***Лекови за ретки болести – Orphan drugs***

*Orphan лекови*, односно лекови сирачиња за прв пат се дефинирани од владата на САД во Законот за лекови – сирачиња (Orphan Drug Act) во 1983 година, според кој за ретка болест се смета болест што зафаќа помалку од 200 000 Американци (0.75 болни на 1000 жители) или лекови кои се користат за третирање на болести кои не се јавуваат кај повеќе од еден на 2000 луѓе во САД (ретки болести) или кои нема да бидат профитабилни седум години по одобрувањето од страна на ФДА.

Според Европскатa агенција за лекови – EMEA (*European Medicines Agency) Orphan* лековите се лекови наменети за лекување, спречување или дијагноза на ретки болести (дефинирани како оние кои се јавуваат кај помалку од пет во 10.000 лица во Европската Унија). На целата популација во ЕУ од околу 459 милиони жители, повеќе од 230 000 индивидуи се зафатени од некое ретко заболување.

Основен законски документ за лековите - сирачиња во ЕУ е пропис на Советот на Европскиот парламент од 16.12.1999 г.

**Ретките болести** се карактеризираат со голема разновидност на симптоми и патологии, кои многу варираат од индивидуа до индивидуа. Околу 80% од ретките болести се со генетско потекло, обично зафаќаат еден или неколку гени или хромозомски аномалии. Може да бидат наследни или да се резултат на de novo мутација на гените или хромозомска аномалија. Тоа се забележува кај 3 до 4 % од новородените. Други ретки болести се појавуваат како резултат на инфекции (бактериски или вирусни) или алергии, или пак се од дегенеративни, пролиферативни или тератогени (хемиски, радијациони и др.) причини. Ретките болести често се покриени со голем број на симптоми и синдроми, што може да доведе до нивно неправилно и задоцнето дијагностицирање.

Истражувањата за причината за појава на ретки болести се многу корисни за да се разбере подобро механизмот на честите заболувања како што се дебелината и дијабетесот, бидејќи ретките болести често претставуваат модел на дисфункција на некој биолошки пат. Истражувањето на ретки болести освен што се ретки исто така се расфрлани во различни лаборатории низ целата ЕУ. Недостатокот на конкретни здравствени политики за ретки болести и недостатокот на експертиза, доведува задоцнето дијагностицирање и отежнати можности за третман. Ова резултира со дополнителни физички, психички и интелектуални оштетувања и покрај фактот дека некои ретки болести се компатибилни со нормален живот ако се дијагностицираат на време и соодветно се третираат. Погрешната дијагноза и не- дијагноза се главните пречки за подобрување на квалитетот на животот на илјадници пациенти со ретки болести. Вообичаено, не постои ефикасен третман за ретките болести, но раната дијагноза и соодветната медицинска грижа може да го подобри и продолжи квалитетот живот. Само кај мал број на ретки болести е можна превентивна профилактика.

***Што е различно за ретки болести и лековите сирачиња?***

* Болести се вообичаено слабо или нецелосно разјаснети- поради малата распространетост има многу помал интерес да се проучат
* Зафатени се мали популации на луѓе
* Ограничени можности за студии и репликација на истите
* Високо хетерогена група на нарушувања
* Над 7000 различни болести
* Често висока фенотипска разновидност во рамките на одделни пореметувања
* Обично мала заинтересираност за развојот на лекови во рамките на одделни пореметувања
* Бараат повеќе планирање и развој во споредба со останатите лекови
* Треба многу добра научна основа врз која ќе може да се изгради целокупната програма за развој на лек сираче

***Ретките болести и лековите сирачиња некогаш и денес***

Ретките болести иако индивидуално влијаат на мали групи на пациенти, вкупно влијаат на околу 25 милиони луѓе само во САД и околу 230 000 индивидуи во Европската Унија. Со оглед на ограничениот број на пациенти со ретки болести, лековите за овие болести во минатото воопшто не биле од интерес на големите фармацевтски компании. Сепак, тој тренд почнал дасе менува, кога фармацевтските компании го сфатиле потенцијалниот приход од лековите сирачиња, кои се однесуваат на неисполнети медицински потреби. Лековите сирачиња се насочени кон болести со многу високи незадоволени медицински потреби и затоа овие лекови може да добијат брзо одобрување и високо ниво на надомест.

Последната деценија е најпродуктивниот период за развојот на лековите за ретки болести, како за нивниот дизајн така и за нивното одобрување.

Преку внимателна анализа на економијата и инвестициите за развојот на лековите сирачиња и нивната комерцијализација се покажа дека лековите сирачиња таргетираат многу мала популација од населението во однос на традиционалните лекови, но високата цена на терапијата и атрактивните развојни програми, како што се владините стимулации, помали и пократки клинички испитувања и високи стапки на регулаторни одобрувања, ги направија првите лекови сирачиња еднакво исплатливи како и лековите не-сирачиња.

И покрај малиот број на пациенти со ретки болести економијата на orphan лековите и потенцијалот за комерцијализација се привлечни во споредба со не - orphan лекови. Економските водичи како што даночните кредити, грантови, поништување на ФДА таксите, намалени временски рокови за клинички развој и високата веројатност за регулаторно одобрување, заедно со комерцијалните водичи како што се високата цена, побрзото навлегување на пазарот, пониските трошоци за маркетинг и подолгата патентна заштита на пазарот, се дополнителен поттик за развојот на лековите сирачиња.

Од 2008 година 28 Февруари е интернационален ден на ретките болести кои успешно е одржан по 6 пат.

Од 1997 е отворена база на податоци ORPHANET, со поддршка од Министерството за здравство на Франција, како портал за информации за ретките болести и лековите сирачиња, проследено од првата национална стратегија за ретки болести во Европа (2004).

На *ORPHANET* база на податоци може да се најдат специфични информации во врска со истражувањата за ретките болести, регистри, клинички испитувања, организации на пациентите со ретки болести и медицински политики за производство на лек сираче надвор од Европа. ORPHANET исто така, обезбедува линкови на други бази на податоци и отворени линии за помош кои се користат да се соберат информации на национално ниво. ORPHANET има 38 земји координатори, кои исто така, имаат значаен придонес во изработката на информации на ниво на земјата. Нашата Република не е дел од оваа база на податоци .

***Како до добивање на ознака Orphan?***

На лековите за ретки болести може да се додели ознаката "сираче " од страна на Европската комисија, врз основа на позитивно мислење од Комисијата на Европската агенција за лекови (ЕМЕА) од Комитет за медицински продукти сирачиња (COMP).

За еден лек да се квалификува како *лек* сираче или *Orphan лек*, мора да се исполнат голем број на критериуми кои ги одредува Европската агенција за лекови – EMEA:

* Мора да е наменет за лекување, превенција или дијагноза на болест која е опасна по живот или за лекување на хронична болест;
* Распространетоста на болеста во рамките на Европската Унија не смее да биде повеќе од 5 на 10.000 пациенти или мора да биде веројатно дека маркетингот на лекот ќе генерира доволно средства за да се оправда инвестицијата потребна за неговиот развој;
* Нема задоволителен метод за дијагноза, превенција или третман на болеста која е во прашање, или ако таков метод постои, лекот мора да биде од значителна корист за пациентите кои се засегнати од болеста.

Откако ќе се поднесе апликација за добивање на назнака за *Orphan* лек, Комисија на Европска агенција за лекови (ЕМЕА), поточно Комитетот за медицински продукти сирачиња (COMP), ја проучува апликацијата со група на експерти од различни региони од кои е составен комитетот. Процесот на валидација може да трае максимум 90 дена од денот на поднесување на апликацијата.

Откако апликацијата ќе биде одобрена од страна COMP, и лекот има одобрение за ознака *Orphan,* самиот поднесувач на барањето има многу погодности, вклучувајќи помош во протоколот, специфични научни совети за *Orphan* лековите, ексклузивност на пазарот откако лекот е пуштен во промет, намалување на влогот во зависност од статусот и типот на услуга која се бара. При планирање на развојот на лекот компанија треба да користи релевантни научни упатства. Компанијата мора да поднесе годишен извештај до Агенцијата за сумирање на статусот за развој на лек.

Апликацијата за ставање во промет на одреден лек сирак се оценува од страна на Комитетот за лекови за хумана употреба Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Компанијата исто така треба да поднесе барање за задржување на сираче ознаката, со цел да добие 10 години патентна заштита на пазарот

Слика 2

За период од 8 години (2000 – 2008) во COMP се добиени 831 барање за пуштање во промет на лекови – сираци. Од нив 552 се означени како лекови – сираци, а само 46 од нив дополнително добиле дозвола за употреба на територијата на ЕУ. Најголем дел од Orphan лековите се за лекување на рак (слика 2)

**Каков е статутот на *Orphan лковите во Република Македонија?***

Во нашата Република нема регистар на лица заболени од ретки болести, но се проценува дека нивната бројка е над 30 заболени. Во Министерството за здравство постои **Комисија за ретки болести** која треба да направи регистер на заболени од ретки болести во државата и притоа да обезбеди нивно вклучување во Програмата на Министерството за Здравство за лекување и да превзема други активности согласно важечките прописи, поврзани за лекувањето на ретките болести.

Лековите за терапија на лицата заболени од ретки болести, согласно соодветната Програма на МЗ, ги набавува Министерството за здравство врз основа на јавна објава. Дистрибуирањето до јавните здравствени установи како извршители на активностите се врши врз основа на доставена потреба за спроведување на терапијата, a ги обезбедуваат добавувачите кои ќе бидат избрани како најповолни на јавниот повик.

Јавните здравствени установи, извршители на лекувањето задолжително треба да водат евиденција за пациентите и дадената терапија и да доставуваат до Министерството за здравство годишни извештаи за реализираните мерки и активности предвидени со оваа програма. За реализација на Програмата за лекување на ретки болести во Република Македонија за 2013 година со терапија и лекови кои досега се применувани во лекување на некои од ретките болести се одвоени средства во вкупен износ од 40.000.000,00 денари кои се обезбедуваат од Буџетот на Република Македонија.

М-р Марија Атанасова

Доц. Д-р Бистра Ангеловска

Користена литература:

* European Medicines Agency. Orphan designation <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp> (22/05.2013)
* European Medicines Agency. How to apply for orphan designation. http:// [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\_content\_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e). Accessed 13 March 2013.
* 2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe: Part I – Overview of Rare Disease Activities in Europe; EUCERD Joint Action: Working for Rare Diseases N° 2011 22 01
* THE SCIENCE OF HOPE: The need, the challenges and three proven strategies for successful orphan drug development
* THE ECONOMIC POWER OF ORPHAN DRUGS
* Службен весник Република Македонија
* [http://www.orpha.net/consHYPERLINK "http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\_AboutOrphanet.php?lng=EN"oHYPERLINK "http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\_AboutOrphanet.php?lng=EN"r/cgi-bin/Education\_AboutOrphanet.php?lng=EN](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=EN)