of the potential impact of rare diseases on the NHS. (2018). <https://imperialcollegehealthpartners.com/wp-content/uploads/2019/05/ICHP-RD-Report-Nov2018-APPROVED-002.pdf>.
299. Mendez, S. J. (2016). Parallel Trade of Pharmaceuticals: The Danish Market for Statins. Melbourne: Melbourne Institute of Applied Economic and Social Research. Retrieved from https://melbourneinstitute.unimelb.edu.au/downloads/working_paper_series/wp2016n08.pdf.
300. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther.* 2003;25:2875-90.
301. Merker V.L., Plotkin S.R., Charns M.P., Meterko M., Jordan J.T., Elwy A.R. Effective provider-patient communication of a rare disease diagnosis: A qualitative study of people diagnosed with schwannomatosis. *Patient Educ. Couns.* 2021;104:808–814. doi: 10.1016/j.pec.2020.09.029.
302. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Reviews Pharmacoeconomics Outcomes Research.* 2012; 23–9.
303. Miljkovic, N., Gibbons, N., Batista, A., Fitzpatrick, R. W., Underhill, J., Horak, P. (2019). Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 26, 60–65. doi: 10.1136/ejhpharm-2018-001835.
304. Milken Institute. The costs of chronic disease in the US. 2018. Available from: https://milkeninstitute.org/sites/default/files/reports-pdf/ChronicDiseases-HighRes-FINAL_2.pdf (Accessed June 14 2021).
305. Miller FG, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2011;364(5):476-480.
306. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities., *Nephron Clin Pract*, 2011, vol. 117 1(pg. c1-c7).
307. Mistri, M., Tamhankar, P. M., Sheth, F., Sanghavi, D., Kondurkar, P., Patil, S., et al. (2012). Identification of novel mutations in HEXA gene in children affected with Tay Sachs disease from India. *PLoS One* 7:e39122. doi: 10.1371/journal.pone.0039122.
308. Modisakeng, C., Matlala, M., Godman, B. et al. Medicine shortages and challenges with the procurement process among public sector hospitals in South Africa; findings and implications. *BMC Health Serv Res* 20, 234 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05080-1>.
309. Mohamed Azmi Hassali, Alian A. Alrasheedy, Andrew McLachlan, Tuan Anh Nguyen, Saleh Karamah AL-Tamimi, Mohamed Izham Mohamed Ibrahim, Hisham Aljadhey, The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: A review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Volume 22, Issue 6, 2014, Pages 491-503, ISSN 1319-0164, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.017>.

310. Morel T, et al (2016) “Regulatory watch: The orphan drug pipeline in Europe”, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15:376).
311. Morel T, Simoens S. Market watch: are orphan drug companies the pick of the pharmaceutical industr. *Nature rev Drug Discov*. 2014;13:10.
312. Morgane, M. et M. Toumi. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. – *Exp. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, 12, 2012, v 1, 23-29.
313. Moulis, F., Durrieu, G., Lapeyre-Mestre, M. (2018) Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie*.
314. Mullard, A. PRIME time at the EMA. *Nat Rev Drug Discov* 16, 226–228 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.57>.
315. Murakami M, Narukawa M. Matched analysis on orphan drug designations and approvals: cross regional analysis in the United States, the European Union, and Japan. *Drug Discovery Today*. 2016; 544–9.
316. Nambot, S., Thevenon, J., Kuentz, P., Duffourd, Y., Tisserant, E., Bruel, A. L., et al. (2018). Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genet. Med.* 20, 645–654. doi: 10.1038/gim.2017.162.
317. Nandan Marathe, Laura-Nanna Lohkamp, Michael G. Fehlings, Spinal manifestations of Ehlers-Danlos syndrome: a scoping review, *Journal of Neurosurgery: Spine*, 10.3171/2022.6.SPINE211011, 37, 6, (783-793), (2022).
318. Narayanan, R., Karuthedath Vellarikkal, S., Jayarajan, R., Verma, A., Dixit, V., Scaria, V., et al. (2016). Case Report: Application of whole exome sequencing for accurate diagnosis of rare syndromes of mineralocorticoid excess. *F1000Res*. 5:1592. doi: 10.12688/f1000research.8779.2.
319. Nardini C. The ethics of clinical trials. *Ecancermedicalsecience*. 2014;8:387. Published 2014 Jan 16. doi:10.3332/ecancer.2014.387.
320. National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Policies-and-procedures/eams-process-jan-16.pdf>.
321. National Organisation for Rare Diseases of Serbia (2011), <http://www.norbs.rs> (Accessed Jan. 2012).
322. National Organization for Rare Disorders (NORD). NORD (National Organization for Rare Disorders). <https://rarediseases.org/>. Accessed Mar 19, 2023.
323. Nielsen Emily, A Rare Disease Perspective: Understanding the Relationship Between Online Health Information Services, Health Anxiety, and Trust. Doctoral Dissertation, Swansea University September 2020.
324. Novartis press release from 24 May 2019, available on <https://novartis.gcs-web.com/FDA-approves-Novartis-Piqray-the-first-and-only-treatment-specifically-for-patients-with-a-PIK3CA-mutation-in-HRHER2-advanced-breast-cancer>.
325. O’Callaghan, J., Griffin, B.T., Morris, J.M. et al. Knowledge of Adverse Drug Reaction Reporting and the Pharmacovigilance of Biological Medicines: A Survey of Healthcare Professionals in Ireland. *BioDrugs* 32, 267–280 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0281-6>.
326. O’Leary, A., Usher, C., Lynch, M. et al. Generic medicines and generic substitution: contrasting perspectives of stakeholders in Ireland. *BMC Res Notes* 8, 790 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1764-x>.
327. Olga A. Belousova, Aard J. Groen, Aniek M. Ouendag, Opportunities and barriers for innovation and entrepreneurship in orphan drug development, *Technological Forecasting and Social Change*, 10.1016/j.techfore.2020.120333, 161, (120333), (2020).

