РЕГУЛАТОРЕН ПОДХОД КЪМ ЛЕКАРСТВАТА СИРАЦИ В САЩ И ЕС

Асена Сербезова[1], Красимира Зайкова[2], Даниела Чамова[1]

[1]Катедра "Здравна политика и мениджмънт", Факултет по обществено здраве,Медицински университет - София
[2]Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

REGULATORY APPROACH TO ORPHAN DRUGS IN THE UNITED STATES AND EU

Asena Serbezova[1], Krassimira Zaykova[2], Daniela Tchamova[1]

[1]Department of Health Policy and Management, Faculty of public health, Medical University - Sofia
[2]Faculty of medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Редките заболявания представляват нарастващ значим проблем на общественото здраве и предизвикателство за здравеопазните системи. За повечето заболявания все още няма разработено лечение. Поради липса на икономическа рентабилност често фармацевтичната индустрия се въздържа да инвестира време и финансови средства за разработката на лекарства сираци. Специалното законодателство има за основна цел да стимулира провеждането на изследвания, производството и предлагането на тези лекарства на пазара. Най-често цитираните регулации са тези на Агенцията по храните и лекарствата (FDA) и на Европейската агенция по лекарствата (EMA).*

Цел *на настоящата публикация е изготвянето на сравнителен анализ на регулаторните подходи при разрешаване за употреба на лекарства сираци между Европейския съюз (ЕС) и САЩ и установяване на общите тенденции и предимства за по-бърз достъп на пациентите до терапии.*

Материал и методи: *Направен е литературен преглед и е проведен SWOT-анализ на настоящите регулаторни практики, наличието, достъпността и реимбурсирането в САЩ и ЕС. Осъществено е търсене в Medline, PubMed и EMBASE с ключовите думи "rare diseases, orphan drugs, orphan drug regulation, orphan drug designation, orphan drug legislation, orphan drug indication, Orphan Drug Act, EU orphan drug statistics".*

ABSTRACT

Introduction: *Rare diseases represent a growing significant public health problem and a challenge for health systems. For most diseases no treatment has been developed yet. Due to the lack of economic profitability, the pharmaceutical industry often refrains from investing time and money in the development of orphan drugs. There is a special legislation, which main purpose is to stimulate the research, production and marketing of these drugs. The most frequently cited regulations are those of the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA).*

The **aim** *of this publication is to produce a comparative analysis of regulatory approaches to the authorization of orphan drugs between the European Union (EU) and the USA and to identify common trends and benefits for faster access of patients to therapies.*

Materials and Methods: *A literature review and a SWOT analysis were conducted of current regulatory practices, availability, accessibility and reimbursement in the USA and the EU. The databases Medline, PubMed and EMBASE were searched with the keywords "rare diseases, orphan drugs, orphan drug regulation, orphan drug designation, orphan drug legislation, orphan drug indication, Orphan Drug Act, EU orphan drug statistics".*

Results: *The detailed comparative analysis by the EMA and the FDA highlights a number of similarities and differences between the incentives provided to pharmaceutical companies. Both regulatory agencies provide: shortened authorization periods; excep-*

Резултати: *Подробният сравнителен анализ от страна на EMA и FDA подчертава определен брой сходства и различия между стимулите, които се предоставят на фармацевтичните компании, произвеждащи лекарства сираци. И двете регулаторни агенции осигуряват: съкратени срокове на разрешаване за употреба; изключения при заплащането на определени такси; помощ по протокола и процеса на разработване и финансови облекчения; улеснения при случаи на паралелно одобрение на лекарства сираци. Различия се установяват при случаи на пазарна изключителност, данъчни стимули и отпуснати субсидии.*

Заключение: *През последните години ЕС и САЩ полагат усилия за взаимно сътрудничество в регулацията на лекарствата сираци, както и в области като обмен на информация и стандартизация на разрешенията за употреба за благото на милионите пациенти от двете страни на океана, страдащи от редки заболявания.*

Ключови думи: *редки заболявания, лекарства сираци, регулаторни подходи, ЕС, САЩ*

tions to the payment of certain fees; assistance under the protocol and the development process and financial relief; facilitation in cases of concurrent approval of orphan drugs. Differences are found in cases of market exclusivity, tax incentives and subsidies granted.

