

Agnieszka Kalinowska-Sługocka*
Janusz Sługocki**

Problemy ochrony zdrowia osób cierpiących na rzadkie choroby na przykładzie regulacji dotyczących tzw. sierocych produktów leczniczych

Streszczenie: Pojęcie „produkt leczniczy sieroczy” (ang. *orphan drug*) zostało użyte po raz pierwszy w 1983 roku, w celu opisanego leczenia zalecanego pacjentom, u których rozpoznano rzadkie choroby. Leki sieroce znajdują zastosowanie w leczeniu rzadkich chorób, które często uniemożliwiają firmom farmaceutycznym prowadzenie badań na normalnych zasadach rynkowych, ponieważ w przypadku tych leków nie są w stanie zamortyzować kosztów poniesionych na badania naukowe i produkcję ze względu na niewielką populację potencjalnych pacjentów. Problematyka leków sierocych znalazła swoje odzwierciedlenie w rozporządzeniu (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, przewidującym wprowadzenie specjalnych przepisów odnoszących się do zagadnienia stworzenia preferencji dla tych firm farmaceutycznych, które podejmą się działalności ukierunkowanej na potrzeby pacjentów cierpiących na rzadkie choroby. Przedstawione regulacje prawne wpłynęły na wzrost zainteresowania firm farmaceutycznych sierocymi produktami leczniczymi. W praktyce jednak ze względu na bardzo wysokie koszty takiej terapii podstawowym warunkiem dostępu do sierociego produktu leczniczego jest jego refundacja dokonywana przez krajowe systemy opieki zdrowotnej.

Słowa kluczowe: produkt leczniczy, leki sieroce, prawo farmaceutyczne, prawo europejskie, Unia Europejska

Health problems of people suffering from rare diseases based on the example of regulations regarding so-called orphan drugs

Summary: The term *orphan drug* was used for the first time in 1983 in order to describe the treatment recommended to patients diagnosed with rare diseases. Orphan drugs are used to treat rare diseases, which often makes it impossible for pharmaceutical companies to conduct studies in normal market conditions, because in the case of these drugs they are not able to recoup the costs incurred for research and production due to the small number of potential patients. The issue of orphan drugs was noticed in Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 concerning orphan drugs, stating the introduction of

* Mgr Agnieszka Kalinowska-Sługocka, Kujawsko-Pomorska Szkoła Wyższa w Bydgoszczy.

** Prof. zw. dr hab. Janusz Sługocki, Kujawsko-Pomorska Szkoła Wyższa w Bydgoszczy.

special rules relating to the issue of creating preferences for these pharmaceutical companies, which will take on activities addressing the needs of patients suffering from rare diseases.

The legislation contributed to increased interest among pharmaceutical companies regarding orphan medicinal products. In practice, however, due to very high costs of such therapy the basic condition of access to orphan medicinal products is the refund made by national health care systems.

Key words: medicinal product, orphan drugs, pharmaceutical law, European law, European Union

Pojęcie „produkt leczniczy sierocy” (orphan drug) zostało użyte po raz pierwszy w 1983 roku, w celu opisanego leczenia zalecanego pacjentom u których rozpoznano rzadkie choroby¹. Leki sieroce znajdują zastosowanie w leczeniu rzadkich chorób, które często uniemożliwiają firmom farmaceutycznym prowadzenie badań na normalnych zasadach rynkowych, ponieważ w przypadku tych leków nie są w stanie zamortyzować kosztów poniesionych na badania naukowe i produkcję². Dla firm farmaceutycznych przy tego typu lekach podstawowym problemem była niewielka populacja potencjalnych pacjentów, co czyniło cały program badań rozwojowych dosyć ryzykownym i stawiało pod znakiem zapytania opłacalność badań, lub wymuszało bardzo wysokie ceny takich leków³. W celu stymulowania badań i rozwoju leków sierocych władze publiczne wprowadziły bodźce motywujące dla przemysłu farmaceutycznego i biotechnologicznego. W 1983 roku w Stanach Zjednoczonych przyjęto Akt o Lekach Sierocych (Orphan Drug Act), a w latach 1993 i 1997 podobne działania podjęto w Japonii i Australii. Z kolei w Europie podjęto działania w tym zakresie w 1999 roku poprzez wdrożenie wspólnej polityki dotyczącej leków sierocych w państwach członkowskich⁴. Obecnie w Unii Europejskiej na rzadkie choroby cierpi około 6–8% ludności, co oznacza, że problem ten dotyczy grupy pomiędzy 27 a 36 milionów osób. Z tego względu Unia Europejska podejmuje szereg inicjatyw w celu lepszego rozpoznania tego problemu oraz zmierzających do wspierania działań podejmowanych przez państwa członkowskie na rzecz osób dotkniętych rzadkimi chorobami⁵. Istotnym elementem tych działań było również ustanowienie specjalnych wspólnotowych regulacji prawnych, stwarzających szczególne preferencje dla firm farmaceutycznych w celu zachęcenia ich do zajęcia się lekami sierocymi.

