

# FARMAKOTERAPIA CHORÓB RZADKICH I ULTRARZADKICH U DZIECI – ZNACZENIE KLINICZNE I EKONOMICZNE

## PHARMACOTHERAPY OF RARE AND ULTRA-RARE DISEASES IN CHILDREN – CLINICAL AND ECONOMICS ASPECTS

Mateusz Maciejczyk<sup>1</sup>, Natalia Marcińczyk<sup>1</sup>, Agnieszka Pietrzykowska<sup>1</sup>, Edyta Rysiak<sup>2</sup>, Ilona Zaręba<sup>2,3</sup>, Iwona Raciborska<sup>1</sup>, Rafał Zadykowicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „Farmacji Społecznej” przy Zakładzie Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup> Doktorant Środowiskowych Studiów Doktoranckich KNOW

### STRESZCZENIE

Choroby rzadkie (ang. *rare diseases*) to złożone, często nieuleczalne, bardzo rzadkie jednostki chorobowe, które występują z częstością nie większą niż 5 zachorowań na 10 000 obywateli Unii Europejskiej (choroby ultrarządki stanowią zespoły o częstości występowania poniżej 1:200 000). Ponad połowa przypadków dotyczy małych dzieci, przy czym około 30% pacjentów nie dożywa 5. roku życia. Z uwagi na bardzo małą liczbę chorych oraz brak powszechnie dostępnych metod diagnostycznych i skutecznych strategii terapeutycznych, choroby rzadkie stanowią sferę o bardzo wysokiej „europejskiej wartości dodanej” i są obiektem szczególnego zainteresowania współczesnej medycyny i farmacji. Do dnia dzisiejszego ciągle brakuje skutecznych rozwiązań organizacyjno-prawnych, a problem chorób rzadkich u dzieci nieustannie wymaga poprawy finansowania. Niezbędne są również: wprowadzenie nowoczesnej klasyfikacji oraz rejestru chorób rzadkich, zwiększenie dostępu do badań przesiewowych, testów diagnostycznych i leków innowacyjnych, poprawa poziomu opieki zdrowotnej, a także promocja nauki, edukacja oraz wsparcie społeczne dla pacjentów i ich rodzin. W pracy przedstawiono najważniejsze aspekty kliniczne i ekonomiczne dotyczące farmakoterapii chorób rzadkich i ultrarządkich u dzieci.

**Słowa kluczowe:** choroby rzadkie, leki sieroco, farmakoekonomika.

### ABSTRACT

Rare diseases are multisystem, often incurable disorders, which occur with a frequency of not more than 5 cases per 10 000 citizens of the European Union (ultra-rare disorders are diseases with the incidence of less than 1:200 000). More than half of the cases applies to small children, with approximately 30% of patients die before 5 years of age. Due to a very low number of patients and the lack of widely available diagnostic methods and effective therapeutic strategies, rare diseases are a sphere with a very high „European added value”, and are a particular interest in modern medicine and pharmacy. To this day, is still missing effective organizational and legal solutions, as well as treatment of rare disorders continually needs improvement financing. It is also necessary to introduce the modern classification and registry of rare diseases, increase access to screening and diagnostics tests and innovative medicines, improve the level of healthcare, as well as the promotion of science, education and social support for patients and their families. The study presents important clinical and economics aspects of pharmacotherapy of rare and ultra-rare diseases in children.