Conclusion: *In recent years, the EU and the USA have worked together to regulate orphan drugs, as well as in areas such as information exchange and standardization of marketing authorizations for the benefit of millions of patients on both sides of the ocean suffering from rare diseases.*

Keywords: *rare diseases, orphan drugs, regulatory approaches, EU, USA*

ВЪВЕДЕНИЕ

Редките заболявания представляват все по-значим проблем на общественото здраве и предизвикателство за системите на здравеопазване. Характеристиките на редките заболявания, ограничените познания и експертиза за някои от тях и увеличаващият се брой на новоидентифицираните редки заболявания ги правят приоритет в областта на здравната политика, сред изследователите, законодателите и медицинските специалисти. За повечето от тези заболявания все още няма разработено лечение, а поради липса на икономическа рентабилност често фармацевтичната индустрия се въздържа да инвестира време и финансови средства за разработката на лекарства за лечението им – т.нар. по тази причина лекарства сираци (1,5,9,10). Изправени пред този проблем правителствата на много държави установяват необходимостта от държавна регулация и/или пазарни стимули за фирмите производители. Финансовите анализи на средствата за научни изследвания, разработка и производство на лекарства за различните видове редки болести установяват, че лекарствата сираци са най-капиталоемките и най-скъпите пазарни продукти на фармацевтичната индустрия (10,14,16).

Разрешаването за употреба на тази група лекарства се извършва в съответствие със специално законодателство, чиято основна цел е да стимулира фармацевтичните компании в провеждането на изследвания, производство и предлагане на тези групи лекарства на пазара. В глобален план най-често цитираните регулации за лекарства сираци са тези на Агенцията по храните и лекарствата (Food and Drug Administration (FDA)) в САЩ и на Европейската агенция по лекарствата (European Medicines Agency (EMA)) в Европейския съюз (ЕС). САЩ е пионер във въвеждането на законодателство в областта на редките болести и лекарствата сираци и логично държи първенство като дял на разрешени и налични на пазара и достъпни за пациентите лекарства сираци (1,15,26,27). От институционална гледна точка действията, предприемани от държавни институции и спонсори, за да осигурят наличието на лекарства сираци на пазара и да стимулират производителите им, се класират в две основни групи стимули. Първата група включва тези, които предоставят правото на пазарна изключителност (market exclusivity), въведено от регулаторните органи. Втората група включва предоставяне на субсидии и грантове, отказ от някои административни или кредит-

ни такси и различни форми на административна подкрепа за финансиране на клиничните проучвания за гарантиране на безопасността и ефикасността на разработваните лекарства. Въпреки че в областта на здравната и лекарствената политика, от една страна, и регулациите, от друга, е постигнат съществен напредък по отношение на стимулите, получавани от фармацевтичните компании за разработване и одобряване на лекарства сираци, разликите в дефинициите и подходите по оценка и разрешаване за употреба в различните държави пораждат разлики и в достъпа на пациентите до тези терапии. Роля в този казус имат и индивидуалните реимбурсни системи, от една страна, на държавите членки на ЕС и, от друга страна, на САЩ, които в някои случаи допълнително удължават сроковете за достъп на пациента до дадения лекарствен продукт (1,2,13,25).

ЦЕЛ

Настоящата публикация е опит за сравнителен анализ на регулаторните подходи при разрешаване за употреба на лекарства сираци между 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В разработката е приложен литературен преглед на възприетата терминология за редките болести и лекарствата сираци, разбирането и изискванията към тях и политиките за регулиране им в САЩ и ЕС. Направен е литературен преглед на историческото развитие в сферата на регулациите за лекарства сираци в Европейския съюз и САЩ, както и сравнителен анализ между регулаторните процедури на FDA и EMA, изискванията към документацията и подходите при оценката им, както и стимулите, които се прилагат. Проведен е SWOT-анализ на настоящите регулаторни практики, наличието, достъпността и реимбурсирането на лекарствата сираци в двата региона. Използвани са публично достъпни бази данни на EMA; регистърът на Европейската комисия за лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура и базата данни на FDA (30-34). За целите на анализа на регулаторните практики при редките болести сме използвали класификацията на V. Giannuzzi et al. (10) изградена на база терапевтична група и модификации на съществуващи такива като MedDRA, ICD – 10 и Orphanet. Проведохме търсене по ключови думи в Medline, PubMed и EMBASE, като сме използвани следните ключови думи “rare diseases, orphan drugs, orphan drug regulation, orphan drug designation, orphan drug legislation, orphan drug indication, Orphan Drug Act, EU orphan drug statistics”.