Problematyka leków sierocych znalazła swoje odzwierciedlenie w rozporządzeniu (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych⁶. W preambule rozporzą-

¹ A. Stańczak, *Leki sieroce – trudny problem*, „Aptekarz Polski” marzec 2009, nr 31/9 online, <http://www.aptekarzpolski.pl>.

(file://F:nowe\Aptekarz Polski – 03_2009-Leki sieroce - - trudny problem.htm.)

² <http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/leki-sieroce>.

³ <http://www.prawo-farmaceutyczne.pl/prawo-farmaceutyczne-w-europie/101-leki-sieroce.html>.

⁴ <http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/leki-sieroce>.

⁵ http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy.

⁶ Dz. U. UE.L.00.18.1, Dz. U. UE-sp.15-5-21.

dzenia w obszerny sposób uzasadniono konieczność wprowadzenia specjalnych przepisów odnoszących się do zagadnienia stworzenia preferencji dla tych firm farmaceutycznych, które podejmą się działalności ukierunkowanej na potrzeby pacjentów cierpiących na rzadkie choroby, wskazując jednocześnie, że takie preferencje dla rozwoju sierocych produktów leczniczych funkcjonują w Stanach Zjednoczonych od roku 1983, a w Japonii od roku 1993.

U podstaw regulacji wspólnotowej leży przeświadczenie, że niektóre stany chorobowe występują tak rzadko, że koszt opracowania i wprowadzenia na rynek produktu leczniczego mającego służyć diagnozowaniu, zapobieganiu lub leczeniu takiego stanu chorobowego nie zostałyby zwrócony z przewidywanej sprzedaży tego produktu leczniczego. W tej sytuacji przemysł farmaceutyczny niechętnie podejmuje się opracowania leku w normalnych warunkach rynkowych, stąd takie produkty lecznicze nazywane są „sierocymi”. Z drugiej strony, pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci, co oznacza, że konieczne jest wspieranie prac badawczo-rozwojowych i wprowadzania na rynek właściwych leków przez przemysł farmaceutyczny.

W Unii Europejskiej do tej pory podejmowano działania na ograniczoną skalę, zarówno na poziomie krajowym jak i na poziomie wspólnotowym, zmierzające do promowania pracy nad rozwijaniem sierocych produktów leczniczych. Działania takie najbardziej optymalnie mogą być podejmowane na poziomie wspólnotowym tak, aby wykorzystać możliwie najszerszy rynek i uniknąć rozpraszczenia ograniczonych zasobów. Działanie na szczeblu Wspólnoty jest lepsze niż nieskoordynowane działania państw członkowskich, które mogłyby doprowadzić do zniekształcenia konkurencji i wytworzenia się barier w handlu wewnątrz Wspólnoty. Sieroce produkty lecznicze nadające się do zastosowania zachęty winny być łatwo i jednoznacznie identyfikowane, a rezultat ten winien zostać osiągnięty poprzez ustanowienie otwartej i przejrzystej procedury wspólnotowej, pozwalającej na oznaczenie potencjalnych produktów leczniczych jako sieroce produkty lecznicze. Istotnym elementem wprowadzanych regulacji winno być ustanowienie obiektywnych kryteriów określenia sierocych produktów leczniczych, które powinny opierać się na częstości występowania stanu chorobowego, dla którego poszukuje się środków diagnozowania, zapobiegania lub leczenia. Za próg graniczny przyjęto częstość występowania nie przekraczająca pięciu chorych na 10 tysięcy, z zastrzeżeniem, że produkty lecznicze przeznaczone dla zagrażających życiu lub poważnych czy chronicznych stanów chorobowych powinny być uznawane za sieroce produkty lecznicze nawet, gdy częstość występowania jest wyższa niż pięć na 10 tysięcy.

Warto przy tym zauważyć, że w Unii Europejskiej kryterium zakwalifikowania produktu leczniczego do grupy produktów sierocych jest grupa 185 000 pacjentów rocznie chorych na jednostkę chorobową, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych mniej niż 200 000 pacjentów rocznie, co jest równe 7,5/10 000 mieszkańców, w Japonii mniej niż 50 000 pacjentów rocznie, co jest równe 4/10

000 mieszkańców, w Australii mniej niż 2000 pacjentów rocznie, co jest równe 1,1/10 000 mieszkańców⁷.