**Keywords:** rare diseases, orphan drugs, pharmacoeconomics.

### Racjonalna farmakoterapia dzieci i młodzieży

Racjonalna farmakoterapia dzieci i młodzieży stanowi szczególne wyzwanie dla współczesnej medycyny i farmacji. Z uwagi na obowiązujące uregulowania prawne (szczególnie w aspekcie badań klinicznych i wymogów rejestracyjnych), a także brak odpowiednich preparatów przeznaczonych wyłącznie dla dzieci, bezpieczeństwo tej grupy pacjentów, jak również skuteczność terapeutyczna ordynowanego leczenia, wymagają spełnienia specjalnych warunków i wciąż stanowią duży problem, uniemożliwiający osiągnięcie założonych efektów klinicznych [1, 2]. Co więcej, choroby wieku rozwojowego oraz choroby typowe dla dzieci bardzo często charakteryzują się nietypowym przebiegiem klinicznym. Niektóre z nich mogą także stanowić bardzo rzadkie zespoły chorobowe. Wiele powszechnie stosowanych leków nie przeszło więc stosow-

nych badań u niemowląt, dzieci i młodzieży. Brakuje też zaleceń dotyczących schematów dawkowania w poszczególnych grupach wiekowych. W praktyce pediatrycznej nie bez znaczenia pozostaje również właściwy smak, wygląd preparatu oraz rodzaj użytych substancji pomocniczych, a w szczególności brak dostępnych na rynku postaci farmaceutycznych optymalnych wyłącznie dla dzieci (tj. dostosowanych do wieku i potrzeb dziecka). Racjonalna farmakoterapia dzieci i młodzieży powinna bowiem uwzględniać różnice anatomiczno-fizjologiczne, patofizjologiczne oraz psychologiczne organizmu dziecka (w tym również występowanie wad wrodzonych), odrębność jego procesów metabolicznych, zmiany w profilu farmakokinetycznym oraz farmakogenetycznym, a także odmienną farmakodynamikę wielu stosowanych substancji leczniczych [1].

Z ekonomicznego, jak również klinicznego punktu widzenia, szczególnie istotnym problemem w populacji pediatrycznej w Polsce i na świecie jest leczenie farmakologiczne chorób rzadkich i ultraradkich [2].

### **Choroby rzadkie**

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady Europy w sprawie sierocych produktów leczniczych z 1999 r. [3], termin „choroby rzadkie” (ang. *rare diseases*) obejmuje złożone, często nieuleczalne, bardzo rzadkie jednostki chorobowe (nie więcej niż 5 zachorowań na 10 000 osób w krajach UE), najczęściej o podłożu genetycznym (rzadziej autoimmunologicznym, nowotworowym czy zakaźnym) oraz ciężkim (lub średnio ciężkim) i przewlekłym nasileniu [2–5]. W polskim systemie prawnym nie obowiązuje jednak żadna oficjalna definicja choroby rzadkiej i ultraradkiej [5]. Pojęcie to funkcjonuje dopiero od niedawna – po raz pierwszy pojawia się w strukturach Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich (NPCR) [4, 5], opracowanego w 2011 roku w ramach prac Krajowego Forum na rzecz chorób rzadkich oraz Ministerstwa Zdrowia. Program ten obejmuje kodyfikację oraz rejestr chorób rzadkich i ultraradkich (tj. o częstości występowania poniżej 1:200 000), zwiększenie dostępności do badań przesiewowych i genetycznych, a także nowoczesnych terapii lekowych. Choroby rzadkie pojawiają się również w obowiązującym obecnie Narodowym Programie Zdrowia, jednak jedynie w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych [4, 5].

Liczbę chorób rzadkich szacuje się na około 6–8 tysięcy (do dnia dzisiejszego nie wprowadzono jednolitego systemu klasyfikacji i kodowania chorób rzadkich) [2, 4, 6]. Ponad połowa przypadków dotyczy małych dzieci, przy czym około 30% pacjentów nie dożywa do 5. roku życia [4, 6]. Choroby rzadkie stanowią aż 6–8% wszystkich mieszkańców UE, co oznacza około 27–36 milionów obywateli, a w Polsce nawet 3 miliony dzieci i dorosłych [2, 4, 6]. Należy zaznaczyć, że wszystkie nowotwory stwierdzone u dzieci zaliczane są do grupy chorób rzadkich, stanowiąc stosunkowo częsty i nieodosobniony problem w praktyce klinicznej [2, 4]. Choroby rzadkie wyróżnia postępujący i długotrwały przebieg kliniczny, a często również niekorzystne rokowanie. Zespoły te różnią się jednak pod względem stopnia, częstotliwości oraz nasilenia objawów chorobowych, a także charakteru powodowanej niepełnosprawności psychomotorycznej (niektóre uniemożliwiają normalne funkcjonowanie, inne natomiast pozwalają na prowadzenie normalnej egzystencji). Wiele stanów chorobowych, takich jak autyzm, upośledzenie umysłowe, zaburzenia odporności może stanowić jeden z objawów