РЕЗУЛТАТИ

1. Сравнителен анализ на регулаторните подходи за даване на статут, оценка на данните и ускорено разглеждане на заявленията за разрешаване за употреба на лекарства сираци

Сближаването на изискванията и хармонизирането на процесите между EMA и FDA са тен-

Табл. 1. Прилики и разлики при процеса на преглед на нови лекарства в САЩ и ЕС – адаптирано от Sifuentes et al. (24)

FDA	EMA
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 разрешението за употреба	
Разлики	
Централизиран орган	Представителство от държавите членки
Надзор над провеждането на клинични изпитвания	Не се осъществява надзор над клиничните изпитвания
Финално одобрение на разрешението за употреба	Прави препоръка за одобрение към ЕК
Оценка, специфична за симптомите	Глобални доклади за резултатите при пациентите

денции от все по-голямо значение за осигуряване на навременен достъп на пациентите с редки болести до адекватна терапия. Основните прилики и разлики между двата региона са представени на табл. 1:

1.1. Получаване на статут на лекарство сирак

Както в ЕС, така и в САЩ получаването на статут на лекарство сирак е първа стъпка преди подаване на заявление за разрешаване за употреба (7,18,20,21). Сам по себе си статутът не означава разрешаване за употреба, но дава право на стимулите и облекченията, които да направят рентабилна инвестицията на фармацевтичната компания в дългия и скъп процес на разработване на лекарствата сираци. Основните разлики в процедурите за даване на статут на лекарство сирак в ЕС и САЩ са дадени в таблицата по-долу:

Основна и значима разлика в процесите за получаване на статут на лекарство сирак между ЕС и САЩ е фокусът върху научната обосновка и честотата на разпространение на заболяването, характерен за САЩ и наличието на две допълнителни изисквания в ЕС, а именно:

- заболяването/състоянието да е животозастрашаващо или сериозно инвалидизиращо;
- няма разработен метод на диагностика, превенция или лечение, или новата терапия предоставя значима клинична полза над наличните към момента терапии.

Съществено предизвикателство пред заявителите е да се получат достоверни данни за заболеваемост. В ЕС, поради единната общностна процедура, критериите включват цялото население на ЕС, като не е достатъчно предоставянето на данни за отделни страни. Необходим е преци-

Табл. 2. 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 EMA.	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.
Досие	Раздели A-E, 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 официални езици на ЕИП.	Не са необходими.

Първата основна разлика е различието в данните и изискванията към научните доказателства (8,29). 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.

зен и солидно документално подкрепен анализ, за да се обоснове искането пред Комитета по лекарствените продукти сираци на EMA (COMP). 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 COMP да бъдат определени координатори. След това обичайната практика е да се организира още една среща преди самото пода-

ване, на която неформално да се дискутира проектозаявлението 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 заявителят 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, 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.

В САЩ процесът е по-опростен. Заявлението се подава до FDA OOPD. Спонсорът може да кандидатства за статут на лекарство сирак както за неразрешен лекарствен продукт, така и за ново приложение на вече разрешен такъв. Заявлението съдържа данни за заболеваемост и научна обосновка, която да предостави медицински обосновано предположение за ефекта от лечението при конкретното рядко заболяване. Предпочитат се 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 за определянето на статут на лекарство сирак (11).

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. клъстъри за лекарства сираци и редки болести. Тази инициатива дава възможност за паралелни научни съвети за спонсорите от страна на EMA и FDA, в случай на едновременно кандидатстване за статут и сходни стратегии за разрешаване за употреба на продукта в двата региона.