328. Ombaka E., Ph.D., Current status of medicines procurement, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 66, Issue 5_Supplement_3, 1 March 2009, Pages s20–s28, <https://doi.org/10.2146/ajhp080604>.
329. Opinion of SÚKL's Department of Clinical Trials on Medicinal Products on Ongoing Clinical Trials and To-Be-Commenced Clinical Trials in Light of the COVID-19 Epidemiological Situation of 22 December 2020, Czech Republic, <https://www.sukl.eu/medicines/opinion-of-sukl-s-department-of-clinical-trials-on-medicinal-1>.
330. Ordinance on Clinical Trials in Human Research of 20 September 2013, Switzerland, CC 810.305 (admin.ch).
331. Ordinance on Medicinal Products for Compassionate Use – AMHV), 14th July 2010.
332. Ormondroyd E., Mackley M.P., Blair E., Craft J., Knight J.C., Taylor J., Taylor J.C., Wilkie A.O.M., Watkins H. Insights from early experience of a Rare Disease Genomic Medicine Multidisciplinary Team: A qualitative study. *Eur. J. Hum. Genet.* 2017;25:680–686. doi: 10.1038/ejhg.2017.37.
333. Orofino J, Soto J, Casado MA, Oyagez I. Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 301–5.
334. Orphan Drugs Act of 1983. Public law 97-414. 97th Congress. Jan.4, 1983.
335. Pasquini Tai, Rare Diseases in the United States: Establishing prevalence, the insurance experience, and orphan drug expenditures in Medicare Part D. University of Massachusetts Amherst, July 2020.
336. Patil S.; Early access programs: Benefits, challenges, and key considerations for successful implementation; *Perspect Clin Res.* 2016 Jan-Mar; 7(1): 4–8. doi: 10.4103/2229-3485.173779.
337. Paul-Ehrlich Insitut - <https://www.pei.de/EN/regulation/clinical-trials/compassionate-use/compassionate-use-node.html>.
338. Pauwels, K., Huys, I., Casteels, M. et al. Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment?. *BMC Health Serv Res* 14, 438 (2014). <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-438>.
339. Paveliu MS, Bengea S, Paveliu FS. Generic Substitution Issues: Brand-generic Substitution, Generic-generic Substitution, and Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index (NTI)/Critical Dose Drugs. *Maedica (Buchar).* 2011;6(1):52–58.
340. Phuong JM, Penm J, Chaar B, Oldfield LD, Moles R (2019) The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PLoS ONE* 14(5): e0215837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215837>.
341. Picavet, E. et al. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. *Appl. Health Econ. Health Policy*, 9, 2011, v 4, 275-279.
342. Pilot project ‘Market Launch Intentions of Centrally Authorised Products’. Practical Questions and Answers. 05 March 2021, EMA/90075/2021, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pilot-project-market-launch-intentions-centrally-authorized-products-practical-questions-answers_en.pdf.
343. Points to consider on implications of coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials, <https://www.ema.europa.eu/en/implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials#current-version-section>.
344. Policies for rare diseases and orphan drugs: KCE reports 112C (2009) Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/publication/report/policies-for-rare-diseases-and-orphan-drugs>.