W rozporządzeniu podkreślono, że pacjenci cierpiący na rzadkie choroby zasługują na taką samą jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych, jak inni pacjenci, co oznacza, że sieroce produkty lecznicze powinny podlegać normalnemu procesowi oceny, wraz z możliwością otrzymania wspólnotowego pozwolenia, przy czym opłata z tego tytułu powinna być przynajmniej częściowo obniżona.

Odwołując się do pozytywnych doświadczeń USA i Japonii w omawianym rozporządzeniu podkreślono, że najsilniejszą zachętą dla przemysłu, aby inwestował w opracowywanie i wprowadzanie na rynek sierocych produktów leczniczych jest istnienie szansy na uzyskanie wyłączności na rynku na określoną liczbę lat, podczas którego to okresu zainwestowane środki w jakiejś części mogłyby zostać odzyskane. Jednocześnie winna być udzielana pomoc celem wspierania prac badawczo-rozwojowych w zakresie nowych produktów leczniczych przeznaczonych do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia odpowiednich stanów chorobowych, w tym chorób rzadkich. Należy podkreślić, że rozporządzenie wskazało, że choroby rzadkie wchodzą w zakres priorytetów działania Wspólnoty w ramach działania w zakresie zdrowia publicznego.

Rozporządzenie reguluje problematykę wspólnotowej procedury oznaczania produktów leczniczych jako sieroce produkty lecznicze, a także zapewnienie zachęt dla prac badawczo-rozwojowych dotyczących sierocych produktów leczniczych oraz dla wprowadzania tych produktów na rynek (art. 1 rozporządzenia (WE) nr 141/2000).

Do istotnych elementów preferencyjnych dla firm farmaceutycznych przewidzianych w rozporządzeniu, zwłaszcza dla niewielkich firm, jest stworzenie możliwości uzyskania bezpłatnej porady i wszechstronnej pomocy ze strony Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), dotyczącej przygotowania protokołu badania klinicznego⁸.

W artykule trzecim rozporządzenia (WE) nr 141/2000 określono kryteria, jakie produkt leczniczy powinien spełnić, aby zakwalifikować jego do grupy sierocych produktów leczniczych. Sponsor produktu leczniczego (tj. osoba prawna lub fizyczna, prowadząca działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty, starającą się o przyznanie oznaczenia danego produktu leczniczego jako sierociego produktu leczniczego, lub która takie oznaczenie już uzyskała) powinien wykazać, że produkt leczniczy jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego, który zagraża życiu lub powoduje chroniczny ubytek zdrowia, występującego u nie więcej niż pięć na dziesięć tysięcy osób we Wspólnocie w chwili gdy przekładany jest wniosek lub też jest przeznaczony jest do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego, który zagraża

⁷ A. Stańczak, *Leki sieroce – trudny problem...*, op. cit.

⁸ M. Jagielska, *Komentarz do art. 4b ustawy Prawo farmaceutyczne*, [w:] L. Ogiegło (red.), *Prawo farmaceutyczne. Komentarz*, Warszawa 2010, s. 62.

życiu lub jest poważny lub chroniczny, który występuje na terenie Wspólnoty i bez odpowiednich zachęt nie wydaje się możliwe, aby wprowadzenie na rynek produktu leczniczego we Wspólnocie wygenerowało wystarczający zwrot niezbędnych inwestycji. Ponadto wskazano, że nie może istnieć zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu chorobowego, która jest oficjalnie dopuszczona na terytorium wspólnoty, lub też istnieje taka metoda ale produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy.

Na mocy art. 4 ust. 1 omawianego rozporządzenia został powołany do życia Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych. Do zadań Komitetu należą: badanie wszelkich przekładanych jemu wniosków o oznaczenie produktu leczniczego jako sierociego produktu leczniczego, doradzanie Komisji w zakresie ustanowienia i opracowania polityki dotyczącej sierocych produktów leczniczych dla Unii Europejskiej, wspieranie Komisji w zakresie kontaktów międzynarodowych dotyczących sierocych produktów leczniczych oraz w jej kontaktach z grupami wsparcia pacjentów, wspieranie Komisji w sporządzeniu szczegółowych wytycznych. Rozporządzenie także szczegółowo określiło skład Komitetu. Dalsze przepisy rozporządzenia określają procedurę przyznania oznaczenia i usunięcia z rejestru.