1.2. Оценка на данните и насоки при адаптивния дизайн

Законодателната рамка за клинични изпитвания в двата региона е изключително сближена и хармонизирана чрез придържане към насоките на Международната конференция по хармонизация (ICH), а и поради факта, че по-рано въведеното законодателство в САЩ е послужило като основа за разработване на европейското такова. И EMA и FDA са разработили ръководства с насоки за дизайн на клинични изпитвания при малки популации. Съгласно насоките на Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба в EMA (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. Заявленията за разрешаване 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 болести, също дава насоки в подкрепа на спонсорите на такива лекарства, там където са предложени стратегии за дизайна, 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 or 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 проспективно изготвен протокол, 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. Раз-

лични 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 (3).

1.3. Програми за ранен достъп и процедури по ускорено одобрение на лекарства сираци

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 (6,19). Приликите между ЕС и САЩ се състоят в изискването за докладване на данните за безопасност от тези програми и включването им в профила за безопасност на продуктите – табл. 3.

Не малка част от заявленията за лекарства сираци в ЕС включват данни от програми за милосърдна употреба. Предизвикателство в случая е 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 на преценката на регулаторите в процеса на разрешаването за употреба (22).

Друга съществена разлика в процеса на оценка се отнася до възприетите измерители на лекарствена ефикасност. Докато и FDA и EMA отчитат важността 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 (12).

2. Сравнителен анализ на стимулите

Системата от въведени стимули – 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 - табл. 4. Финансови стимули от типа на данъчен кредит за разработване например не са приложими в ЕС, поради различните

Табл. 3. Сравнение на регулаторните процедури, имащи за цел предоставяне на ускорено одобрение за лекарства за непосрещнати 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 пълният набор данни, не се прави уточнение за сурогатни крайни точки. Условието за разрешението е предоставяне на допълнителни данни. След потвърждение на релевантността 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.

данъчни законодателства в отделните държави членки. За сметка на това пазарният ексклузивитет в ЕС е по-продължителен и се набляга на облекченията за малки и средни фирми.

тен сектор. Няма единна национална система за здравно осигуряване. Съединените щати разчитат преди всичко на работодателите доброволно да осигуряват здравноосигурително покритие на

Табл. 4. 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; безплатно 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 (например научни грантове)	Грантове и договор за разработване на лекарства сираци
	(възможни) стимули от конкретните държави членки за научна дейност, разработване и РУ	

3. 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.

В това отношение САЩ е облагодетелствана с по-бърз достъп. 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. Повечето здравни грижи, дори и публично финансирани, се предоставят от частните 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 от тях има свои специфични методи и условия на договаряне с фармацевтичните компании (4). 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 реимбурсирането. Тъй като ЕС е съюз от държави с различна степен на икономическо развитие, финансови възможности и политическо устройство, регулирането на цени-

те и реимбурсирането е обект на националното законодателство на страните членки.

Анализ на времето, необходимо от разрешаването за употреба до решението за реимбурсиране на лекарства 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 неонкологични показания е по-кратък от тези с онкологични (36 спрямо 24 месеца). Във връзка с това 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 (2,28).

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 продукти не са обхванати от общите схема за възстановяване и така това по-кратко забавяне изкуствено намалява средното. 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 анализа, средната стойност за Франция е по-висока отколкото в действителност (2,23).

Решение на това удължаване на общоевропейско ниво се търси чрез въведените през 2017 г. общи консултации на EMA и EUnetHTA. Това има за цел да позволи на фармацевтичните фирми да получат обратна връзка от органите за оценка на здравните технологии (HTA) 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 гене-

Табл. 5. SWOT-анализ на регулаторните практики и някои общи положения по процеса на реимбурсиране и достъп до пациента

Силни страни
САЩ
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 сираци 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
Слаби страни
САЩ
По-кратък период на пазарен ексклузивитет Достъпът на пациентите в не малка степен зависи от индивидуалните застрахователни планове По-високи цени на лекарствените продукти
Възможности
САЩ
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
Заплахи
САЩ
Непълни данни за безопасност поради малкия брой пациенти, които биха могли да представляват заплаха в дългосрочен план Несигурност по отношение на клиничните данни

риране на оптимални и стабилни доказателства, които да задоволят нуждите както на регулаторните органи, така и на HTA агенциите. Ефективната комуникация между фармацевтичния бизнес, регулаторите и HTA 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 (17).