345. Pradhan, S., Sengupta, M., Dutta, A., Bhattacharyya, K., Bag, S. K., Dutta, C., et al. (2011). Indian genetic disease database. *Nucleic Acids Res.* 39, D933–D938. doi: 10.1093/nar/gkq1025.
346. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA.* 2010;304(7):793-794.
347. Public statement on Tamiflu IV: Closure of compassionate-use programme in the EU, 30 August 2013, available on <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>.
348. Puig - Junoy, J. The Public Financing of Pharmaceuticals. An Economic Approach. Research Centre for Economics and Health (CRES), Department of Economics and Business, Pompeu Fabra University, Spain, http://www.upf.edu/cres/_pdf/puig-junoy_leaflet.pdf
349. Questions & Answers - Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014, Eudralex-Volume 10.
350. Quilty S. Medicine shortages in Australia—the reality. *AMJ* 2014, 7, 6, 240–242. <http://dx.doi.org/10.4066/AMJ.2014.1933>.
351. Radu CP, Chiriac ND, Pravat AM. The Development of the Romanian Scorecard HTA System. *Value Health Reg Issues.* 2016 Sep;10:41-47. doi: 10.1016/j.vhri.2016.07.006. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27881276.
352. Rahbari M, Rahbari N, Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives, *Bulletin of the World Health Organization* 2011;89:163-163. doi: 10.2471/BLT.10.085712.
353. Rajasimha, H. K., Shirol, P. B., Ramamoorthy, P., Hegde, M., Barde, S., Chandru, V., et al. (2014). Organization for rare diseases India (ORDI) - addressing the challenges and opportunities for the Indian rare diseases' community. *Genet. Res.* 96:e009. doi: 10.1017/S0016672314000111.
354. Rare Diseases Sweden (2011), <http://www.sallsyntadiagnoser.se> (Accessed Dec. 2011).
355. Rath A, Olry A, Dhombres F, Brandt MM, Urbero B, Ayme S. Representation of rare diseases in health information systems: The Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat.* 2012; 33(5):803-8.
356. Razdan, S., Kaul, R. L., Motta, A., Kaul, S., and Bhatt, R. K. (1994). Prevalence and pattern of major neurological disorders in rural Kashmir (India) in 1986. *Neuroepidemiology* 13, 113–119. doi: 10.1159/000110368.
357. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, OJ L 136, 30.4.2004, p. 1–33.
358. Republic Fund of Health Insurance of Serbia (2011) The List of Medicines. <http://www.eng.rfzo.rs/index.php/list-of-medicines> (Accessed Dec. 2011).
359. Republic of Estonia Health Board, Registration of health care professionals, <https://www.terviseamet.ee/en/healthcare/registration-of-health-care-professionals>.
360. Richey EA, Lyons EA, Nebeker JR, Shankaran V, McKoy JM, Luu TH, et al. Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4398–405. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1961.
361. Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E., et al. (2015). Rare disease terminology and definitions—a systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Health* 18, 906–914. doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008.

362. Rid, A., and D. Wendler, 2011. "A framework for risk-benefit evaluations in biomedical research," *ennedy Institute of Ethics Journal*, 21(2): 141–179.
363. Risk indicators for Shortages (Manufacturing and Quality), EMA/314804/2013, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/risk-indicators-shortages-manufacturing-quality_en.pdf.
364. Riva N, Guido PC, Ibanez J, Licciardone N, Rousseau M, Mato G et al. Therapeutic monitoring of pediatric renal transplant patients with conversion to generic cyclosporin. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:779-86. doi:10.1007/s11096-014-9959-0.
365. Robert NJ, Die´ ras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011(10):1252-1260.
366. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(10 Pt B):2329-2335. doi:10.1016/j.bbadis.2015.02.008.
367. Rollet , P., A. Lemoine et M. Dunoyer. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. – *Orphanet. J. Rare Dis.*, 8, 2013, v 1, 109.
368. Rosenburg-Yunger Z, Daar A, Thorsteinsdottir H, Martin D. Priority setting for orphan drugs: An international comparison. *Health Policy*. 2011; 25–34.
369. Russell Tegarden J, Unger TF, Hirsch G. Access and availability of orphan drugs in the United States: advances or cruel hoaxes? *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014; 1147–50.
370. Saint-Raymond, Agnes and Bellaubi, Maria Cavaller and Allchurch, Martin Harvey and Lagalice, Clement, *Facilitating Access to Medicines in Low- and Middle-Income Countries: Role of EMA?* (May 17, 2019). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3391366> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3391366>.
371. Sarnola, K., Linnolahti, J. A regulatory perspective on the availability of medicines and medicine shortages in outpatient care: case Finland. *Int J Clin Pharm* 41, 825–830 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00850-2>.
372. Sawyer, S. L., Hartley, T., Dymont, D. A., Beaulieu, C. L., Schwartzentruber, J., Smith, A., et al. (2016). Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin. Genet*. 89, 275–284. doi: 10.1111/cge.12654.
373. Schellekens H. The first biosimilar epoetin: but how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:174-8. doi:10.2215/CJN.04251007.
374. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010–2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:62.
375. Schieppati A, Henter JJ, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008 Jun 14;371(9629):2039-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60872-7. PMID: 18555915.
376. Schlander M, Garattini S, Holm S, et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *J Comp Eff Res*. 2014;3(4):399–422.
377. Schlander, M. et M. Beckd. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. – *Curr. Med. Res. Opin.*, 25, 2009, v 5, 1285-1293.
378. Schneider, C., Schäffner-Dallmann, G. Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe. *Nat Rev Drug Discov* 7, 893–899 (2008). <https://doi.org/10.1038/nrd2728>.
379. Serbian Games of Chance Act (2011) Official Gazette No 88/2011.