Sponsor produktu leczniczego w celu uzyskania oznaczenia produktu leczniczego jako sierociego produktu leczniczego powinien przedłożyć Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych, obecnie: Europejskiej Agencji Leków (dalej: Agencji) wniosek przed złożeniem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Wniosek można złożyć na dowolnym etapie opracowania produktu leczniczego. Do wniosku należy dołączyć dodatkowe dane oraz dokumenty w postaci: imienia i nazwiska sponsora, nazwy handlowej oraz stały adres sponsora, czynne składniki produktu leczniczego, proponowane wskazania terapeutyczne, uzasadnienia, że produkt spełnia kryteria sierociego produktu leczniczego, opis etapu opracowania oraz przewidywane wskazania.

Na Agencji ciąży obowiązek weryfikacji wniosku pod względem jego ważności. Agencja także ma obowiązek opracowania skróconego sprawozdania dla Komitetu. Agencja ma uprawnienie do żądania od sponsora uzupełnienia danych i dokumentów dołączonych do wniosku (art. 5 ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 141/2000). Agencja ma obowiązek monitorować Komitet, aby ten wydał opinię w ciągu 90 dni od otrzymania ważnego wniosku. Co do zasady, decyzje w ramach Komisji podejmowane powinny być na zasadzie konsensusu. W przypadku, gdy jest to niemożliwe, opinia zostaje przyjęta większością dwóch trzecich głosów członków Komitetu.

Jeżeli z opinii Komitetu wynika, że wniosek nie spełnia kryteriów, Agencja ma obowiązek niezwłocznie powiadomić o tym sponsora. Sponsorowi przysługuje odwołanie, które należy wnieść w ciągu 90 dni od otrzymania opinii. Odwołanie składa się Komitetowi za pośrednictwem Agencji. Komitet ma obowiązek rozważenia, czy wydana przez niego opinia powinna być zweryfikowana na następnym zebraniu. Agencja – zgodnie z treścią art. 5 ust. 8 rozporządzenia

ma obowiązek niezwłocznego przesłania końcowej opinii komitetu do Komisji. Komisja podejmuje decyzję w ciągu 30 od dnia otrzymania opinii. Następnie decyzja zostaje przekazana sponsorowi oraz podana do wiadomości Agencji oraz właściwych władz państw członkowskich. W przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku sponsora oznaczony produkt leczniczy jest wpisywany do rejestru sierocych produktów Wspólnoty.

Sponsor ma obowiązek przedkładania corocznie Agencji informacji o stanie opracowania oznaczonego produktu leczniczego. W przypadku przeniesienia oznaczenia sierocego produktu leczniczego na innego sponsora właściciel oznaczenia powinien wystąpić do Agencji z właściwym wnioskiem.

Oznaczony sierocy produkt leczniczy powinien zostać wykreślony z rejestru sierocych produktów leczniczych Wspólnoty w następujących sytuacjach: na wniosek sponsora, w sytuacji, gdy zostanie ustalone przed dopuszczeniem do obrotu, że dany produkt leczniczy nie spełnia kryteriów sierocego produktu leczniczego oraz po upływie okresu wyłączności obrotu na rynku (art. 5 ust. 12 rozporządzenia (WE) nr 141/2000).

Zgodnie z treścią art. 6 omawianego rozporządzenia sponsor sierocego produktu leczniczego ma uprawnienie do zwrócenia się do Agencji z wnioskiem o doradztwo w zakresie przeprowadzenia różnorodnych testów oraz prób, które są niezbędne do wykazania jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu leczniczego. Sponsor może wystąpić z wnioskiem wyłącznie przed przedłożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Należy podkreślić, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane dla sierocego produktu leczniczego obejmuje tylko i wyłącznie te wskazania terapeutyczne, które spełniają kryteria sierocego produktu leczniczego. Jednakże sponsor może oddzielnie wnioskować o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla innych wskazań. Istotną preferencją ustanowioną w art. 7 rozporządzenia jest ułatwiony dostęp do tzw. procedury scentralizowanej, gdyż osoba odpowiadająca za wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego ma prawo żądać, aby decyzja dopuszczająca wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego została wydana przez Wspólnotę w ramach procedury scentralizowanej (tj. zgodnie z przepisami rozporządzenia (EWG) nr 2309/93) bez konieczności wykazania przez tę osobę, że produkt jest objęty wymogiem zawierania nowych substancji chemicznych (przewidzianym w części B Załącznika do rozporządzenia nr 2309/93). W takim przypadku decyzja obowiązuje równocześnie we wszystkich państwach członkowskich, co stanowi istotne ułatwienie zarówno dla firmy farmaceutycznej, jak i pacjentów poszukujących leku sierocego.

W sytuacji, gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego zostało wydane w ramach procedury scentralizowanej (tj. zgodnie z przepisami rozporządzenia (EWG) nr 2309/93) lub też gdy wszystkie państwa członkowskie wydały pozwolenia o dopuszczenie do obrotu zgodnie z procedurami wzajemnego uznawania oraz gdy to nie narusza prawa własności intelektualnej lub innych przepisów prawa wspólnotowego Wspólnota oraz

państwa członkowskie mają obowiązek przez okres 10 lat nieprzyjęcia innego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, niewydania pozwolenia oraz nieprzyjęcie wniosku o przedłużenie istniejącego pozwolenia dla tego samego wskazania terapeutycznego w odniesieniu do podobnego produktu leczniczego (art. 8 ust. 1 rozporządzenia).

Jednakże zgodnie z treścią art. 8 ust. 2 rozporządzenia okres ten może być skrócony do lat sześciu pod warunkiem, że pod koniec piątego roku zostanie wykazane w odniesieniu do danego produktu leczniczego, że kryteria produktu leczniczego nie są już spełniane. Dotyczy to między innymi sytuacji, gdy zostanie ustalone, że produkt jest zyskowny w takim stopniu, że utrzymanie wyłączności na rynku nie jest uzasadnione. W takiej sytuacji państwo członkowskie ma obowiązek poinformowania Agencji, że kryterium na podstawie którego wydano decyzję o wyłączności na rynku może nie być spełniane. Agencja ma natomiast obowiązek rozpoczęcia procedury usunięcia z rejestru. Na sponsorze spoczywa obowiązek dostarczenia Agencji koniecznych informacji.

Rozporządzenie przewidziało możliwość wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podobnego produktu leczniczego dla tego wskazania terapeutycznego. Możliwe jest to w sytuacji, gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla oryginalnego sierociego produktu leczniczego udzielił odpowiedniej zgody innemu wnioskodawcy oraz gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla oryginalnego sierociego produktu leczniczego nie jest w stanie dostarczać wystarczających ilości produktu leczniczego lub gdy drugi wnioskodawca może wykazać we wniosku, że drugi produkt leczniczy, który jest podobny do sierociego produktu leczniczego, który jest dopuszczony do obrotu jest bezpieczniejszy, skuteczniejszy lub pod innym względem przewyższa klinicznie pierwszy produkt sierocy.

Produkty lecznicze, które zostały zakwalifikowane jako sieroce produkty lecznicze korzystają z różnego rodzaju przywilejów ze strony Wspólnoty lub państw członkowskich w celu wspierania badań, opracowywania i udostępniania sierocych produktów leczniczych, do których zalicza się między innymi wspomaganie prac badawczych prowadzonych w małych i średnich przedsiębiorstwach, które są przewidziane w programach ramowych na rzecz badań i rozwoju technologicznego. Istnieje możliwość uzyskania bezpłatnej porady oraz pomocy Europejskiej Agencji Leków związanej z przygotowaniem protokołu badania klinicznego, dostępie do procedury scentralizowanej oraz zmniejszenia lub też zwolnienia z opłat i otrzymanie dziesięcioletniego okresu wyłączności na sprzedaż, tzw. Market Exclusivity⁹.

Przedstawione wyżej regulacje prawne wpłynęły na wzrost zainteresowania firm farmaceutycznych sierocymi produktami leczniczymi. W latach 2000–2009 złożono 873 wnioski o ich oznaczenie jako sieroce produkty lecznicze, w przypadku 598 wydano opinię pozytywną, a 60 otrzymało zezwolenie na wprowadzenie na rynek. W praktyce jednak podstawowym warunkiem dostępu do sierociego

⁹ A. Stańczak, *Leki sieroce – trudny problem...*, op.cit.

produktu leczniczego jest jego refundacja dokonywana przez krajowe systemy opieki zdrowotnej, gdyż bardzo wysokie koszty takiej terapii (wynoszące rocznie od 6 tys. do 300 tys. euro) znacznie wykraczają poza budżet statystycznego gospodarstwa domowego, a więc możliwości zakupu takiego leku bez wsparcia ze środków publicznych są bardzo ograniczone¹⁰.

¹⁰ Play Decide, FUND – project funded by the European Commission, www.playdecide.eu/node/559.