choroby rzadkiej [np. zespół Ataksja-telangiektazja (A-T), syndrom Blooma (BS), syndrom Nijmegen (NBS)], w tym również jeszcze nie opisanych zespołów chorobowych [4]. Badania nad tymi zespołami, oprócz wiedzy na temat podstaw choroby, dostarczają także wielu informacji na temat mechanizmów różnorodnych zaburzeń metabolicznych, w tym również zaburzeń stwierdzanych w przebiegu otyłości i cukrzycy. W związku z tym, choroby rzadkie i ultraradkie traktowane są niekiedy jako specyficzny model badawczy. Liczba prowadzonych badań naukowych jest jednak bardzo niewielka, co po części może być związane z niechęcią firm farmaceutycznych [2, 4–9].

### **Leczenie chorób rzadkich u dzieci – aspekt kliniczny i farmakoekonomiczny**

Z uwagi na bardzo małą liczbę zachorowań (szczególnie niski wskaźnik chorobowości), a także bardzo małą wiedzę na temat istoty choroby oraz brak powszechnie dostępnych metod diagnostycznych i skutecznych strategii terapeutycznych, choroby rzadkie i ultraradkie stanowią sferę o bardzo wysokiej „europejskiej wartości dodanej” [4–8]. Na uwagę zasługuje fakt, iż poszczególne kraje UE nie posiadają specjalnych nakładów finansowych przeznaczonych na leczenie chorób rzadkich (większość państw członkowskich UE nie prowadzi polityki zdrowotnej dotyczącej wyłącznie tych schorzeń) [4, 7–9]. Prowadzenie działań na poziomie krajowym jest więc trudne z powodów ekonomicznych, ale także naukowo-organizacyjnych – badania naukowe prowadzone są w jedynie w wybranych (często rozmieszczonych na całym świecie) ośrodkach oraz wymagają współpracy między badaczami różnych specjalności [4–9].

Choroby rzadkie są jednak coraz częstszym obiektem zainteresowania większości krajów Wspólnoty Europejskiej. Leczenie chorób rzadkich i ultraradkich uważane jest bowiem za jeden z priorytetowych kierunków polityki UE [4–8, 10]. Do 2014 r. 16 krajów członkowskich, w tym również Belgia, Francja, Niemcy, Portugalia, Hiszpania i Zjednoczone Królestwo, wprowadziło krajowe programy leczenia chorób rzadkich, a 7 kolejnych jest na końcowym etapie ich opracowywania i wdrażania [10]. Strategia ta dotyczy zarówno walki z dyskryminacją (pacjenci z chorobami rzadkimi powinni, podobnie jak pozostali pacjenci, posiadać taki sam dostęp do diagnostyki i leczenia), a także ochrony podstawowych praw człowieka. Prowadzone działania, mające na celu poprawę jakości życia chorych w aspekcie terapeutycznym oraz psychospołecznym, dążą do zwiększenia wiedzy na temat choroby podstawowej i chorób jej towarzyszących, poprawy, a także opracowania nowych metod diagnostycznych i skutecznych strategii

terapeutycznych (w szczególności jednakowych standardów diagnostyczno-terapeutycznych dla pacjentów w całej Europie) [4–10]. Uważa się, że szybka diagnostyka może poprawić rokowanie pacjentów, a niekiedy również zmniejszyć wydatki przeznaczone na farmakoterapię. Nie bez znaczenia pozostaje również edukacja społeczeństwa na temat tych rzadkich zespołów chorobowych [2, 4–10].

Leczenie farmakologiczne chorób rzadkich i ultraradkich u dzieci stanowi szczególne wyzwanie dla współczesnej medycyny i farmacji [2, 7, 8]. W ujęciu farmakoekonomicznym skuteczna farmakoterapia tej grupy pacjentów wymaga bardzo dużych, a nawet ekstremalnych nakładów finansowych [2, 7–9]. Związane jest to z oryginalnością oraz innowacyjnym charakterem leków sierocych (ang. *orphan drugs*) – leków przeznaczonych do leczenia, zapobiegania oraz diagnozowania chorób rzadkich [7–9]. Bardzo często dochodzi więc do licznych kontrowersji związanych z finansowaniem tych terapii ze środków publicznych. Koszty leczenia są bowiem nierzadko nieproporcjonalne do osiągniętych skutków zdrowotnych, a niektóre leki wykazują przy tym wątpliwą skuteczność terapeutyczną [7–9, 11]. Jednakże leki sieroce osiągają ostatnio coraz większe udziały we współczesnych systemach polityki zdrowotnej, co po części związane jest z licznymi zachętami skierowanymi do firm farmaceutycznych [7–9, 11, 12].

Brak środków przeznaczonych na refundację leków sierocych, a tym samym odmowa finansowania leczenia z funduszy publicznych, stanowi jeden z głównych problemów, z którymi borykają się pacjenci z chorobami rzadkimi w Europie i na świecie [4, 5, 7–12]. Problem ten jest jednak szczególnie uciążliwy dla polskiej populacji pacjentów, z uwagi na obowiązującą w Polsce zasadę progu opłacalności (efektywności kosztowej) w odniesieniu do efektu terapeutycznego, która stosowana jest przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [11]. Zgodnie z ustawą refundacyjną, sztywny próg opłacalności stanowi w Polsce trzykrotność wartości PKB *per capita*, tj. 111 381 zł [11]. Niska lub bardzo niska efektywność kosztowa w przypadku chorób rzadkich uniemożliwia dostępność leczenia innowacyjnego dla tej grupy chorych – osiągnięty efekt kliniczny wydaje się być niewspółmiernie niski w porównaniu do poniesionych kosztów, które dodatkowo przewyższają wydatki na farmakoterapię innych jednostek chorobowych [jednym z najdroższych na świecie leków jest stosowany w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) preparat Soliris (ekulizumab), którego koszty rocznej terapii wynoszą ponad 400 000 USD] [7–9, 11, 12]. Sytuacja taka bardzo dyskryminuje pacjentów z chorobami rzadkimi i jest niemożliwa do zaakceptowania ze względów moralno-etycznych

(odmowa leczenia u dzieci) [9, 11]. Niepodjęcie stosownego leczenia stanowi bowiem realne zagrożenie dla zdrowia i życia tej grupy pacjentów.

Pierwsze uregulowania prawne dotyczące farmakoterapii chorób rzadkich (Orphan Drug Act) wprowadzono na terenie Stanów Zjednoczonych w 1983 roku [9, 13]. Następnie, w 1993 r. w Japonii oraz w 1998 r. w Australii uchwalono nowe ustawodawstwo prawne na temat sierocych produktów leczniczych [9]. Na terenie UE także wprowadzono kilka rozwiązań systemowych (np. rozporządzenie (WE) nr 141/2000 z 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych czy też dyrektywa nr 2011/24/UE na temat transgenicznej polityki zdrowotnej, obejmująca farmakoterapię chorób rzadkich). Wspólnym celem tych wszystkich działań jest wprowadzenie nowoczesnej klasyfikacji oraz rejestru chorób rzadkich (np. w oparciu o ICD-9, ICD-10 i bazę Orphanet), zwiększenie dostępu do badań przesiewowych, testów diagnostycznych i leków innowacyjnych, poprawa poziomu opieki zdrowotnej, a także promocja nauki, edukacja oraz wsparcie społeczne dla pacjentów i ich rodzin. Do dnia dzisiejszego wciąż brakuje jednak skutecznych rozwiązań organizacyjno-prawnych, a problem chorób rzadkich u dzieci nieustannie wymaga poprawy finansowania [2–8, 10–12].

## Podsumowanie

Farmakoterapia chorób rzadkich i ultraradkich u dzieci wymaga nowych regulacji prawnych.

Niezbędne jest: wprowadzenie systemu klasyfikacji oraz kodyfikacji chorób rzadkich i ultraradkich, zwiększenie dostępności badań przesiewowych, testów diagnostycznych i leków innowacyjnych, poprawa poziomu opieki zdrowotnej, promocja działalności naukowo-badawczej i edukacyjnej oraz wsparcie społeczne dla pacjentów i ich rodzin.

## Oświadczenia

### Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

### Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

## Piśmiennictwo

1. Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. Farmacja kliniczna. Redakcja wydania polskiego: Wiela-Hojeńska A, Grześkowiak E, Jaźwińska-Tarnawska E, Łapiński Ł, Skowron A. Medpharm Polska. Wrocław 2014;367–380.
2. Stella P, Gold-vod Simson G. Pharmaceutical pricing, cost containment and new treatments for rare diseases in children. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:152.
3. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. dotyczące sierocych produktów

- leczniczych, Dziennik Urzędowy WE L 18/1 z 22.01.2000, Dziennik Urzędowy UE, Polskie wydanie specjalne rozdz. 15 t. 5.
4. Konsultacje Publiczne. Rzadkie Choroby: wyzwania stojące przed Europą. Komisja Europejska, Dykrecja Generalna do spraw zdrowia i Ochrony Konsumentów.
  5. Raport Komitetu Ekspertów Unii Europejskiej ds. Chorób Rzadkich na temat aktualnego stanu działań w zakresie chorób rzadkich w Europie nr 2011 22 01.
  6. Graliński Jacek St. Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa. Seminarium edukacyjne. Warszawa 2013.
  7. Bochenek T. Leki sieroce stosowane w chorobach rzadkich – wyzwanie dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej. *Nowiny Lekarskie*. 2013;82(4):338–342.
  8. Kolasa K. Dostęp do leczenia chorób rzadkich w czasie kryzysu – gdzie szukać lekarstwa? *Nowiny Lekarskie*. 2013;82(5): 406–409.
  9. Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farmacja Polska*. 2009;65:15–18.
  10. Sprawozdanie Komisji dla Parlamentu Europejskiego, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów na temat: Rzadkie choroby: wyzwania stojące przed Europą [COM92008) 679] oraz zalecenia Rady z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie chorób rzadkich (2009/C 151/02). COM(2014) 548.
  11. Karpa W. Alternatywna metoda kalkulacji prognozy efektywności kosztowej w analizie farmakoekonomicznej na przykładzie grupy chorób niedokrwiennych serca. *Metody Ilościowe w Badaniach Ekonomicznych*. 2014;XV(4):17–25.
  12. Rollet P, Lemoine A, Dunoyer M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:109.
  13. Orphan Drug Act of 1983, [www.fda.gov.pl](http://www.fda.gov.pl) [dostęp dnia 17.08.2015].

---

Zaakceptowano do edycji: 2015-10-09  
Zaakceptowano do publikacji: 2015-11-10

**Adres do korespondencji:**

Mateusz Maciejczyk  
Studenckie Koło Naukowe „Farmacji Społecznej”  
przy Zakładzie Chemii Leków  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Euroregionalne Centrum Farmacji  
ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok  
tel.: +48 604 998 854  
e-mail: [mateusz.maciejczyk@umb.edu.pl](mailto:mateusz.maciejczyk@umb.edu.pl)