380. Serbian Health Insurance Act (2011) Official Gazette No 107/2005, 109/2005 and 57/2011.
381. Serbian Law on Healthcare (2011) Official Gazette No 107/2005, 72/2009, 88/2010, 99/2010 and 57/2011.
382. Serbian Law on Medicines and Medical Devices (2010) Official Gazette No 30/2010.
383. Setayesh, S., Mackey, T.K. Addressing the impact of economic sanctions on Iranian drug shortages in the joint comprehensive plan of action: promoting access to medicines and health diplomacy. *Global Health* 12, 31 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12992-016-0168-6>.
384. Sharma A., Abraham Jacob, Manas Tandon, and Dushyant Kumar Orphan drug: Development trends and strategies Aarti Sharma, Abraham Jacob, Manas Tandon, and Dushyant Kumar; *J Pharm Bioallied Sci.* 2010 Oct-Dec; 2(4): 290–299. doi: 10.4103/0975-7406.72128.
385. Simoens St. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. – *Orphanet. J. Rare Dis.*, 6, 2011, 42.
386. Singh AK, Narsipur SS. Cyclosporine: A commentary on brand versus generic formulation exchange. *J Transplant.* 2011;2011:480642. doi:10.1155/2011/480642.
387. Sommer C, Zuccolin D, Arnera V, et al. Building clinical trials around patients: evaluation and comparison of decentralized and conventional site models in patients with low back pain. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018;11:120–126.
388. Song, P., Gao, J., Inagaki, Y., Kokudo, N., and Tang, W. (2012b). Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis. Res.* 1, 3–9.
389. Stakisaitis D, Spokiene I, Juskevicius J, Valuckas KP, Baiardi P. Access to information supporting availability of medicines for patients suffering from rare diseases looking for possible treatments: the EuOrphan Service. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(6):441-6. PMID: 17637514.
390. Stefanov R, Taruscio D. Rare diseases and orphan drugs in Eastern European Countries. *Italian Journal of Public Health.* 2012; 6(4).
391. Stijn De Baets, Marieke De Temmerman, Patrick Calders, Fransiska Malfait, Geert Van Hove, Guy Vanderstraeten, Inge De Wandele, Dominique Van de Velde, The Impact of Hypermobile “Ehlers-Danlos Syndrome” and Hypermobile Spectrum Disorder on Interpersonal Interactions and Relationships, *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 10.3389/fresc.2022.832806, 3, (2022).
392. Stoimenova A., Manova M., Savova A., Angelovska B., Petrova G. (2011) *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.*, 25(2), 2418-2423.
393. Stolk P, Willemen MJ, Leufkens HG. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ.* 2006; 84(9):745-751.
394. Stolk P. et al. No difference in between-country variability in use of newly approved orphan and non-orphan medicinal products - a pilot study. – *Orphanet. J. Dis.*, 4, 2009, 4-27. 5.
395. Straka RJ, Keohane DJ, Liu LZ. Potential clinical and economic impact of switching branded medications to generics. *Am J Ther.* 2017;24:e278-e89, doi:10.1097/MJT.0000000000000282.
396. Summary on Compassionate Use for IV Zanamivir, 23 June 2011 EMA/484396/2011 Rev. 1.
397. Tambuyzer E. Towards a framework for personalized healthcare: lessons learned from the field of rare diseases. *Pers Med.* 2010;7(5):569-586. doi:10.2217/pme.10.52

398. Tambuyzer, E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov* 9, 921–929 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrd3275>.
399. Tan AC, Ashley DM, Khasraw M. Adapting to a pandemic—conducting oncology trials during the SARS-CoV-2 pandemic. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(13): 3100–3103.
400. Tan YX, Moles RJ, Char BB. Medicine shortages in Australia: causes, impact and management strategies in the community setting. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1133-41. 10.1007/s11096-016-0342-1.
401. Tejada P. (2009) Bulgaria at the forefront of rare disease policy, http://archive.eurordis.org/article.php?id_article=2013.
402. Tesser, JR, Furst, DE, Jacobs, I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biol Targets Ther* 2017; 11: 5–11.
403. The National Board of Health and Welfare of Sweden (2011), <http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/aboutrarediseases> (Accessed Nov. 2011).
404. Tisdale A, Cutillo CM, Nathan R, et al. The IDEaS initiative: pilot study to assess the impact of rare diseases on patients and healthcare systems. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):429.
405. Tiwari J, Navigating through orphan medicinal product regulations in EU and US – Similarities and differences. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Volume 71, Issue 1, February 2015, Pages 63-67.
406. Trama A, Pierannunzio D, Loizzo A, Taruscio D, Ceci A. Availability of medicines for rare diseases in EU countries. *Pharmaceuticals Policy and Law.* 2009; 11(1):101–9.
407. Trifiro, G, Marciano, I, Ingrassiotta, Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 309–315.
408. Tsai Y. Access to orphan drugs through a HTA framework: Rare Disease Legislation in Taiwan. 7th Asia Pacific Future Trends Forum; 2017; 12: 63.
409. Tsimberidou AM, Braiteh F, Stewart DJ, Kurzrock R. Ultimate fate of oncology drugs approved by the US Food and Drug Administration without a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6243-6250.
410. U.S. Government Accountability Office. Drug shortages: certain factors are strongly associated with this persistent public health challenge (GAO-16-595, July 2016). www.gao.gov/assets/680/678281.pdf.
411. U.S. Government Accountability Office. Drug shortages: public health threat continues, despite efforts to help ensure product availability (GAO-14-194, February 2014). www.gao.gov/assets/670/660785.pdf.
412. Uguen D, Lönngren T, Le Cam Y, Garner S, Voisin E, Incerti C, Dunoyer M, Slaoui M. Accelerating development, registration and access to medicines for rare diseases in the European Union through adaptive approaches: features and perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2014; 9(1):20.
413. Umberto M. Musazzi, Domenico Di Giorgio, Paola Minghetti, New regulatory strategies to manage medicines shortages in Europe, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 579, 2020, 119171, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119171>.
414. United States Government Accountability Office. Rare diseases: although limited, available evidence suggests medical and other costs can be substantial. 2021. Available from: <https://www.gao.gov/assets/gao-22-104235.pdf> (Accessed December 2 2021).