4. SWOT-анализ на регулаторните практики в двата региона

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 и разрешаване за употреба. САЩ и ЕС подхождат по различен начин в контекста на този процес. Докато в САЩ винаги са прилагали централизиран подход чрез една-единствена агенция - FDA, то Европейската комисия синхронизира регулациите на 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. Приликите и разликите в регулаторните практики в ЕС и САЩ, оценени през призмата на съществуващите в тях плюсове, минуси и предизвикателства са представени в табл. 5 по-долу:

ДИСКУСИЯ

Сравнителното проучване, което направихме, ни дава основание за следните изводи:

- усилията за хармонизиране на изискванията и сътрудничеството между ЕС и САЩ са основният и изключително важен механизъм да се ускори разработването и пускането на пазара на лекарства за редки заболявания. Евентуално обединяване на процесите по преглед оценка, там където е възможно, би донесло ползи на пациентите и в двете географски области.
- към настоящия момент регулаторните различия между САЩ и ЕС могат да възпрепятстват разширяването на фармацевтичните пазари. Структурните и функционалните различия между FDA и EMA налагат своевременно и адекватно планиране за адаптиране към изискванията за разработване и пускане на пазара на лекарствени продукти в международен план. Съвместните договорености между правителствените агенции и лидерите в индустрията обаче обуславят усилията в рационализиране на процеса за по-бърз достъп на безопасни лекарствата за обществото. Бъдещата хармонизация на регулаторната рамка между агенциите ще подпомогне избягване на дублирането на работата и ускоряване на процеса на преглед в полза на всички заинтересовани страни.
- САЩ продължават да има водеща роля в разработването и регистрирането на лекарства сираци поради по-ранно имплементираното законодателство и редица финансови и административни облекчения. Основната заплаха за достъпа на пациентите в САЩ би била свързана с индивидуалните застрахователни покрития.
- На централно ниво в ЕС се осъзнава значимостта на проблема и са разработени мерки и стимули за по-бърз достъп на пациентите. Забавянето и допълнителни административни и финансови спънки се наблюдават на национално ниво поради специфичните законодателни изисквания в държавите членки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подробният сравнителен анализ от страна на EMA и FDA, респективно за Европейския съюз и САЩ, подчертава определен брой сходства и различия между стимулите, които тези две регулаторни институции предоставят на фармацевтичните компании, произвеждащи лекарства сираци. И двете регулаторни агенции осигуряват: съкратени срокове на разрешаване за употреба; изключения при заплащането на определени такси; помощ по протокола и процеса на разработване и финансови облекчения; улеснения при случаи на паралелно одобрение на лекарства сираци. Различия се установяват при случаи на пазарна изключителност, данъчни стимули и отпуснати субсидии. Пазарната изключителност според правилата на FDA е ограничена в рамките на 7 години, за разлика от EMA, където тя е 10 годи-

ни с възможност за увеличение с още 2 години за педиатрични лекарства с одобрен научноизследователски план. Данъчните облекчения в САЩ се определят от FDA и се отнасят за всички щати, докато в ЕС те се определят генерално от ЕМА за всички държави членки, като съществува възможност за налагане допълнителни национални такси по преценка за отделни лекарства сираци.

Двете регулаторни институции предоставят субсидии на фармацевтични компании, като различията са в източниците на финансовото подпомагане. При FDA финансирането се осигурява директно от бюджета на агенцията чрез собствената „Програма за развитие на лекарства сираци". За разлика ЕМА няма правото да предоставя субсидии за тази цел от собствения си бюджет.