415. Upton, J. Should the US Gamble with Risk Sharing? *Pharmaceutical Executive*. 2011; Sept 1. www.pharmexec.com/pharmexec/article/articleDetail.jsp?id=739261.
416. Van Norman GA, Decentralized clinical trials. The future of medical product development? *JACC Basic to Translational Science*. 2021;6(4):384–387.
417. Ventola CL. The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies. *P T*. 2011;36(11):740–57.
418. Verband der Ersatzkassen. (2019, April 16). Keine Streichung der Importförderklausel für Arzneimittel. Retrieved from <https://www.vdek.com/presse/pressemitteilungen/2019/streichung-importfoerderklausel-arzneimittel.html>.
419. Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur J Pharm Sci* 2006; 28:1–6.
420. Videau, M., Lebel, D., Bussieres, J. F. (2019). Drug shortages in Canada: Data for 2016-2017 and perspectives on the problem. *Ann. Pharm. Fr.* 77, 205–211. doi: 10.1016/j.pharma.2018.11.007.
421. Vittozzi L, Gainotti S, Mollo E, Donati C, Taruscio D. A model for the European platform for rare disease registries. *Public Health Genomics*. 2013; 16(6):299-304.
422. Vogler S, Fischer S. How to address medicines shortages: Findings from a cross-sectional study of 24 countries. *Health Policy*. 2020;124(12):1287-1296. doi:10.1016/j.healthpol.2020.09.001.
423. Vogler S., Fischer S., Measures to manage, reduce and prevent medicines shortages in European countries in 2020, *European Journal of Public Health*, Volume 30, Issue Supplement_5, September 2020, ckaa165.1054, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa165.1054>.
424. Vondeling GT, Cao Q, Postma MJ, Rozenbaum MH. The Impact of Patent Expiry on Drug Prices: A Systematic Literature Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(5):653-660. doi:10.1007/s40258-018-0406-6.
425. Wajnrach, M. P., Gertner, J. M., Sokoloff, A. S., Ten, I., Harbison, M. D., Netchine, I., et al. (2003). Haplotype analysis of the growth hormone releasing hormone receptor locus in three apparently unrelated kindreds from the Indian subcontinent with the identical mutation in the GHRH receptor. *Am. J. Med. Genet. A* 120A, 77–83. doi: 10.1002/ajmg.a.10209.
426. Walz M, How Real World Data, Decentralized Trials, and Diversity Will Put the Patient First, www.pharmoutsourcing.com.
427. Wamelink M, Grüning N, Jansen E, Bluemlein K, Lehrach H, Jakobs C, Ralser M. The difference between rare and exceptionally rare: molecular characterization of ribose 5-phosphate isomerase deficiency. *BMJ* 2010; 88(9):931-9.
428. Wang, Z., Liu, X., Yang, B. Z., and Gelernter, J. (2013). The role and challenges of exome sequencing in studies of human diseases. *Front. Genet.* 4:160. doi: 10.3389/fgene.2013.00160.
429. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 2010; 95(2-3):216–28.
430. West, P., & Mahon, J. (2003). Benefits to Payers and Patients From Parallel Trade. York: University of York. Retrieved from <http://archives.who.int/prioritymeds/report/append/8210ParallelTradeReport.pdf>.
431. Westermarck K, Llinares J. Promoting the development of drugs against rare diseases: what more should be done? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes R*. 2012;12(5):541–3.

432. Whyte B. (2000) *Bull World Health Organ.*78(5):711.
433. Wilson I, Cleary P. Linking clinical variables with health-related quality of life. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1995; 273(1):59-65. Yamin A. Not just a tragedy: Access to medications as a right under International Law. Boston University. *International Law Journal*. 2003; 6(1)21:325.
434. Woodcock J, Wosinska M. Economic and technological drivers of generic sterile injectable drug shortages. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93:170-6.
435. World Health Organisation constitution 1946 [Cited 2023 Mar 30] can be accessed through URL:<http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf?ua=1>.
436. World Health Organization. (2016). Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems. *WHO Drug Information*, 30 (2), 180 - 185. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331028>.
437. World Health Organization. *Pharmacovigilance Focus*. Biosimilar medicines and safety: new challenges for pharmacovigilance. *WHO Drug Inf* 2009; 23: 87–94.
438. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Available from: www.wma.net/e/policy/b3.htm (accessed September 2006).
439. www.arpharm.org/bg/infocenter/articles/196-eu-principles.
440. www.fda.gov.
441. Yamin A. Not just a tragedy: Access to medications as a right under International Law. Boston University. *International Law Journal*. 2003; 6(1)21:325.
442. Yang, Y., Muzny, D. M., Xia, F., Niu, Z., Person, R., Ding, Y., et al. (2014). Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 312, 1870–1879. doi: 10.1001/jama.2014.14601.
443. Yeowell HN, Pinnell SR. The Ehlers-Danlos syndromes. *Seminars in Dermatology*. 1993 Sep;12(3):229-240. PMID: 8217561.
444. Yurukoglu A, Liebman E, Ridley D. *The Role of Government Reimbursement in Drug Shortages*. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research (2012).
445. Zamora, B., Maignen, F., O'Neill, P. et al. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 14, 95 (2019) doi:10.1186/s13023-019-1078-5.
446. Zentner, A., & Haas, A. (2016). Adaptive Pathways: Was würde ein beschleunigter Marktzugang von Arzneimitteln in Deutschland bedeuten? *Gesundheits- Und Sozialpolitik*, 70(1), 59-66. doi:10.2307/26766184.
447. Zucker H, Rågo L. Access to essential medicines for children: The World Health Organization's global response. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 82(5):503-505.
448. Zurynski, Y., Frith, K., Leonard, H., and Elliott, E. (2008). Rare childhood diseases: how should we respond? *Arch. Dis. Child* 93, 1071–1074. doi: 10.1136/adc.2007.134940.
449. Zweifel, P. et L. Crivelli. Price regulation of drugs: lessons from Germany. – *J. Regulat. Econ.*, 10, 1996, 257-273.

Приложение 1. Анкетна карта (за държава относно децентрализирани клинични изпитвания)

Настоящата анкета има за цел да проучи мнението и опита Ви по отношение децентрализирани клинични изпитвания на лекарствени продукти. Резултатите от проучването ще бъдат използвани само с научна цел.

Моля посочете Вашия отговор на всички основни въпроси и на опционалните такива, както е приложимо! Благодаря Ви!

1. Възможно ли е във Вашата страна компании за специализирани услуги или специалисти по здравни грижи да работят заедно с възложителя и изследователите по изпитването, за да помагат на пациента (в неговия дом) в процеса на провеждане на клинично изпитване?
 - А. Да, възможно е (моля пояснете)
 - Б. Не, не е възможно (моля пояснете)
 - В. Друго (моля пояснете)
2. Ако отговорът на въпрос 1 е „да“, съотнесете регулацията на този вид услуга/компания?
 - А. Част от законодателството за клинични изпитвания
 - Б. Част от търговското законодателство
 - В. Част от общото медицинско законодателство
 - Г. Друго (моля пояснете, например, правила само по време на COVID-19) ...Моля предоставете регулацията на английски език или на национален език.
3. Какви дейности са позволени да бъдат провеждани като домашна грижа/в дома на пациента? Моля подчертайте приложимите от изброените:
 - А. Прилагане на изпитван лекарствен продукт,
 - Б. Резултати от наблюдение,
 - В. Доставка на изпитван лекарствен продукт,
 - Г. Вземане и обработка на лабораторни проби,
 - Д. Приготвяне на изпитван лекарствен продукт,
 - Е. Оценка на нежелани събития и съобщаване,
 - Ж. Друго (моля посочете)
4. Приложим ли е „Site-less“ моделът на провеждане на клинични изпитвания във Вашата държава?
 - А. Да, приложим е (моля пояснете)
 - Б. Не, не е приложим (моля пояснете)
5. Ако отговорът на въпрос 4 е „да, приложим е“, какви са относимите разпоредби и/или ръководства? Моля пояснете/предоставете ги на английски език или на национален език:

6. Ако отговорът на въпрос 4 е “не, не е приложим”, какви са ограниченията/забраните? Моля пояснете/предоставете ги на английски език или на национален език:.....
7. Какви са основните предизвикателства в “site-less” модела в светлината на национални специфики и/или законодателство? Моля пояснете (например, по отношение на сигурността на личните данни, липса на подходящо обучение за пациенти/специалисти, противоречие с разпоредби, отхвърляне/съпротива от страна на пациентите и др.)
8. Считате ли, че комбинацията от домашни визити и визити в центъра по изпитването е по-добра в сравнение с реализиране на визити само в центъра по изпитването?
- А. Да (моля обяснете защо)
- Б. Не (моля пояснете защо)

Приложение 2. Анкетно проучване относно проблеми и перспективи за провеждането на клинични изпитвания при пациенти с редки заболявания

Уважаеми/а г-н/г-жо,

Настоящата анкетна карта е изготвена и пригодена за използване с научна цел. Тя цели да провери нагласите на потребителското поведение спрямо клиничните изпитвания при пациенти с редки заболявания.

Анализът на резултатите ще бъде използват за научни цели.

Участието в анкетата е анонимно!

ВАЖНО! Ако сте родител на дете с рядко заболяване, моля да попълните въпросите с отговори от името на детето.

1) Вие сте:

Мъж
Жена

2) В коя възрастова група попадате:

Под 18 г.
18-29 г.
30-39 г.
40-49 г.
50-59 г.
Над 60 г.

3) Вашето образование:

Основно
Средно
Висше
Друго:

4) Къде живеете?

София
Друг град в България
Село в България
Чужбина

5) Страдате ли от рядко заболяване?

Да
Не
Аз съм родител на дете с рядко заболяване

6) Какво е то?

7) Приемате ли Вие или детето Ви ежедневно лекарства, включително такива без лекарско предписание?

Да
Не
Старая се да избягвам

8) Запознати ли сте със системата за докладване на нежелани лекарствени реакции (НЛР) в България?

Да

Не

9) С кого се консултирате при употреба на лекарствен продукт?

Лекар
Фармацевт
Листовката към конкретния лекарствен продукт
Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ)
Интернет
Друго:

10) Бихте ли участвали в клинично изпитване?

Да
Не
Не мога да преценя

11) С каква цел бихте участвали в клинично изпитване на рядко заболяване?

За да се намери лечение за мен или детето ми
За да се намери лечение за другите хора в бъдеще
Това е единственият шанс да подобря качеството си на живот или това на детето ми
Друго:

12) Притеснявате ли се от фатален изход при участие в клинично изпитване?

Да
Да, но въпреки това бих участвал/а, за да се опитам да помогна на себе си/детето ми и околните
Не, доверявам се на лекаря по изпитването
Друго:

13) Смятате ли, че участието в клинични изпитвания на пациенти и деца с редки заболявания ще помогне за подобряване на качеството на лечението и подобряване на лекарствата за конкретното заболяване?

Да, смятам, че значително ще помогне за подобряване
До някаква степен ще помогне, но не значително
Не, не смятам, че ще има ефект върху качеството на лечението или лекарствата

14) Смятате ли, че здравеопазването в България осигурява достатъчни перспективи за лечението на Вашето заболяване или това на детето Ви?

Да, смятам, че здравеопазването в България осигурява всичко необходимо
До някаква степен смятам, че в България здравеопазването е добро, но не достатъчно
Не, смятам да потърся лечение в чужбина или вече се лекувам извън страната

Приложение 3. Списък със схемите, таблиците и фигурите в дисертационния труд

Схеми

Схема 1. Структури в FDA, отговорни за получаването на статут на лекарство-сирак и разрешаване за употреба

Схема 2. Модел за холистичен подход в терапията на редките болести

Списък с таблици

Таблица 1. Дефиниции за редки заболявания

Таблица 2. Научни насоки за качество (Quality)

Таблица 3. Научни насоки за безопасност (Safety)

Таблица 4. Научни насоки за ефикасност (Efficacy)

Таблица 5. Мултидисциплинарни указания (Multidisciplinary guidelines)

Таблица 6. Етапи на подновяване на разрешение за употреба за лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура

Таблица 7. Регулаторни характеристики на клиничните изпитвания с лекарства-сираци

Таблица 8. Дизайн на клиничните изпитвания с редки болести

Таблица 9. Хронологичен преглед на възникването и развитието на законодателството за редки болести

Таблица 10. Процедури на FDA за ускорен преглед

Таблица 11. Сравнение между подходите на FDA за ускорен достъп на лекарства – предимства и изисквания

Таблица 12. Сравнение между механизмите за осигуряване на ранен достъп, разработени от ЕМА

Таблица 13. Сравнение на характеристиките на генерични и биоподобни лекарства

Таблица 14. Прилики и разлики при процеса на преглед на нови лекарства в САЩ и ЕС

Таблица 15. Основни разлики в процедурите за даване на статут на лекарство-сирак в ЕС и САЩ

Таблица 16. Сравнение на регулаторните процедури, имащи за цел предоставяне на ускорено одобрение за лекарства за непосредствати медицински нужди в САЩ и ЕС

Таблица 17. Сравнение на основните законодателни стимули при лекарствата-сираци в ЕС и САЩ

Таблица 18. Политика на ЕМА за 2018 г., относно облекчение на таксите за лекарства сираци

Таблица 19. Брой заявления за статут и разрешения за употреба за лекарства сираци в ЕС по години

- Таблица 20. Брой заявления за статут и разрешения за употреба за лекарства сираци в САЩ по години
- Таблица 21. Брой решения за статут/ПУ на лекарство сирак – директно сравнение между ЕС и САЩ за разглеждания период
- Таблица 22. SWOT анализ на регулаторните практики и някои общи положения по процеса на реимбурсиране и достъп до пациента
- Таблица 23. Законодателство за редки болести в България
- Таблица 24. Структура на Националната програма за редки болести 2009-2013 г. в България
- Таблица 25. Редките болести, установени в България (хронологично, по година на включване)
- Таблица 26. Реимбурсирани лекарства-сираци в България (разрешени за употреба и с първоначален статут на лекарство-сирак)
- Таблица 27. Реимбурсирани лекарства-сираци в България (разрешени за употреба и с последващ статут на лекарство-сирак)
- Таблица 28. Динамика на наличността на реимбурсирани лекарства-сираци с предварителен статут в проучваните държави май-октомври 2012 г.
- Таблица 29. Основни разлики и характеристики на програмите за състрадателна употреба в Германия
- Таблица 30. Основни разлики и характеристики на програмите за ранен достъп, насочени към индивидуални пациенти и програмите за състрадателна употреба за група от пациенти във Франция
- Таблица 31. Основни разлики и характеристики на програмите за ранен достъп, насочени към индивидуални пациенти и за група от пациенти във Великобритания
- Таблица 32. SWOT анализ на клиничните изпитвания при деца и пациенти с редки заболявания
- Таблица 33. Дейности в процеса на провеждане на клинично изпитване, които държавите позволяват да бъдат извършвани в дома на пациента
- Таблица 34. Видове редки заболявания сред респондентите или техните деца
- Таблица 35. Лекарства за лечение на редки болести - биоподобни и референтни продукти
- Таблица 36. Мерки за намаляване на разходите за лекарствени продукти в ЕС
- Таблица 37. Несъответствия, документирани по време на регулаторни инспекции на производители в България 2016-2017 г.
- Таблица 38. Уведомления по чл.54, ал.2 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. - 14.04.2020 г.

Таблица 39. Уведомления по чл.54, ал.4 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. - 14.04.2020 г.

Списък с фигури

Фигура 1. Брой лекарствени продукти със статут на лекарство-сирак, даден от ЕМА (2001-2022)

Фигура 2. Даден от ЕМА статут на лекарство-сирак въз основа на значително предимство (SB)

Фигура 3. Брой лекарства-сираци препоръчани от ЕМА за разрешаване за употреба (2001-2022 г.)

Фигура 4. Брой заявления, положителни становища на СНМР за статут на лекарство-сирак, решения на ЕК и брой РУ за лекарства сираци в ЕС за периода 2000 – 2018 г.

Фигура 5. Брой одобрения за статут на лекарство сирак и брой РУ за лекарства- сираци в САЩ за периода 2000 – 2018 г.

Фигура 6. Директно сравнение на брой одобрения за статут на лекарство-сирак ЕС/САЩ

Фигура 7. Директно сравнение на брой РУ за лекарства сираци ЕС/САЩ

Фигура 8. Разпределение на положителните становища на СОМР по терапевтични групи за периода 2012 – 2018 г.

Фигура 9. Разпределение на становищата за статут на лекарство-сирак по терапевтични групи за целия период 2000 – 2018 г. (Общ брой включени становища 2134)

Фигура 10. Прогнозни продажби в световен мащаб на лекарства по лекарско предписание за периода (2010-2024)

Фигура 11. Разпределение по терапевтични групи на РУ на FDA за лекарства-сираци за периода 1993 – 2017 г.

Фигура 12. Разпределение на РУ за лекарства сираци по терапевтични групи в САЩ за периода 2006 – 2010 г. & 2011 – 2015 г.

Фигура 13. Средно време между разрешаване за употреба и достъп на пациентите – броят дни от датата на разрешаване за употреба до датата на приключване на административните процеси по включване в реимбурсация

Фигура 14. Реимбурсирани биотехнологични лекарствени продукти, използвани за лечение на редки заболявания в България

Фигура 15. Брой лекарствени продукти, включени в позитивните лекарствени списъци на проучваните държави – лекарства-сираци с разрешение за употреба в ЕС и с предварително определен статут

Фигура 16. Брой реимбурсирани лекарства-сираци с предварителен статут по АТС код

Фигура 17. Брой лекарствени продукти за лечение на редки заболявания без предварителен статут на лекарство-сирак по АТС код

Фигура 18. Брой реимбурси

рани лекарства-сираци в проучваните държави; I* - лекарства с разрешение за употреба в ЕС и първоначален статут, II* - лекарства с разрешение за употреба в ЕС и последващо определен статут

Фигура 19. Реимбурсирани лекарства-сираци в Швеция, България и Сърбия без предварително установен статут, по АТС код

Фигура 20. Реимбурсирани лекарства-сираци в Швеция, България и Сърбия с предварително установен статут, по АТС код

Фигура 21. Брой реимбурсирани лекарства-сираци по показания

Фигура 22. Реимбурсирани лекарства-сираци (с предварителен статут) в България, Гърция и Румъния – 2023 г.

Фигура 23. Динамика на реимбурсирането на лекарства-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак в проучваните държави 2011 vs 2023 г.

Фигура 24. Реимбурсирани лекарства-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак в България към 02.03.2023 г.

Фигура 25. Реимбурсирани лекарства за лечение на редки заболявания без първоначално определен статут на лекарство-сирак в България към 02.03.2023 г.

Фигура 26. Динамика на реимбурсирането на лекарства за лечение на редки болести без първоначално определен статут на лекарство-сирак в проучваните държави 2011 vs 2023 г.

Фигура 27. Лекарства за лечение на редки болести без предварително определен статут на лекарство-сирак в България, Румъния и Гърция към 2.03.2023 г.

Фигура 28. Възможност за посещения в дома на пациента от компании за специализирани услуги или специалисти по здравни грижи в рамките на клинично изпитване

Фигура 29. Съотнасяне на приложимите регулации и изисквания за домашните визити в рамките на клинично изпитване

Фигура 30. Приложимост на “site-less” модела на провеждане на клинични изпитвания

Фигура 31. Мнение на държавите дали комбинацията от домашни визити и визити в центъра по изпитването е по-добра в сравнение с традиционния модел на визити само в центъра по изпитването

Фигура 32. Възрастово разпределение на анкетираниите

Фигура 33. Образование на анкетираниите

Фигура 34. Местоживеене на анкетираниите

Фигура 35. Страдате ли от рядко заболяване?

Фигура 36. Ежедневен прием на лекарствени продукти

Фигура 37. Запознатост със системата за докладване на нежелани лекарствени реакции

Фигура 38. Източници на консултации при употреба на лекарствен продукт

Фигура 39. Желание за участие в клинично изпитване

Фигура 40. Мотивация за участие в клинично изпитване

Фигура 41. Притеснения от фатален изход на клиничното проучване

Фигура 42. Участието в клинично изпитване като възможност за подобряване на качеството на лечението

Фигура 43. Перспективи, осигурявани от българското здравеопазване за лечение на на редки болести

Фигура 44. Несъответствия с GMP при производители на територията на България (2016-2017 г.)