През последните години ЕС и САЩ полагат усилия за взаимно сътрудничество в регулацията на лекарствата сираци, както и в области като обмен на информация и стандартизация на разрешенията за употреба за благото на милионите пациенти от двете страни на океана, страдащи от редки заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe, 2015, 184 p.
2. Bourdoncle M., Juillard-Condat B., Taboulet F., Patient access to orphan drugs in France, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019. 14, 47,1, https://doi.org/10.1186/s13023-019-1026-4.
3. 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.
4. 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.
5. Deticek A., Locatelli I., Kos M., Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries, Value in health 21, 2018, 553-560.
6. EU Regulatory Pathways for ATMPs:Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation, Giulia Detela and Anthony Lodge, Molecular Therapy: Methods & Clinical Development Vol. 13 June 2019.
7. European Parliament and of the Council Regulation (EC) 141/2000 of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products. OJL 018/1, 22.01.2000.
8. Gail A. Van Norman, Drugs and Devices Comparison of European and U.S. Approval Processes, JACC: BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE VOL. 1, NO. 5, 2016, ISSN 2452-302, http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.06.003.
9. Gammie T., Lu, C.Y., Ud-Din Babar, Z., Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries PLoS ONE, 10(10): e0140002, 2015, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140002.
10. Giannuzzi, et al. Failures to further developing orphan medicinal products after designation granted in Europe: an analysis of marketing authorisation failures and abandoned drugs, BMJ Open 2017;7:e017358. doi:10.1136/bmjopen-2017-017358.
11. Hall A.K.,*, Marilyn R Carlson; The current status of orphan drug development in Europe and the US; DOI: 10.5582/irdr.3.1.
12. 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.
13. Malinowski K.P. et al.; Reimbursement Legislations and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries; Front. Pharmacol., 08 May 2019 | https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00487.
14. Medica G., Korchagina D., Youngd K. E., Toumi M, Postma M. J., Willea M, Hemelsa M, Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe. J. of Market Access & Health Policy, v. 5, 1299665 http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2017.1299665.l.
15. Mikami K, Orphans in the Market: The History of Orphan Drug Policy, Social History of Medicine Vol. 32, No. 3 pp. 609–630, doi:10.1093/shm/hkx098.
16. Morel et al., Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:198 http://www.ojrd.com/content/8/1/198.
17. Nicod et al., HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries/ Health Policy 123 (2019) 140–151.
18. Orphan Drugs Act of 1983. Public law 97-414. 97th Congress. Jan.4, 1983.
19. Orphan Drugs in the United States Exclusivity, Pricing and Treated Populations, IQVIA Institute for Human Data Science. 2018, 25 p.
20. Orphan Drugs in the United States. Providing Context for Use and Cost, Quintiles IMS Institute, NJ USA, 2017, 35 p.
21. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with

rare diseases: an increased common effort is to be foreseen, Giannuzzi et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2017) 12:64, DOI 10.1186/s13023-017-0617-1.

22. 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.

23. Pavlović N., Stanimirov B., Stojančević M., Paut-Kusturica M., Stoimenova A., Goločorbin-Kon S. & Mikov M., An Insight on Differences in Availability and Reimbursement of Orphan Medicines Among Serbia, Bulgaria and Sweden, Biotechnol. & Biotechnol. Eq. 26/2012/5, 3236-3241, DOI: 10.5504/BBEQ.2012.0085.

24. Sifuentes M. M., Giuffrida A., Drug Review Differences across the United States and the European Union, Pharmaceut Reg Affairs 2015, 4:4 DOI: 10.4172/2167-7689.1000e156.

25. Simoens S., Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency, Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6, 42, www.ojrd.com/content/6/1/42.

26. Taymor E., Kanavos P., Comparative Analysis of the Regulatory Requirements of Orphan Medicinal Products in the United States and European Union, The London School of Economics and Political Science, 2015, 50 p. ISSN 2047-8879.

27. Thaker et al., Orphan Drugs: Overview and regulatory review process, IJPSR, 2019;Vol.10(2):505-518,E-ISSN:0975-8232;P-ISSN:2320-5148.

28. 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.

29. Zelei T., Molnár M. J., Szegedi M, Kaló Z., Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries, Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:72 DOI 10.1186/s13023-016-0455-6.

30. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=n;

31. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/;

32. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview;

33. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/class-waivers;

34. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine.

Адрес за кореспонденция: