

Konstantīns Logviss

LATVIJĀ SASTOPAMO RETO SLIMĪBU
UN TO ĀRSTĒŠANAI IZMANTOJAMO
ORFĀNMEDIKAMENTU
FARMAKOEPIDEMIOLOĢISKI
EKONOMISKS PĒTĪJUMS

Promocijas darbs
farmācijas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – sociālā farmācija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. med. profesors **Dainis Krieviņš**
Dr. med. profesore **Santa Purviņa**

Rīga, 2018

ANOTĀCIJA

Retās jeb orfānās slimības ir dažādas izcelsmes dzīvību apdraudošas vai hroniski novājinājošas patoloģijas. Lielākā daļa no tām ir ģenētiskās slimības, bet pārējās grupas ir reti sastopami ļaundabīgo audzēju veidi, iedzimtas malformācijas, kā arī autoimūnās, toksiskās un infekciju slimības (Communication from the Commission, 2008). Klīnisko pētījumu veikšana mazās populācijās var būt ļoti grūts uzdevums, tāpēc klīnisko pierādījumu kvalitāte var atšķirties starp reto un biežāk sastopamo slimību terapijām. Tirgū pieejamo orfānzāļu, kā arī reto slimību pacientu skaits, kas lieto šos – parasti dārgos – produktus, pieaug, tāpēc palielinās arī orfānzāļu ietekme uz budžetu, kas, līdztekus orfānzāļu izmaksu efektivitātei, tiek bieži ņemts vērā zāļu kompensācijas lēmumos, tieši ietekmējot piekļuvi reto slimību terapijām. Ir pagājis vairāk nekā desmit gadu, kopš Latvija kļuva par ES dalībvalsti, kā rezultātā ES normatīvie akti, tostarp tie, kas ir saistīti ar retajām slimībām un orfānzālēm, attiecas arī uz Latvijas likumdošanas sistēmu. Retās slimības ir noteiktas par prioritāru jomu Eiropas Kopienas rīcībai sabiedrības veselības sistēmā, tomēr reto slimību pacientiem pieejamie veselības aprūpes pakalpojumi ievērojami atšķiras starp dažādām ES dalībvalstīm.

Darba mērķis bija noskaidrot situāciju reto slimību jomā Latvijā, izvērtēt orfānzāļu ietekmi uz valsts budžetu un salīdzināt iegūtos rezultātus ar datiem no citām Eiropas valstīm. Tika izmantoti šādi informācijas avoti: Nacionālais plāns reto slimību jomā, *EUCERD* ziņojumi, *Orphanet* dati, Latvijas un ES normatīvie akti, publiski pieejamie dati no valsts un ES iestādēm un reģistriem (ZVA, NVD, EMA, Eiropas Kopienas zāļu reģistrs reti sastopamu slimību ārstēšanai un ES klīnisko pētījumu reģistrs), kā arī tiešā komunikācija ar zāļu ražotājiem un vairumtirgotājiem. Orfānzāļu ietekme uz valsts budžetu tika analizēta no NVD pozīcijas un tika aprēķināta periodam no 2010. gada sākuma līdz 2014. gada beigām absolūtos skaitļos, kā arī relatīvi pret kopējo farmaceitisko tirgu un kopējo zāļu kompensācijas budžetu. Rezultātu salīdzināšanai ar citām Eiropas valstīm tika veikts literatūras pārskats.

Nacionālā plāna izstrāde un apstiprināšana ir nozīmīgs solis, lai uzlabotu situāciju reto slimību jomā Latvijā. Tomēr valstī vēl nav oficiāli atzīts reto slimību ekspertīzes centrs, kā arī nav vienota reto slimību pacientu reģistra. Jaundzimušo masveida skrīnings tiek veikts tikai divām slimībām: fenilketonūrijai un iedzimtai hipotireozei. ES klīnisko pētījumu reģistrā tika identificēts 51 Latvijā veikts intervencionāls klīniskais pētījums reto slimību jomā. Visi bija daudzcentru starptautiskie pētījumi, kuros kopumā 35 unikālas pētāmās zāles tika pētītas 29 dažādām slimībām. Vairākums klīnisko pētījumu bija III fāzes pētījumi, un onkoloģija bija lielākā terapeitiskā joma. Tika konstatēts, ka reto slimību klīniskie pētījumi atšķiras no klīniskajiem pētījumiem biežāk sastopamajām slimībām. Būtiskas atšķirības tika novērotas

pētījumu randomizācijā, maskēšanā, iesaistīto pacientu skaitā un aktīvās kontroles izmantošanā, bet pētījumu ilgumā ievērojamas atšķirības netika konstatētas.

Salīdzinājumā ar citām Eiropas valstīm Latvijā orfānzālēm ir ļoti maza ietekme uz valsts budžetu. Piecu gadu laikā tā nedaudz palielinājusies pacientu skaita un kompensējamo orfānzāļu skaita nelielā pieauguma dēļ. Orfānzāļu izmaksas bija robežās no *EUR* 2,065 līdz 3,065 miljoniem gadā, vidēji veidojot attiecīgi 0,84 % no kopējā farmaceitiskā tirgus un 2,14 % no kopējā zāļu kompensācijas budžeta. Kopējās izmaksas piecu gadu laikā bija *EUR* 12,467 miljoni. Pretaudzēju zāles veidoja vairāk nekā pusi no kopējām orfānzāļu izmaksām, nākamās bija zāles metabolo un endokrīno slimību ārstēšanai un zāles kardiopulmonālo slimību ārstēšanai. Gandrīz 90 % no kopējām orfānzāļu izmaksām bija saistītas ar trim indikācijām: *Ph+ CML*, *MPS II* un *PAH*. Lielākā daļa no ES apstiprinātajām zālēm reti sastopamo slimību ārstēšanai nav pieejamas Latvijā. Turklāt pacientiem bieži vien nav piekļuves iespējas valstī pieejamajām orfānzālēm, jo šo zāļu kompensācijas apjoms nav pietiekams.

SUMMARY

Pharmacoepidemiologic and Pharmacoeconomic Latvian Study of Rare Diseases and Orphan Drugs

Rare diseases, also called orphan diseases, are life-threatening or chronically debilitating conditions of different origin. Majority of them are genetic disorders, others being rare cancers, congenital malformations, autoimmune, toxic and infectious diseases. Conducting clinical studies in small populations may be very challenging; therefore quality of clinical evidence may differ between rare and non-rare disease therapies. Nevertheless, number of orphan medicinal products on the market and number of rare disease patients, taking these usually expensive products, are increasing. As a result, budget impact of orphan drugs is growing. This factor, along with the cost-effectiveness of orphan drugs, is often considered in the reimbursement decisions, directly affecting accessibility of rare disease therapies. More than ten years have passed since Latvia became a Member State of the EU. Consequently, European regulations, including those related to rare diseases and orphan drugs, have been applied to Latvian legislative system. Orphan diseases have been recognized as a priority area for the European Community action in the public health system, though there are significant differences in the national healthcare services for rare disease patients among the EU States.

The aim of the study was to determine situation in the field of rare diseases in Latvia, assess the impact of orphan drugs on the state budget and compare the findings with data from other European countries. The following sources of information were used: National plan for rare diseases, EUCERD reports, Orphanet data, Latvian and European regulations, publicly available data from the state and EU agencies and registers (SAM, NHS, EMA, Community register of designated orphan medicinal products and EU clinical trials register), as well as direct communication with drug manufacturers and wholesalers. Impact of orphan drugs on the state budget was estimated from the NHS perspective. It was calculated for the period of time from 2010 to 2014 in absolute values and relative to the total pharmaceutical market and total drug reimbursement budget. A literature review was performed for comparison with other European countries.

Development and approval of the national plan might be an important step towards improving situation in the field of rare diseases in Latvia. Still, there are no official designated centers of expertise as well as no specific register for rare diseases in place. Newborns are screened for only two disorders: phenylketonuria and congenital hypothyroidism. 51 interventional clinical trials in rare diseases conducted in Latvia (all of which were

multicenter and multinational trials) were identified through the EU clinical trials register. A total of 35 unique investigational medicinal products were studied in 29 different conditions. The majority of clinical trials were phase III trials, while oncology was the biggest therapeutic area. It has been found that clinical trials in rare diseases vary from those in non-rare conditions, with notable differences in trial randomization, blinding, enrollment and use of active comparators. However, no difference was found in trial duration and types of primary endpoints.

Budget impact of orphan drugs in Latvia is very small in comparison with other European countries. It increased slightly over a period of five years, due to the slight increase in the number of patients and the number of orphan drugs reimbursed. Orphan drug annual expenditure ranged between *EUR* 2.065 and 3.065 million, with total 5-year expenditure *EUR* 12.467 million. It constituted, on average, 0.84 % of total pharmaceutical market and 2.14 % of total drug reimbursement budget, respectively. Anticancer drugs represented more than a half of the total orphan drug expenditure, followed by drugs for metabolic and endocrine conditions and medicines for cardiopulmonary diseases. Three indications: Ph+ CML, MPS II, and PAH accounted for nearly 90 % of the total orphan drug expenditure. Majority of orphan drugs authorized in the EU are not available in Latvia, moreover those drugs that are available are often not accessible because they are insufficiently reimbursed.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS	11
Darba aktualitāte	11
Darba mērķis	14
Darba uzdevumi	14
Darba hipotēzes	14
Darba novitāte	14
Personīgais ieguldījums	15
Darba struktūra un apjoms	15
1. LITERATŪRAS APSKATS	16
1.1. Retās slimības – ES situācijas raksturojums	16
1.2. Klīniskie pētījumi mazās populācijās	17
1.3. Zāles reti sastopamo slimību ārstēšanai – ES regulējums	20
1.4. Orfānzāļu terapeitiskās jomas – ķirurģija kā netipisks piemērs	20
1.5. Orfānzāļu ietekme uz budžetu dažādās Eiropas valstīs	21
2. MATERIĀLS UN METODES	23
2.1. Situācijas novērtēšana reto slimību jomā Latvijā	23
2.2. Klīnisko pētījumu analīze reto slimību jomā	23
2.2.1. ES klīnisko pētījumu reģistrs	23
2.2.2. Meklēšanas stratēģija	23
2.2.3. Kontroles grupa	24
2.2.4. Primārie mērķparametri	24
2.2.5. Kontrole	24
2.2.6. Datu analīze	25
2.3. Orfānzāļu analīze	25
2.3.1. Orfānzāļu definēšana un identificēšana	25
2.3.2. Orfānzāļu pieejamības noteikšana Latvijas tirgū	25
2.3.3. Orfānzāļu piekļuves iespēju (kompensācijas mehānismu) izvērtēšana Latvijā	25
2.3.4. Ar ķirurģiju saistīto orfānzāļu definēšana un identificēšana	26
2.4. Orfānzāļu ietekme uz Latvijas budžetu – aprēķini un analīze	26
2.5. Salīdzināšanas stratēģija ar citām Eiropas valstīm	27
3. REZULTĀTI	29
3.1. Situācija reto slimību jomā Latvijā	29

3.1.1. Nacionālais plāns reto slimību jomā	29
3.1.2. Ekspertīzes centri	29
3.1.3. Pacientu reģistri.....	30
3.1.4. Diagnostika.....	33
3.1.5. Rehabilitācijas pakalpojumi	34
3.1.6. Pacientu organizācijas	35
3.1.7. Informācijas avoti par retajām slimībām.....	36
3.1.8. Zinātniski pētnieciskie projekti	36
3.2. Klīniskie pētījumi	37
3.2.1. Reto slimību klīniskie pētījumi	37
3.2.2. Reto slimību klīnisko pētījumu salīdzinājums ar klīniskajiem pētījumiem biežāk sastopamām slimībām	44
3.3. Orfānzāles	48
3.3.1. Orfānzāles Eiropā un Latvijā.....	48
3.3.2. Orfānzāļu pieejamība Latvijas tirgū	49
3.3.3. Piekļuves iespējas orfānzālēm (kompensācijas mehānismi) Latvijā.....	52
3.3.4. Orfānzāles ķirurģijā.....	54
3.4. Orfānzāļu ietekme uz Latvijas budžetu.....	58
3.5. Salīdzinājums ar citām Eiropas valstīm.....	66
4. DISKUSIJA	70
SECINĀJUMI	84
IETEIKUMI	86
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	89
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	94
PIELIKUMI.....	96

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AE	nevēlamās blakusparādības (abreviatūra no angļu valodas, <i>adverse events</i>)
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
BMC	Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
CF	cistiskā fibroze
CI	ticamības intervāls (abreviatūra no angļu valodas, <i>confidence interval</i>)
CLL	hroniska limfoleikoze (abreviatūra no angļu valodas, <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
COMP	Retu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu komiteja (abreviatūra no angļu valodas, <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
DFS	dzīvildze bez slimības pazīmēm (abreviatūra no angļu valodas, <i>disease-free survival</i>)
DFSP	paugurainā dermatofibrosarkoma (abreviatūra no angļu valodas, <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>)
EEZ	Eiropas Ekonomikas zona
EMA	Eiropas Zāļu aģentūra (abreviatūra no angļu valodas, <i>European Medicines Agency</i>)
ERT	enzīmu aizstājterapija (abreviatūra no angļu valodas, <i>enzyme replacement therapy</i>)
ES	Eiropas Savienība
EUCERD	ES Ekspertu komiteja reto slimību jomā (abreviatūra no angļu valodas, <i>European Union Committee of Experts on Rare Diseases</i>)
EudraCT	ES klīnisko pētījumu datubāze (abreviatūra no angļu valodas, <i>European clinical trials database</i>)
EUR	Eiro
EURORDIS	Eiropas Reto slimību asociācija (abreviatūra no angļu valodas, <i>European Organization for Rare Diseases</i>)
FDA	Pārtikas un zāļu pārvalde (abreviatūra no angļu valodas, <i>Food and Drug Administration</i>)
GBP	Lielbritānijas sterliņu mārciņa (abreviatūra no angļu valodas, <i>Great Britain Pound</i>)
GIST	gremošanas trakta stromas audzēji (abreviatūra no angļu valodas, <i>gastrointestinal stromal tumours</i>)
HES	hipereozinofīlijas sindroms
HSCT	asinsrades cilmes šūnu transplantācija (abreviatūra no angļu valodas, <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>)

HTA	veselības tehnoloģiju novērtējums (abreviatūra no angļu valodas, <i>health technology assessment</i>)
IKP	iekšzemes kopprodukts
IMP	pētāmās zāles (abreviatūra no angļu valodas, <i>investigational medicinal product</i>)
IMS	Starpkontinentālā medicīnas statistika (abreviatūra no angļu valodas, <i>Intercontinental Medical Statistics</i>)
INN	starptautiskais nepatentētais nosaukums (abreviatūra no angļu valodas, <i>international nonproprietary name</i>)
ISO	Starptautiskā Standartizācijas organizācija (abreviatūra no angļu valodas, <i>International Organization for Standardization</i>)
ITP	imūna (idiopātiska) trombocitopēniska purpura
LV	Latvija
LVL	Latvijas lats
MDR-TB	multirezistenta tuberkuloze (abreviatūra no angļu valodas, <i>multidrug-resistant tuberculosis</i>)
MDS/MPD	mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (abreviatūra no angļu valodas, <i>myelodysplastic/myeloproliferative diseases</i>)
MEN	multipla endokrīna neoplāzija
MPS	mukopolisaharidoze
NPL	nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis
NVD	Nacionālais veselības dienests
OR	izredžu attiecība (abreviatūra no angļu valodas, <i>odds ratio</i>)
OS	kopējā dzīvildze (abreviatūra no angļu valodas, <i>overall survival</i>)
PAH	pulmonālā arteriālā hipertensija
PFS	dzīvildze bez slimības progresēšanas (abreviatūra no angļu valodas, <i>progression-free survival</i>)
Ph+ ALL	Filadelfijas hromosomas pozitīva akūta limfoblastiska leikoze (abreviatūra no angļu valodas, <i>Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia</i>)
Ph+ CML	Filadelfijas hromosomas pozitīva hroniska mieloleikoze (abreviatūra no angļu valodas, <i>Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia</i>)
PK	farmakokinētika (abreviatūra no angļu valodas, <i>pharmacokinetics</i>)
PKU	fenilketonūrija (abreviatūra no angļu valodas, <i>phenylketonuria</i>)
pNET	aizkuņģa dziedzera neiroendokrīnie audzēji (abreviatūra no angļu valodas, <i>pancreatic neuroendocrine tumours</i>)
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

<i>QoL</i>	dzīves kvalitāte (abreviatūra no angļu valodas, <i>quality of life</i>)
RAĪ	reģistrācijas apliecības īpašnieks
RAKUS	Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
<i>RCC</i>	nieru šūnu karcinoma (abreviatūra no angļu valodas, <i>renal cell carcinoma</i>)
<i>RCT</i>	randomizēts kontrolēts pētījums (abreviatūra no angļu valodas, <i>randomized controlled trial</i>)
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
<i>SCC</i>	krēpu kultūras konversija (abreviatūra no angļu valodas, <i>sputum culture conversion</i>)
<i>SLL</i>	mazo limfocītu limfoma (abreviatūra no angļu valodas, <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
<i>SPC</i>	zāļu apraksts (abreviatūra no angļu valodas, <i>summary of product characteristics</i>)
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
T-ALL	T-šūnu akūta limfoblastiska leikoze
T-LBL	T-šūnu limfoblastiska limfoma
<i>TSC</i>	tuberozās sklerozes komplekss (abreviatūra no angļu valodas, <i>tuberous sclerosis complex</i>)
<i>USD</i>	ASV dolārs (abreviatūra no angļu valodas, <i>United States Dollar</i>)
VM	Veselības ministrija
ZVA	Zāļu valsts aģentūra

IEVADS

Darba aktualitāte

Saskaņā ar pašreizējiem zinātniskajiem datiem ir atklāti pieci līdz astoņi tūkstoši dažādu reto slimību, kas skar aptuveni 6–8 % Eiropas Savienības (ES) iedzīvotāju. Tas nozīmē, ka ar retajām slimībām kopumā slimo aptuveni 30 miljoni cilvēku ES. Ir pagājuši vairāk nekā desmit gadi, kopš Latvija kļuva par ES dalībvalsti, kā rezultātā ES normatīvie akti, tostarp tie, kas ir saistīti ar retajām slimībām un orfānzālēm, attiecas arī uz Latvijas likumdošanas sistēmu. Saskaņā ar ES regulējumu slimība ir uzskatāma par retu, ja tā skar ne vairāk kā piecus no 10 tūkstošiem cilvēku (Regulation (EC) No. 141/2000, 2000). Vairākums pacientu slimo ar tādām retām slimībām, kas skar vienu no simts tūkstošiem cilvēku vai pat mazāk (Council Recommendation, 2009). Šādu slimību diagnostika un ārstēšana var būt ļoti grūta salīdzinoši mazās pacientu populācijas dēļ. Sabiedrības informētība reto slimību jomā ir ierobežota. Reto slimību pacientiem pieejamie veselības aprūpes pakalpojumi ievērojami atšķiras starp dažādām ES dalībvalstīm, kā rezultātā piekļuves iespējas šo slimību diagnostikai un ārstēšanai ir nevienlīdzīgas. Ņemot vērā visu iepriekš minēto, Eiropas Padome ir ieteikusi dalībvalstīm izstrādāt un pieņemt nacionālos plānus reto slimību jomā līdz 2013. gada beigām (Council Recommendation, 2009).

Reto slimību ārstēšanai, diagnostikai vai profilaksei paredzēto medikamentu (orfānzāļu jeb bāreņu zāļu) izstrāde var būt ļoti sarežģīts process, ņemot vērā reto slimību raksturīgās īpatnības, piemēram, zemu klīnisko notikumu biežumu, nepietiekamu izpratni par slimības gaitu un iepriekšējo klīnisko pētījumu trūkumu (Kakkis et al., 2015). Lielākās grūtības reto slimību pētījumos ir saistītas ar pietiekama skaita pareizo pacientu iesaistīšanu (Buckley, 2008; Gagne et al., 2014; Griggs et al., 2009), tāpēc bieži vien ir nepieciešama daudzcentru starptautiskā sadarbība. Randomizēti kontrolētie pētījumi (*RCT*) ir pieejami aptuveni 60 % ES reģistrēto orfānzāļu (Joppi, Bertele and Garattini, 2009, 2013; Kanters et al., 2013; Picavet et al., 2013; Winstone et al., 2015). Lielākajai daļai no Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) apstiprinātajām orfānzālēm bija vidējas kvalitātes klīniskie pierādījumi (Onakpoya et al., 2015; Winstone et al., 2015). Vairums orfānzāļu tika pārbaudītas mazāk nekā divus gadus ilgušos pētījumos, kuros piedalījās mazāk nekā 200 pacientu (Joppi, Bertele and Garattini, 2013). Gandrīz pusē no pētījumiem tika izmantotas dažādas maskēšanas (Picavet et al., 2013), bet kontrolei tika izmantots placebo (Joppi, Bertele and Garattini, 2013). Orfānzāļu pētījumu ilgums bieži vien ir pārāk īss, ņemot vērā reto slimību dabisko gaitu (Dupont and Van Wilder, 2011; Joppi, Bertele and Garattini, 2009, 2013), kā arī trūkst devu noteikšanas pētījumu un

aktīvi kontrolētu pētījumu. Klīniskie pētījumi var nodrošināt reto slimību pacientu piekļuvi pētāmajām zālēm, bet šo pētījumu datu kvalitāte var ietekmēt kompensācijas lēmumus un turpmāku piekļuvi reto slimību terapijām (Winstone et al., 2015).

ES piedāvā zāļu ražotājiem dažādus stimulus, lai veicinātu zāļu izpēti un izstrādi, kas paredzētas reti sastopamo slimību ārstēšanai. Šīs zāles dēvē par orfānzālēm, jo farmācijas kompānijas normālos tirgus apstākļos nav ieinteresētas izstrādāt un palaist tirgū zāles, kuras paredzētas ļoti šauram pacientu lokam (Binns and Driscoll, 2000). ES piedāvātie stimuli ietver palīdzību zāļu izstrādē, samazinātas zāļu reģistrācijas maksas un tirgus konkurences aizsardzību pēc zāļu tirdzniecības atļaujas saņemšanas (10 gadu tirgus ekskluzivitāte) (Regulation (EC) No. 141/2000, 2000). Orfānzāļu statusa piešķiršana ES atšķiras no tirdzniecības atļaujas (reģistrācijas apliecības) izsniegšanas. Orfānzāļu statusa piešķiršanas pieteikums tiek izskatīts EMA Reto slimību ārstēšanai paredzēto zāļu komitejā (*COMP*). Komiteja sniedz atzinumu, kas tiek nosūtīts Eiropas Komisijai galīgā lēmuma pieņemšanai par orfānzāļu statusa piešķiršanu konkrētam medikamentam. Pēc tam zāļu ražotājs iesniedz EMA zāļu centralizētās reģistrācijas procedūras pieteikumu. Tad Eiropas Komisija izsniedz orfānzālēm vienu reģistrācijas apliecību, kas ir derīga visās ES valstīs. EMA atbalsta nenodrošinātajām medicīniskajām vajadzībām domāto zāļu (tostarp orfānzāļu) reģistrāciju, izmantojot zāļu reģistrāciju ar nosacījumiem (*conditional marketing authorization*) vai zāļu reģistrāciju izņēmuma apstākļos (*marketing authorization under exceptional circumstances*), kas pamatojas uz mazāk aptverošiem klīniskiem datiem nekā parasti. Kaut arī vairāki produkti ir saņēmuši orfānzāļu statusu, tikai neliela daļa no tiem tika reģistrēti lietošanai ES. Līdz 2014. gada beigām ES tika pieņemts vairāk nekā tūkstotis pozitīvu lēmumu par orfānzāļu statusa piešķiršanu, taču mazāk nekā 80 medikamenti ar aktīvu orfānzāļu statusu bija reģistrēti lietošanai ES (daži no tiem – viena un tā paša veselības stāvokļa ārstēšanai) (EMA, 2015; European Commission, 2015). Lielākā daļa no tiem ir indicēti onkoloģisko slimību ārstēšanai (Denis et al., 2010b; Iskrov and Stefanov, 2014; Meekings, Williams and Arrowsmith, 2012; Orofino et al., 2010), kam seko metabolās un endokrīnās slimības (tostarp lizosomālās uzkrāšanās slimības) un kardiovaskulārās slimības (it īpaši pulmonālā arteriālā hipertensija).

Lēmumi par orfānzāļu statusa piešķiršanu un tirdzniecības atļaujas izsniegšanu tiek pieņemti ES līmenī, savukārt lēmumi attiecībā uz orfānzāļu cenu noteikšanu un kompensāciju ir dalībvalstu kompetencē. Parasti orfānzāles ir uzskatāmas par pieejamām tirgū, ja tām ir izsniegta reģistrācijas apliecība un noteikta cena. Lai pacientiem būtu reālas piekļuves iespējas šīm zālēm, tām ir jābūt iekļautām zāļu kompensācijas sistēmā. Orfānzāļu cenas ietekmē tādi faktori kā zāļu izpēti un izstrādes izmaksas, tirgus ekskluzivitāte, alternatīvas terapijas trūkums, slimības smaguma pakāpe un mazs tirgus apjoms (Drummond et al., 2007). Slimībām

ar zemāku prevalenci parasti ir augstākas orfānzāļu cenas (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004; Orofino et al., 2010). Sevišķi dārgas ir zāles ultra-reto (*ultra-orphan*) slimību ārstēšanai (Onakpoya et al., 2015), kuru prevalence ir mazāka nekā 1 uz 50 000 cilvēku. Orfānzāļu cenas parasti ir augstākas nekā cenas tādiem medikamentiem, kuri ir indicēti retu slimību ārstēšanai, taču tiem nav piešķirts orfānzāļu statuss (Picavet et al., 2011). Standarta izmaksu efektivitātes kritēriji parasti nav piemērojami orfānzālēm (Denis et al., 2010a; Drummond et al., 2007), ņemot vērā to augstās cenas un bieži vien nelielos veselības uzlabojumus. Orfānzāļu ietekme uz budžetu pieaug, radot spiedienu uz lēmumu pieņēmējiem. Ņemot vērā pašreizējos fiskālos ierobežojumus un finansiālo nenoteiktību attiecībā uz orfānzālēm, palielinās veselības aprūpes iestāžu bažas par orfānzāļu izmaksu pieaugumu un to ietekmi uz ierobežoto budžetu. No vienas puses, kāda konkrēta orfānmedikamenta ietekme uz budžetu parasti ir maza (Hutchings et al., 2014; Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014) nelielā pacientu skaita dēļ. Vairumam orfānzāļu ir relatīvi zemi pārdošanas rādītāji (Hutchings et al., 2014), izņemot dažus medikamentus ar augstām izmaksām, tomēr kopējā orfānzāļu ietekme uz budžetu varētu būt ievērojama (Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014; Schey, Milanova and Hutchings, 2011).

Orfānzāļu pieejamība, piekļuves iespējas, kā arī cenu veidošanas un kompensācijas politika dažādās Eiropas valstīs ir atšķirīga (Denis et al., 2010a; Iskrov, Miteva-Katrandzhieva and Stefanov, 2012; Pavlović et al., 2012). Dažas valstis zāļu kompensācijas lēmumos izvērtē orfānzāļu ietekmi uz budžetu un izmaksu efektivitāti. Piemēram, abi rādītāji tiek ņemti vērā Francijā, Itālijā, Nīderlandē, Lielbritānijā un Serbijā. Turpretī Beļģijā un Bulgārijā netiek izvērtēta orfānzāļu izmaksu efektivitāte, bet Zviedrijā nav nepieciešama analīze, kas izvērtē ietekmi uz budžetu. Zemajam iekšzemes kopprodukta (IKP) līmenim un veselības tehnoloģiju novērtējuma (*health technology assessment – HTA*) organizāciju esamībai valstī ir negatīva ietekme uz orfānzāļu tirgus apgrozījumu (Picavet et al., 2012). Līdz šim veiktās analīzes, lai izvērtētu ietekmi uz budžetu, bija pārsvarā vērstas uz vecajām ES valstīm ar augstu IKP (uz tirgiem ar lielu zāļu apgrozījumu) vai Eiropu kopumā (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004; Denis et al., 2009, 2010b; Hutchings et al., 2014; Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014; Orofino et al., 2010; Schey, Milanova and Hutchings, 2011; Schlander, Adarkwah and Gandjour, 2015). Turpretī Latvijas pētījums varētu sniegt ieskatu par situāciju mazā Austrumeiropas valstī ar zemu IKP.

Darba mērķis

Darba mērķis bija noskaidrot situāciju reto slimību jomā Latvijā, izvērtēt orfānzāļu ietekmi uz valsts budžetu un salīdzināt iegūtos rezultātus ar datiem no citām Eiropas valstīm.

Darba uzdevumi

- 1) Izvērtēt valsts politiku reto slimību jomā, reto slimību diagnostikas un ārstēšanas iespējas, kā arī ar reto slimību pacientu reģistriem un pacientu organizācijām saistītās aktivitātes Latvijā.
- 2) Izvērtēt Latvijā veiktos klīniskos pētījumus reto slimību jomā un salīdzināt tos ar klīniskajiem pētījumiem biežāk sastopamām slimībām.
- 3) Izvērtēt orfānzāles, kas ir saistītas ar ķirurģiju kā specifisku terapeitisko jomu.
- 4) Izvērtēt ES reģistrēto orfānzāļu pieejamību un piekļuves iespējas orfānzālēm Latvijā.
- 5) Izvērtēt orfānzāļu ietekmi uz Latvijas budžetu un salīdzināt iegūtos rezultātus ar datiem no citām Eiropas valstīm.

Darba hipotēzes

- 1) Latvijas veselības aprūpes sistēmā reto slimību atzīšanas, uzskaites, profilakses, diagnostikas, ārstēšanas, rehabilitācijas un izpētes apjoms nav pietiekams.
- 2) Orfānzāļu pieejamība un pacientu piekļuves iespējas šiem medikamentiem Latvijā ir ierobežotas.
- 3) Latvijā orfānzālēm ir maza ietekme uz valsts budžetu salīdzinājumā ar citām Eiropas valstīm.

Darba novitāte

Retās slimības ir noteiktas par prioritāru jomu Eiropas Kopienas rīcībai sabiedrības veselības sistēmā, bet reto slimību pacientiem pieejamie veselības aprūpes pakalpojumi ievērojami atšķiras starp dažādām ES dalībvalstīm. Līdz šim veiktie pētījumi reto slimību un orfānzāļu jomā bija pārsvarā vērsti uz vecajām ES valstīm vai Eiropu kopumā. Austrumeiropas valstīs, tostarp Baltijas valstīs, trūkst šādu pētījumu. Pašreizējā pētījumā pirmo reizi tiek sniegts visaptverošs ieskats par situāciju reto slimību jomā Latvijā, kā arī tiek izvērtēta orfānzāļu ietekme uz valsts budžetu, un iegūtie rezultāti tiek salīdzināti ar datiem no citām Eiropas valstīm.

Personīgais ieguldījums

Darba autors zinātnisko vadītāju uzraudzībā izstrādājis pētījuma metodoloģiju, veicis literatūras pārskatu, apkopojis un analizējis datus, interpretējis rezultātus un uzrakstījis promocijas darbu, kā arī piedalījies Latvijas Republikas Veselības ministrijas darba grupas “Rīcības plāna izstrādāšana reto slimību pacientu veselības aprūpes organizēšanai” sēdēs.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Tam ir kopsavilkumi latviešu un angļu valodā. Darbam ir tematiski vienotas zinātnisko publikāciju kopas struktūra, kas ietver šādas publikācijas:

- 1) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2014. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet J Rare Dis.* 9:147, kas daļēji ietver publikāciju: Logviss, K., Krieviņš, D. un Purviņa, S. 2011. Retās slimības un orfānzāles Latvijā. *RSU Zinātniskie raksti.* 1, 313–317;
- 2) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2016. Impact of orphan drugs on Latvian budget. *Orphanet J Rare Dis.* 11:59, kas daļēji ietver publikāciju starptautiskās zinātniskās konferences *4th International Interdisciplinary Scientific Conference Society, Health, Welfare* recenzēto referātu pilna teksta izdevumā (*Proceedings*): Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2014. Trends in individual reimbursement of orphan drugs in Latvia in 2008–2011. *SHS Web of Conferences.* 10:00021;
- 3) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2018. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One.* 13(4):e0194494;
- 4) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2013. Orphan Drugs in Surgery. *Acta Chirurgica Latviensis.* 13(1), 57–62.

Promocijas darbs sastāv no šādām daļām: ievads, literatūras apskats, materiāls un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, ieteikumi, izmantotās literatūras saraksts un pielikumi. Darba apjoms – 105 lapaspuses, t. sk. 13 tabulas, 12 attēli un 3 pielikumi. Izmantotās literatūras sarakstā minēti 92 avoti (kopsavilkumā – 85 avoti).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Retās slimības – ES situācijas raksturojums

Lai gan reto slimību izplatība šķiet niecīga (1 uz 2 tūkstošiem cilvēku), ES ar katru šādu slimību varētu slimot aptuveni 246 tūkstoši cilvēku, bet vairākums pacientu cieš no ultra-retajām (*ultra-orphan*) slimībām, kuru prevalence ir mazāka nekā viens uz 50 tūkstošiem cilvēku (Council Recommendation, 2009). No tūkstošiem zināmo reto slimību, kuras iespējams klīniski konstatēt, patlaban Starptautiskajā slimību klasifikatorā (SSK-10) kodēta ir tikai neliela daļa (ap 250). 80 % reto slimību ir noteiktas ģenētiskas izcelsmes (Schieppati et al., 2008), tās skar aptuveni 3–4 % jaundzimušo.

Reto slimību jomā ir ierobežota sabiedrības informētība, trūkst speciālu zināšanu un specifisku veselības aprūpes politikas nostādņu, kā arī nereti ir novēloti noteikta diagnoze un grūti pieejama ārstēšana. Lai gan retās slimības ievērojami palielina saslimstības un mirstības rādītājus, veselības aprūpes informācijas sistēmās tās ne vienmēr var pamanīt, jo nav atbilstošu kodēšanas un klasifikācijas sistēmu. Trūkstot oficiālai identifikācijai veselības aizsardzības sistēmā, tiek radīti medicīniski un finansiāli šķēršļi neatzītu slimību ārstēšanai, kam attiecīgi nav piešķirti līdzekļi un resursi. Diagnozes kļūdas un diagnozes nenoteikšana ir galvenie šķēršļi, kas traucē uzlabot dzīves kvalitāti tūkstošiem reto slimību pacientu. Reto slimību pacientiem pieejamie veselības aprūpes pakalpojumi ievērojami atšķiras starp dažādām ES dalībvalstīm, kā rezultātā piekļuves iespējas šo slimību diagnostikai un ārstēšanai (ieskaitot orfānzāles) ir nevienlīdzīgas. Eiropas Kopienas aktivitātes ir vērsta uz to, lai pēc iespējas mazinātu saslimstību ar retajām slimībām un novērstu priekšlaicīgu mirstību, kā arī lai uzlabotu slimnieku dzīves kvalitāti un sociāli ekonomisko potenciālu (Hughes, 2006). Reto slimību jomā ir īpaši liela nozīme ES kopīgas rīcības (*joint action*) pievienotajai vērtībai (Communication from the Commission, 2008). ES sadarbības ceļā var panākt, ka efektīvi tiek apvienotas trūcīgās zināšanas un kombinēti resursi, lai visās Eiropas valstīs varētu veiksmīgi ārstēt retās slimības. Centralizēta rīcība ES līmenī ļauj aptvert vairāk reto slimību pacientu, radīt iespējas plašākam orfānzāļu tirgum, zinātniski novērtēt orfānzāļu pievienoto terapeitisko vērtību un veicināt reģionālo speciālo zināšanu (ekspertīzes) centru piedalīšanos Eiropas references tīklos (Heemstra et al., 2008). Eiropas references tīkliem reto slimību jomā ir sevišķi liela Kopienas pievienotā vērtība, jo minētās slimības ir tik retas, ka atsevišķās valstīs pacientu skaits ir ļoti mazs, kā arī trūkst speciālu zināšanu. References tīkli varētu būt arī pētniecības un zināšanu centri, kas sniedz pakalpojumus arī citu dalībvalstu pacientiem, iespēju robežās nodrošinot zināšanu nodošanu, nevis pašu pacientu ceļošanu. Eiropas Kopienas rīcības vispārējais mērķis

attiecībā uz retajām slimībām ir atbalstīt dalībvalstis, nodrošinot efektīvu un iedarbīgu reto slimību atzīšanu, profilaksi, diagnostiku, ārstēšanu, izpēti un pacientu aprūpi (Council Recommendation, 2009). Ir pagājis vairāk nekā desmit gadu, kopš Latvija kļuva par ES dalībvalsti, kā rezultātā ES normatīvie akti, tostarp tie, kas ir saistīti ar retajām slimībām un orfānzālēm, attiecas arī uz Latvijas likumdošanas sistēmu. Ir svarīgi apzināt un izvērtēt esošo situāciju reto slimību jomā katrā atsevišķā ES valstī, tostarp arī Latvijā, un integrēt rezultātus ES līmenī, lai varētu centralizēti koordinēt pasākumus situācijas uzlabošanai.

1.2. Klīniskie pētījumi mazās populācijās

Zāļu reģistrācijas process parasti balstās uz III fāzes dubultmaskētiem, randomizētiem, kontrolētiem pētījumiem (*RCT*), kas tiek plaši uzskatīti par zelta standartu, bet izmantot III fāzes pētījuma dizainu reto slimību ārstēšanai paredzēto zāļu izvērtēšanā var būt īpaši grūti. Piemēram, 45 % Amerikas Savienoto Valstu (ASV) Pārtikas un zāļu pārvaldes (*FDA*) onkoloģiskām indikācijām apstiprināto orfānzāļu efektivitātes pierādīšanai tika izmantoti III fāzes klīniskie pētījumi, salīdzinot ar 73 % zāļu biežāk sastopamu onkoloģisko slimību ārstēšanai (Richey et al., 2009). Dažām orfānzālēm *FDA* un *EMA* izsniedza reģistrācijas apliecības arī bez randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem pivotāliem pētījumiem (Mitsumoto et al., 2009), balstoties uz nekontrolētiem II fāzes pētījumiem, retrospektīviem pētījumiem vai literatūras analīzes (Joppi, Bertele and Garattini, 2009).

Lielākajai daļai no *EMA* apstiprinātajām orfānzālēm bija vidējas kvalitātes klīniskie pierādījumi (Onakpoya et al., 2015; Winstone et al., 2015). Vairums orfānzāļu tika pārbaudītas mazāk nekā divus gadus ilgušos pētījumos, kuros piedalījās mazāk nekā 200 pacientu (Joppi, Bertele and Garattini, 2013). Gandrīz pusē no pētījumiem tika izmantotas dažādas maskēšanas (Picavet et al., 2013), bet kontrolei tika izmantots placebo (Joppi, Bertele and Garattini, 2013). *RCT* ir pieejami aptuveni 60 % ES reģistrēto orfānzāļu (Joppi, Bertele and Garattini, 2009, 2013; Kanters et al., 2013; Picavet et al., 2013; Winstone et al., 2015). Orfānzāļu pētījumu ilgums bieži vien ir pārāk īss, ņemot vērā reto slimību dabisko gaitu (Dupont and Van Wilder, 2011; Joppi, Bertele and Garattini, 2009, 2013), kā arī to, ka trūkst devu noteikšanas pētījumu un aktīvi kontrolēto pētījumu.

ClinicalTrials.gov analīzē reto slimību intervencionāli klīniskie pētījumi tika salīdzināti ar klīniskajiem pētījumiem biežāk sastopamām slimībām (Bell and Tudur Smith, 2014). Pētījumi savā starpā atšķīrās pēc visiem izvērtētajiem kritērijiem. Reto slimību klīniskie pētījumi biežāk bija agrīnas fāzes, atklāti, nerandomizēti un nekontrolēti pētījumi, kā arī notika ilgāk un iesaistīja mazāk pacientu. Retajām slimībām bija lielāks daudzcentru starptautisko

pētījumu īpatsvars, kā arī pētījumos biežāk tika iekļauti pediatriiskie pacienti, un šie pētījumi tika samērā agri pārtraukti. Retās slimības ir heterogēnas, tās atšķiras pēc incidences (no zemas līdz relatīvi augstai), dzīvildzes (īsāka vai garāka) un ārstēšanas atbildes reakcijas (mazāka vai lielāka) (Buckley, 2008), tādēļ klīnisko pētījumu dizains var atšķirties starp dažādām retajām slimībām. Piemēram, *EMA* reģistrēto orfānzāļu pivotālos pētījumos tika iesaistītas populācijas no septiņiem līdz vairākiem simtiem pacientu (Buckley, 2008; Kanters et al., 2013; Picavet et al., 2013). Onkoloģisko orfānzāļu reģistrācija bija galvenokārt balstīta uz lieliem pētījumiem relatīvi biežām slimībām, turpretī lielākajai daļai ģenētisko slimību tā bija balstīta uz daudz mazākiem pētījumiem (Buckley, 2008).

Onkoloģija ir galvenā orfānzāļu terapeitiskā joma (Logviss, Krievins and Purvina, 2016; Meekings, Williams and Arrowsmith, 2012). Onkoloģisko reto slimību prevalence bieži vien ir augstāka nekā daudzām neonkoloģiskām retajām slimībām (Winstone et al., 2015). Tas padara onkoloģiju par specifisku reto slimību grupu, kas piesaista īpašu interesi. Tomēr *FDA* apstiprināto pretaudzēju orfānzāļu pivotālie pētījumi iesaistīja mazāk pacientu, kā arī tie retāk bija randomizēti un dubultmaskēti, turklāt tajos biežāk tika izmantoti surogātie primārie mērķparametri un biežāk tika novērotas nopietnas blakusparādības, salīdzinot ar bieži sastopamu vēža veidu ārstēšanai paredzēto zāļu pivotālajiem pētījumiem (Kesselheim, Myers and Avorn, 2011). Līdzīgi arī *EMA* reģistrēto onkoloģisko orfānzāļu pivotāliem klīniskajiem pētījumiem bieži vien bija neliels pacientu skaits, nepietiekams ilgums, kā arī randomizācijas un maskēšanas trūkums (Winstone et al., 2015), lai gan *RCT* dati tika sniegti 57 % pētījumu. Citā analīzē, kas koncentrēta uz *FDA* apstiprinātajām neonkoloģiskām zālēm, tika konstatēts, ka orfānzālēm bija mazāk pivotālo klīnisko pētījumu un mazāk pētījumu dalībnieku, taču zāļu izstrādes laiks, kā arī pētījumu randomizācijas, maskēšanas, placebo un klīniski nozīmīgu mērķparametru izmantošanas biežums bija līdzīgs starp orfānzālēm un zālēm biežāk sastopamu slimību ārstēšanai (Orfali et al., 2012). Tikmēr visām zālēm, kas tika reģistrētas *FDA* biežāk sastopamām neiroloģiskām slimībām, bija pieejami vismaz divi dubultmaskēti *RCT*, salīdzinot ar 32 % no neiroloģiskajām indikācijām paredzētajām orfānzālēm (Mitsumoto et al., 2009). Lai gan 74 % orfānzāļu bija vismaz viens šāds pētījums. Orfānzālēm bija mazāk pivotālo klīnisko pētījumu (rēķinot uz vienu medikamentu) un šie pētījumi bija mazāki.

FDA apstiprināja zāles lizosomālās uzkrāšanās slimību ārstēšanai (lielākoties enzīmu aizstājterapijas līdzekļus), balstoties galvenokārt uz maziem klīniskajiem pētījumiem, kuros tika izmantoti surogātie vai biomarķieru mērķparametri (piemēram, Gošē slimībai, Fābri slimībai un cistinozei) (Mechler et al., 2015). Piemērotākā primārā mērķparametra un mērķa populācijas identificēšana pivotālos klīniskajos pētījumos ir ļoti svarīga veiksmīgai orfānzāļu reģistrācijai (Heemstra et al., 2011). Ideālā gadījumā, ja pastāv piemērots klīniski nozīmīgs

mērķparametrs, tam jādod priekšroka (EMA, 2006; Kakkis et al., 2015), bet, ja ir izvēlēts klīniski nozīmīgs primārais mērķparametrs (piemēram, kopējā dzīvildze), tad mazs izlases apjoms vai ierobežots pētījuma ilgums var būt nepietiekams, lai pierādītu statistisko nozīmīgumu (Heemstra et al., 2011; Picavet et al., 2013). Kad klīniski nozīmīgu mērķparametru izmantošana nav iespējama vai ir nepraktiska, tad var apsvērt surogāto mērķparametru izmantošanu, bet tai jābūt pilnīgi pamatotai (EMA, 2006; Kakkis et al., 2015). Vairākas zāles reto slimību ārstēšanai tika apstiprinātas, izmantojot surogātos mērķparametrus, kas kopumā tiek bieži izmantoti orfānzāļu klīniskajos pētījumos, atšķirībā no klīniski nozīmīgiem mērķparametriem un ar dzīves kvalitāti (*QoL*) saistītajiem mērķparametriem. Piemēram, ES mazāk nekā 30 % no orfānzāļu pivotāliem pētījumiem tika iekļauts ar *QoL* saistīts mērķparametrs un mazāk nekā 20 % no pētījumiem tika izmantots vismaz viens klīniski nozīmīgs primārais mērķparametrs (Picavet et al., 2013). Jo īpaši dažām ultra-retajām slimībām surogātie mērķparametri ir zāļu izstrādes procesa nepieciešama sastāvdaļa (Miyamoto and Kakkis, 2011).

Orfānzāļu statuss un paātrinātās reģistrācijas procedūra tika identificēti kā potenciālie faktori pretvēža zāļu reģistrācijai, pamatojoties uz surogātiem mērķparametriem (Maeda and Kurokawa, 2015). Lai uzlabotu dzīvībai bīstamu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu pieejamību un veicinātu šo zāļu izstrādi, ASV *FDA* tika pieņemts paātrinātās reģistrācijas regulējums, kas ļauj zāļu reģistrācijai izmantot tādus surogātos mērķparametrus, kas pamatoti varētu prognozēt klīnisko ieguvumu (Kakkis et al., 2015; Miyamoto and Kakkis, 2011). Paātrināti reģistrēto zāļu klīniskais ieguvums ir jāapstiprina pēcreģistrācijas pētījumos. Izmantojot paātrinātās reģistrācijas procedūru, kas balstās uz surogātiem, nevis klīniskiem mērķparametriem, ultra-reto slimību ārstēšanai paredzēto zāļu izstrādes izmaksas varētu samazināt par 60 %, kā arī varētu trīskāršot par to pašu ieguldījumu izstrādāto zāļu skaitu (Miyamoto and Kakkis, 2011). Arī *EMA* atbalsta nenodrošinātajām medicīniskajām vajadzībām domāto zāļu (tostarp orfānzāļu) reģistrāciju, izmantojot zāļu reģistrācijas procedūru ar nosacījumiem (*conditional marketing authorization*), kas pamatojas uz mazāk aptverošiem datiem nekā parasti (Commission regulation (EC) No 507/2006, 2006). Zālēm var tikt izsniegtas arī reģistrācijas apliecības izņēmuma apstākļos (*marketing authorization under exceptional circumstances*), ja zāļu ražotājs nevar sniegt visaptverošus klīniskos datus parastos zāļu lietošanas apstākļos sakarā ar to, ka slimība ir reti sastopama, vai arī pilnīgas informācijas iegūšana nav iespējama vai ir neētiska. *EMA* ir arī pieņēmusi vadlīnijas par klīniskajiem pētījumiem mazās populācijās (EMA, 2006).

Ierobežotie dati no orfānzāļu pivotāliem pētījumiem un augstās zāļu cenas var radīt šķēršļus orfānzāļu kompensācijai un ierobežot pacientu piekļuvi šiem medikamentiem

(Logviss, Krievins and Purvina, 2014, 2016; Winstone et al., 2015). Lai gan Beļģijā orfānzāles tiek biežāk kompensētas nekā zāles bieži sastopamu slimību ārstēšanai, neskatoties uz zemāku klīnisko pierādījumu kvalitāti (Dupont and Van Wilder, 2011). Tikmēr klīniskie pētījumi var nodrošināt reto slimību pacientu piekļuvi pētāmajām zālēm, bet šo pētījumu datu kvalitāte var ietekmēt kompensācijas lēmumus un turpmāku piekļuvi reto slimību terapijām.

1.3. Zāles reti sastopamo slimību ārstēšanai – ES regulējums

Reto slimību pacienti būtu jānodrošina ar tādu pašu ārstēšanas kvalitāti kā pārējie pacienti, tāpēc farmācijas kompānijām ir jāveicina attiecīgo medikamentu izpēti, izstrādi un laišana tirgū (Drummond et al., 2007; Stolk, Willemsen, and Leufkens, 2006). Stimuli orfānzāļu izstrādei ir pieejami ASV kopš 1983. gada un Japānā – kopš 1993. gada. Eiropas regula par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai tika pieņemta 2000. gadā (Regulation (EC) No. 141/2000, 2000). ES zālēm piešķir orfānzāļu statusu, ja tās ir paredzētas reti sastopamu slimību ārstēšanai, vai arī tās ir paredzētas tādām dzīvību apdraudošām vai nopietni novājinātām saslimšanām, ka bez stimuliem ir maz ticams, ka zāļu tirdzniecība spēs radīt pietiekamu ienākumu, lai attaisnotu nepieciešamās investīcijas; un attiecībā uz minēto saslimšanu nepastāv apmierinošas diagnostikas, profilakses un ārstēšanas metodes, vai, ja tādas metodes pastāv, zāles var sniegt ievērojamu labumu pacientiem, kurus skārusi šīs saslimšanas.

Parasti zālēm ir jābūt reģistrētām lietošanai ES, pirms uzsākt to izplatīšanu, bet reto slimību pacientiem pastāv iespēja saņemt ārstēšanu ar vēl neregistrētām zālēm īpašās programmas ietvaros, ko sauc par zāļu lietošanu līdzjūtības dēļ (*compassionate use*). Šī programma ir paredzēta slimībām, kuras nevar apmierinoši ārstēt ar reģistrētajām zālēm.

1.4. Orfānzāļu terapeitiskās jomas – ķirurģija kā netipisks piemērs

Vairums reto slimību ir ģenētiskās slimības, bet pārējās grupas ir reti sastopami ļaundabīgo audzēju veidi, autoimūnās slimības, iedzimtas malformācijas, toksiskās un infekciju slimības (Communication from the Commission, 2008). Tikmēr lielākā daļa no orfānzālēm ir paredzētas onkoloģisko slimību ārstēšanai (Denis et al., 2010b; Iskrov and Stefanov, 2014; Meekings, Williams and Arrowsmith, 2012; Orofino et al., 2010), kam seko metabolās un endokrīnās slimības un kardiovaskulārās slimības. Taču retās slimības var arī būt saistītas ar ķirurģiskām procedūrām, piemēram, akūts sensorineirāls dzirdes zudums pēc ķirurģiski izraisītas akustiskās traumas, rētaudu veidošanās pēc glaukomas filtrēšanas operācijas un īsās zarnas sindroms pēc zarnu operācijas. Samērā bieži šīs slimības ir saistītas ar transplantāciju,

piemēram, išēmisks reperfūzijas bojājums saistībā ar orgānu transplantāciju un atkārtota C hepatīta izraisītā aknu slimība aknu transplantāta recipientiem (European Commission, 2015).

1.5. Orfānzāļu ietekme uz budžetu dažādās Eiropas valstīs

Orfānzāļu ietekme uz budžetu pieaug, radot spiedienu uz lēmumu pieņemējiem. Ņemot vērā pašreizējos fiskālos ierobežojumus un finansiālo nenoteiktību attiecībā uz orfānzālēm, palielinās veselības aprūpes iestāžu bažas par orfānzāļu izmaksu pieaugumu un to ietekmi uz ierobežoto budžetu. No vienas puses, kāda konkrēta orfānmedikamenta ietekme uz budžetu parasti ir niecīga (Hutchings et al., 2014; Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014) nelielā pacientu skaita dēļ. Vairumam orfānzāļu ir relatīvi zemi pārdošanas rādītāji (Hutchings et al., 2014), izņemot dažus medikamentus ar augstām izmaksām, tomēr kopējā orfānzāļu ietekme uz budžetu varētu būt ievērojama (Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014; Schey, Milanova and Hutchings, 2011). Palielinoties bažām par orfānzāļu izmaksām, Eiropas valstīs pieaug pētījumu skaits šajā jomā. Viens no pirmajiem pētījumiem Eiropā parādīja, ka 2004. gadā orfānzāles veidoja attiecīgi 0,7 % un 1 % no kopējā zāļu budžeta Francijā un Nīderlandē (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004). Pētījumā tika arī prognozēts, ka līdz 2010. gadam šis rādītājs pieaugs līdz 6–8 %. Tikmēr 2007. gadā orfānzāļu vidējā ietekme uz budžetu piecās Eiropas valstīs ar lielāko zāļu apgrozījumu bija 1,7 % no kopējā farmaceutiskā tirgus (Orofino et al., 2010). Vēl kādā aprēķinā prognozēts, ka orfānzāļu tirgus daļa palielināsies no 3,3 % no kopējā Eiropas farmaceutiskā tirgus 2010. gadā līdz 4,6 % maksimumam 2016. gadā (Schey, Milanova and Hutchings, 2011). Ultra-reto (*ultra-orphan*) neonkoloģisko slimību ārstēšanai domāto orfānzāļu kopējā ietekme uz budžetu Eiropā 10 gadu laikā (2012.–2021.) varētu sastādīt EUR 20 625 miljonus (Schlander, Adarkwah and Gandjour, 2015). Savukārt Beļģijā orfānzāles veidoja 1,9 % (EUR 66 miljonus) no kopējām zāļu izmaksām 2008. gadā (Denis et al., 2009, 2010b), un tika lēsts, ka 2013. gadā šis skaitlis pieaugs līdz aptuveni 4 % (EUR 162 miljoniem). Nīderlandē orfānzāļu tirgus daļa septiņu gadu laikā gandrīz četrkāršojusies – no 1,1 % no kopējā zāļu apgrozījuma 2006. gadā līdz 4,2 % 2012. gadā (no EUR 61,2 līdz 260,4 miljoniem) (Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014). 2012. gadā orfānzāļu ietekme uz budžetu bija 2,5 % no kopējā farmaceutiskā tirgus Zviedrijā un 3,1 % Francijā (Hutchings et al., 2014). Tika arī prognozēts, ka līdz 2020. gadam tā pieaugs līdz 4,1 % Zviedrijā un 4,9 % Francijā. Tikmēr Bulgārijā reto slimību ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu izmaksas veidoja aptuveni 8 % no kopējām valsts veselības apdrošināšanas fonda zāļu izmaksām laika posmā no 2012. gada līdz 2014. gadam (aptuveni EUR 32 miljoni 2013. gadā) (Iskrov and Stefanov, 2014). Jāatzīmē

arī, ka Bulgārija bija pirmā Austrumeiropas valsts, kas pieņēma nacionālo plānu reto slimību jomā un izveidoja reto slimību pacientu reģistru.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Situācijas novērtēšana reto slimību jomā Latvijā

Situācijas novērtēšanai reto slimību jomā Latvijā tika izmantoti šādi informācijas avoti: nacionālais plāns reto slimību jomā, ES Ekspertu komitejas reto slimību jomā (*EUCERD*) 2012., 2013. un 2014. gadu ziņojumi, Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) statistika, Latvijas *Orphanet* dati, kā arī Latvijas Republikas likumi un Ministru kabineta noteikumi.

2.2. Klīnisko pētījumu analīze reto slimību jomā

2.2.1. ES klīnisko pētījumu reģistrs

ES klīnisko pētījumu reģistrs (*clinicaltrialsregister.eu*) tika izmantots, lai identificētu klīniskos pētījumus reto slimību jomā, kā arī lai izveidotu biežāk sastopamu slimību klīnisko pētījumu kontroles grupu turpmākai pētījumu salīdzināšanai. Reģistrs satur informāciju par medikamentu intervencionāliem klīniskajiem pētījumiem, kas veikti ES vai Eiropas Ekonomikas zonā (EEZ), sākot ar 2004. gada 1. maiju. Pašreizējais pētījums tika veikts 2016. gada maijā, aptverot 12 gadu periodu. ES klīnisko pētījumu reģistrs sniedz sabiedrībai informāciju no ES klīnisko pētījumu datubāzes (*EudraCT*). *EudraCT* datubāzi uztur EMA, bet dalībvalstu kompetentās iestādes to izmanto, lai ievadītu klīnisko pētījumu sponsoru sniegto informāciju, kā arī lai veiktu klīnisko pētījumu uzraudzību.

2.2.2. Meklēšanas stratēģija

Paplašinātās meklēšanas rīki (*advanced search tools*) tika izmantoti, lai meklētu Latvijā veiktos klīniskos pētījumus reto slimību jomā: “valsts – Latvija (*country – Latvia*)”, “reta slimība (*rare disease*)” un “pētāmās zāles ar orfānzāļu statusu pētāmajā indikācijā (*investigational medicinal product (IMP) with orphan designation in the indication*)”. Kopumā tika identificēts 51 klīniskais pētījums ar unikālu *EudraCT* numuru, kas identificē konkrētu pētījumu visā tā norises laikā (1. pielikums). Detalizēta, ar pētījuma protokolu saistīta informācija tika iegūta, izmantojot Starptautiskās Standartizācijas organizācijas (ISO) Latvijas valsts kodu (LV). Dati par dažiem klīniskajiem pētījumiem bija nepilnīgi vai pretrunīgi. Lai iegūtu trūkstozo informāciju par šādiem pētījumiem, tika izmantoti citu EEZ valstu sniegtie dati (izmantojot *clinicaltrialsregister.eu*) un/vai *ClinicalTrials.gov* (klīnisko pētījumu datubāze, kuru uztur ASV Nacionālā veselības institūta Nacionālā medicīnas bibliotēka – *US National*

Library of Medicine at the National Institutes of Health). Tika analizēti šādi klīnisko pētījumu elementi: primārie mērķparametri, randomizācija, maskēšana, kontrole, paredzamais pētījumu ilgums un iesaistīto pacientu skaits.

2.2.3. Kontroles grupa

Sākotnēji 376 Latvijā veiktie unikāli klīniskie pētījumi biežāk sastopamām slimībām tika klasificēti pēc terapeitiskajām jomām un pētījumu fāzēm. No šiem pētījumiem kontroles grupai tika nejauši izvēlēti 102 klīniskie pētījumi (2. pielikums), lai attiecība starp kontroles grupas klīniskajiem pētījumiem un reto slimību klīniskajiem pētījumiem būtu 2:1. Terapeitisko jomu un pētījumu fāžu proporcijas tika saglabātas starp abām grupām salīdzināmības apsvērumu dēļ. Kontroles grupas klīnisko pētījumu terapeitiskās jomas tika sadalītas šādi: onkoloģija – 40 pētījumi (39,2 %); infekcijas – 20 pētījumi (19,6 %); endokrīnās un metabolās slimības – 18 pētījumi (17,6 %); nervu sistēma – 6 pētījumi (5,9 %); asins slimības – 6 pētījumi (5,9 %); asinsrites sistēma – 4 pētījumi (3,9 %); elpošanas sistēma – 4 pētījumi (3,9 %); gremošanas sistēma – 4 pētījumi (3,9 %). 66 klīniskie pētījumi (64,7 %) bija III fāzes pētījumi, 28 (27,5 %) bija II fāzes pētījumi un 8 (7,8 %) bija IV fāzes pētījumi.

2.2.4. Primārie mērķparametri

Tika analizēts, vai kopējā dzīvildze (OS) tika izmantota kā viens no klīnisko pētījumu primāriem mērķparametriem. Pārējie mērķparametri, kas nav OS, tika klasificēti kā ne-OS. Šādu parametru piemēri bija: slimību specifiskā mirstība, saslimstība, klīniskie notikumi, hospitalizācija, pacientu ziņotie rezultāti (*patient reported outcomes*) (simptomi, funkcionēšana, ar veselību saistītā dzīves kvalitāte – QoL), fiziskās pazīmes, biomarkēri, laboratoriskie un radioloģiskie izmeklējumi, atbildes reakcijas rādītāji, dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), dzīvildze bez slimības pazīmēm (DFS), farmakokinētiskie rādītāji (PK) un nevēlamās blakusparādības (AE). Tika izvērtēti tikai primārie mērķparametri, sekundārie mērķparametri netika ņemti vērā.

2.2.5. Kontrole

Kontrole tika klasificēta šādās kategorijās: placebo, cita (aktīvā) ārstēšanas metode, atšķirīgas pētāmo zāļu devas vai dozēšanas shēmas (devu salīdzinājums), kontrole bez ārstēšanas saņemšanas un ārējā (vēsturiskā) kontrole (EMA, 2001).

2.2.6. Datu analīze

Kategorisko mainīgo (primāro mērķparametru, randomizācijas, maskēšanas un kontroles) statistiskajai analīzei tika izmantots Fišera precīzais tests (*Fisher's exact test*). Skalārām vērtībām (paredzamajam pētījumu ilgumam un iesaistīto pacientu skaitam) tika izmantots t-tests (3. pielikums). 5 % tika izmantoti kā testu nozīmīguma līmenis, pieņemot, ka nulles hipotēze ir noraidāma, ja $p < 0,05$.

2.3. Orfānzāļu analīze

2.3.1. Orfānzāļu definēšana un identificēšana

Orfānzāles tika definētas kā zāles, kurām EMA piešķir zāļu statusu reti sastopamu slimību ārstēšanai (orfānzāļu) un izsniedza Eiropas tirdzniecības atļauju (reģistrācijas apliecību), kas bija spēkā pētītajā periodā. Eiropas Kopienas zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai reģistrs un EMA orfānzāļu datubāze tika izmantoti, lai identificētu ES reģistrētās orfānzāles.

2.3.2. Orfānzāļu pieejamības noteikšana Latvijas tirgū

Orfānzāļu pieejamība Latvijas tirgū tika noteikta, izmantojot Zāļu valsts aģentūras uzturēto, Latvijas Republikas cilvēkiem paredzēto zāļu reģistru, EUCERD 2012., 2013. un 2014. gada ziņojumus, kā arī tieši sazinoties ar zāļu ražotājiem un vairumtirgotājiem. Zāles tika uzskatītas par pieejamām, ja tās tika izplatītas Latvijā, pamatojoties vismaz uz diviem no iepriekš minētajiem informācijas avotiem.

2.3.3. Orfānzāļu piekļuves iespēju (kompensācijas mehānismu) izvērtēšana Latvijā

Nacionālā veselības dienesta dati, ieskaitot 2014. gada janvārī spēkā esošo kompensējamo zāļu sarakstu un individuālās kompensācijas datus periodā no 2008. gada līdz 2012. gadam, tika izmantoti, lai izvērtētu piekļuves iespējas orfānzālēm. Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas realizētās programmas “Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem” 2010.–2014. gadu iepirkumu procedūru ziņojumi tika analizēti, lai identificētu šīs programmas ietvaros apmaksātās orfānzāles. Tika uzskatīts, ka pacientiem ir piekļuves iespējas zālēm, ja tās tika kompensētas kādā no iepriekš minētajiem kompensācijas mehānismiem.

2.3.4. Ar ķirurģiju saistīto orfānzāļu definēšana un identificēšana

Visām orfānzālēm tika analizēti EMA apstiprinātie zāļu apraksti, lai identificētu orfānzāles ar apstiprinātām ķirurģiskajām indikācijām (t. i., zāles, kas tiek lietotas operāciju laikā, kā arī pirms vai pēc tām). Šīs indikācijas nav obligāti saistītas ar retajām slimībām gadījumā, ja orfānzālēm ir vairākas apstiprinātās indikācijas.

2.4. Orfānzāļu ietekme uz Latvijas budžetu – aprēķini un analīze

Pētījums aptvēra piecu gadu periodu: no 2010. gada sākuma līdz 2014. gada beigām. Daži medikamenti, kuriem sākotnēji tika piešķirts orfānzāļu statuss, vairs nav uzskatāmi par orfānzālēm Eiropā. Tie tika izņemti no Eiropas Kopienas zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai reģistra vai nu pēc sponsora pieprasījuma, vai pēc tirgus ekskluzivitātes perioda beigām. Šādi medikamenti tika iekļauti pētījumā līdz tā gada beigām, kad tika izņemta pēdējā orfānzāļu indikācija, t. i., pēdējais gads, kad šīs zāles bija oficiāli uzskatāmas par orfānzālēm Eiropā. Piemēram, medikaments *Sutent* tika izņemts no Eiropas orfānzāļu reģistra 2008. gadā, tādēļ tas netika iekļauts šajā pētījumā, kas aptvēra periodu no 2010. līdz 2014. gadam.

Orfānzāļu ietekme uz Latvijas budžetu tika analizēta no Nacionālā veselības dienesta (NVD) pozīcijas. Kāds konkrēts orfānmedikaments var būt indicēts vairāku (reti sastopamu un biežāk sastopamu) slimību ārstēšanai. Šādos gadījumos tika ņemtas vērā tikai ar retajām slimībām saistītās izmaksas. Orfānzāļu kompensācijas, tostarp kompensējamo zāļu sarakstu un individuālās kompensācijas, izvērtēšanai tika izmantoti NVD gada pārskati par finanšu līdzekļu izlietojumu ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijai. Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) realizētās un NVD finansētās programmas “Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem” iepirkumu procedūru ziņojumi tika izmantoti, lai analizētu šīs programmas ietvaros apmaksātās orfānzāles. Kāds konkrēts orfānmedikaments var tikt kompensēts, izmantojot vairākus kompensācijas mehānismus. Šādiem produktiem dubultā skaitīšana tika izslēgta.

Kopējais zāļu (reti sastopamu un biežāk sastopamu slimību ārstēšanai) kompensācijas budžets tika aprēķināts kā zāļu iegādes izdevumu kompensācijai izlietoto finanšu līdzekļu summa, skaitot kopā kompensējamo zāļu sarakstu, individuālo kompensāciju un BKUS programmu. Šī informācija bija pieejama no NVD gada publiskajiem pārskatiem. Informācija par kopējo farmaceitisko tirgu (kopējo zāļu apgrozījumu) Latvijā tika iegūta no “Zāļu patēriņa statistikas”, ko ik gadu publicē Zāļu valsts aģentūra. Orfānzāļu ietekme uz budžetu tika

aprēķināta, attiecīgi dalot orfānzāļu izmaksas ar kopējā farmaceitiskā tirgus un kopējā zāļu kompensācijas budžeta apjomiem.

Latvijā eiro (*EUR*) tika ieviests 2014. gada 1. janvārī, līdz ar to 2014. gada rādītājiem nebija nepieciešama valūtas konvertēšana. Laika periodam no 2010. gada sākuma līdz 2013. gada beigām tika izmantots Latvijas Bankas oficiāli noteiktais nacionālās valūtas (Latvijas lata – *LVL*) maiņas kurss. Kopš 2005. gada sākuma lats tika piesaistīts eiro, kā arī tika noteikts un neatsaucami fiksēts pārejas kurss $EUR\ 1 = LVL\ 0,7028$, kas bija spēkā līdz 2013. gada beigām. Veicot literatūras pārskatu, rezultātu salīdzināšanai ar citām valstīm tika izmantoti *xe.com* servisa valūtu kursi, ja orfānzāļu izmaksas bija izteiktas citās valūtās, piemēram, Lielbritānijas sterliņu mārciņās (*GBP*).

Orfānzāļu izmaksas uz vienu pacientu gadā tika aprēķinātas, dalot orfānzāļu kompensācijas gada izmaksas ar pacientu skaitu, kas saņēma šos medikamentus. Individuālās kompensācijas un BKUS programmas pacientu skaits, kas saņēma konkrētus medikamentus, bija zināms attiecīgi no NVD gada pārskatiem par finanšu līdzekļu izlietojumu ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijai un NVD gada publiskajiem pārskatiem. Kompensējamo zāļu sarakstos iekļautajiem medikamentiem pacientu skaits tika aprēķināts, izmantojot *EMA* apstiprinātos zāļu aprakstus (*SPC*) un NVD kompensēto zāļu iepakojumu skaitu. Zāļu apraksti tika izmantoti, lai noteiktu zāļu ieteicamās dienas uzturošas devas, ko lieto galvenajām indikācijām pieaugušiem pacientiem. Izmantojot šīs devas, tika aprēķināts zāļu formu (piem., tablešu vai kapsulu) skaits. Viena iepakojuma saturs tika dalīts ar dienā nepieciešamo zāļu formu skaitu, lai aprēķinātu cik ilgam ārstēšanas kursam (dienu skaits) ir paredzēts viens iepakojums. Tālāk tika aprēķināts, cik iepakojumi ir nepieciešami vienu gadu ilgam ārstēšanas periodam. Pacientu skaits, kas saņēma konkrētus medikamentus, tika aprēķināts, dalot kopējo NVD kompensēto zāļu iepakojumu skaitu ar vienam pacientam gadā nepieciešamo iepakojumu skaitu.

2.5. Salīdzināšanas stratēģija ar citām Eiropas valstīm

Literatūras pārskats tika veikts, lai salīdzinātu situāciju orfānzāļu jomā un šo zāļu ietekmi uz budžetu Latvijā un citās Eiropas valstīs. Orfānzāļu ietekme uz budžetu tika aprēķināta absolūtos skaitļos (*EUR* miljonos) un relatīvi pret kopējo farmaceitisko tirgu. Ja konkrētā pētījumā orfānzāļu ietekme uz budžetu tika izteikta tikai procentos no kopējā farmaceitiskā tirgus, ietekme uz budžetu absolūtā izteiksmē tika aprēķināta, ņemot vērā pētījumā norādīto kopējā farmaceitiskā tirgus apjomu. Ja kādai valstij bija pieejami vairāki pētījumi, analīzei tika izvēlēts jaunākais (aktuālākais) no pētījumiem. Ja konkrētā pētījumā tika

ziņoti faktiskie dati un prognozētie dati, analīzei tika izvēlēti jaunākie faktiskie dati (par pēdējo pētījumā ziņoto gadu). Katras valsts analīzē tika izmantoti Pasaules Bankas attiecīgā gada dati par iedzīvotāju skaitu un IKP pēc pirktspējas paritātes (PPP) uz vienu iedzīvotāju. Tika noteikts arī orfānzāļu skaits ar attiecīgajā gadā spēkā esošajām reģistrācijas apliecībām ES un aprēķinātas orfānzāļu izmaksas uz 100 000 iedzīvotāju.

3. REZULTĀTI

3.1. Situācija reto slimību jomā Latvijā

3.1.1. Nacionālais plāns reto slimību jomā

Latvijas Nacionālā plāna projektu reto slimību jomā izstrādāja ar Veselības ministrijas (VM) rīkojumu izveidotā darba grupa, kurā ietilpa veselības aprūpes speciālisti, kā arī VM un pacientu organizāciju pārstāvji. 2011. gada decembrī darba grupas izstrādātais plāna projekts tika iesniegts izvērtēšanai VM (Aymé and Rodwell, 2013; Logviss, Krievins and Purvina, 2014), kura 2012. gadā nodeva plāna projektu publiskai apspriešanai. Pēc rezultātu analīzes VM organizēja vairākas tikšanās ar dažādām ieinteresētajām pusēm un 2013. gada 20. jūnijā apstiprināja Nacionālo plānu reto slimību jomā 2013.–2015. gadam (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013) atbilstoši Eiropas Padomes 2009. gada 8. jūnija ieteikumiem par rīcību reto slimību jomā (Council Recommendation, 2009).

Latvija ir akceptējusi Eiropas regulējumā noteikto reto slimību definīciju (Aymé and Rodwell, 2013; Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Nacionālā plāna galvenie virzieni ir saistīti ar uzlabotu piekļuvi informācijai par retajām slimībām gan veselības aprūpes speciālistiem, gan pacientiem un viņu ģimenēm, kā arī ar reto slimību pacientu reģistra izveidi. Svarīga loma plānā ir veltīta reto slimību prevencijai un agrīnai atklāšanai, integrētai sociālai un veselības aprūpei, veselības aprūpes speciālistu apmācībai un tālākizglītībai.

2017. gada 23. oktobrī tika apstiprināts otrais plāns reto slimību jomā 2017.–2020. gadam, kurā ir ietverti prioritārie uzdevumi un veicamie pasākumi, lai uzlabotu reto slimību agrīno diagnostiku, to savlaicīgo ārstēšanu un informācijas apriti (Ministru kabineta rīkojums Nr. 602, 2017). Jaunajā plānā paredzēts nodrošināt ģenētisko izmeklējumu un medikamentu pieejamību ne tikai bērniem, bet arī pieaugušajiem pacientiem pie atbilstošām indikācijām. Lai realizētu plānā minētās aktivitātes, kopumā ir nepieciešams *EUR* 66,9 miljonu liels finansējums, no kura *EUR* 5 miljoni – 2018. gadā, *EUR* 31,4 miljoni – 2019. gadā un *EUR* 30,5 miljoni – 2020. gadā. Turpmāk ik gadu būs nepieciešams papildus finansējums *EUR* 30,5 miljonu apmērā.

3.1.2. Ekspertīzes centri

Pašlaik Latvijā nav ekspertīzes centru retajām slimībām ar oficiāli piešķirtu statusu. 2013. gadā notika tikšanās, lai apspriestu iespējamus kritērijus nacionālo ekspertīzes centru izveidei (Rodwell and Aymé, 2014). Nākotnē ir sagaidāms ekspertīzes centru tiesiskais

regulējums, tostarp par retajām slimībām. Daži medicīnas centri, kas faktiski pilda šo lomu, šobrīd ir atzīti tikai pēc to reputācijas (Aymé and Rodwell, 2013). Piemēram, BKUS veic ģenētiskos izmeklējumus, kā arī sniedz pakalpojumus bērniem ar hematoloģiskām, onkoloģiskām un endokrinoloģiskām slimībām. Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) ir specializēta ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnika, kurā pacienti ar hemofiliju A un B, kā arī XII asinsreces faktora deficītu un Villebranda slimību saņem diagnostiku un ārstēšanu. Šajā klīnikā ārstē arī retas onkoloģiskās saslimšanas, piemēram, Bērķita limfomu, Langerhansa šūnu histiocitozi, mantijas šūnu nehodžkina limfomu, multiplo endokrīno neoplāziju, Evinga sarkomu, Vilmsa audzēju un Valdenstrēma makroglobulinēmiju. Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca (PSKUS) sniedz pakalpojumus dažādās reto slimību jomās: kardioloģijā, angioloģijā, pulmonoloģijā, nefroloģijā, endokrinoloģijā, gastroenteroloģijā, onkoloģijā un oftalmoloģijā. Latvijas pulmonālās hipertensijas centrs ir izveidots PSKUS Kardioloģijas centrā. Veselības ministrija, Latvijas *Orphanet* komanda un eksperti no trim iepriekš minētajām universitāšu slimnīcām tikās 2013. gadā, lai sāktu darbu pie kritēriju izstrādes nacionālajiem ekspertīzes centriem (Rodwell and Aymé, 2014). Kā piemērs iespējamai reģionālu references centru veidošanai Latvijā minams 2000. gadā Latvijas Infektoloģijas centrā izveidotais Ekselences centrs multirezistentās tuberkulozes ārstēšanā un pētniecībā.

3.1.3. Pacientu reģistri

Pašlaik Latvijā nav specifiska reto slimību pacientu reģistra un netiek veikta vispusīga pacientu uzskaitē, līdz ar to nav iespējams pilnvērtīgi apkopot informāciju par retajām slimībām. Nacionālajā plānā reto slimību jomā ir paredzēti pasākumi esošo pacientu reģistru izvērtēšanai un pilnveidošanai, lai varētu veikt centralizētu datu vākšanu par reto slimību pacientiem (Rodwell and Aymé, 2014; Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC) uztur ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistru, kas satur datus arī par dažām retajām slimībām, tostarp par audzējiem un iedzimtām anomālijām. Iedzimto anomāliju reģistrs ir daļa no ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra un 2012. gada jūnijā tas ietvēra datus par 11 990 pacientiem ar iedzimtām anomālijām (Valsts informācijas sistēmu reģistrs, 2012). Saskaņā ar datiem no jaundzimušo reģistra 582 iedzimto anomāliju gadījumi tika diagnosticēti dzemdību nodaļās 2011. gadā un 677 gadījumi 2012. gadā (SPKC, 2012a), veidojot 6,1 % no kopējiem jaundzimušo saslimstības rādītājiem 2012. gadā. Taču iedzimto anomāliju reģistra dati ir nepilnīgi, jo reģistrs nedarbojas optimāli tāda mehānisma trūkuma dēļ, kas regulētu informācijas plūsmu par jauniem iedzimto

anomāliju gadījumiem (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Tāpēc esošajam reģistram ir nepieciešami ievērojami uzlabojumi, kā tas ir norādīts nacionālajā plānā reto slimību jomā. Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs (BMC) veido un uztur valsts iedzīvotāju genoma datubāzi (BMC, 2014). Šī datubāze ir valsts mēroga projekts, kas paredz radīt Latvijas iedzīvotāju veselības un ģenētiskās informācijas apzināšanas, uzglabāšanas un apstrādes sistēmu, kas kalpos pētnieciskiem, profilaktiskiem un ārstnieciskiem mērķiem. 2012. gada novembrī projektā iesaistīto dalībnieku skaits (savāktā DNS paraugu skaits) bija 20 126 (P3G, 2013). Sadarbībā ar valsts iedzīvotāju genoma datubāzi ir izveidota un tiek uzturēta monogēno slimību DNS un datu kolekcija, kura satur vairāk nekā 800 pacientu paraugus (vairāk kā 500 ir retās slimības) (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013).

Reti sastopami ļaundabīgo audzēju veidi ir iekļauti onkoloģisko slimību kontroles programmā 2009.–2015. gadam, kas tika pieņemta ar Ministru kabineta 2009. gada rīkojumu (Ministru kabineta rīkojums Nr. 48, 2009). Pēc Latvijas vēža reģistra datiem 2012. gada beigās uzskaitē bija 71 166 pacienti (SPKC, 2013) (2012. gadā vēzis tika pirmreizēji diagnosticēts 11 534 pacientiem). Ņemot vērā, ka reti sastopami ļaundabīgo audzēju veidi sastāda 24 % no kopējās vēža prevalences ES (Gatta et al., 2011) (Eiropā reto audzēju incidence ir 22 % no visiem gada laikā diagnosticētajiem vēža gadījumiem), paredzamais pacientu skaits ar reti sastopamiem audzējiem Latvijā varētu būt ap 17 080 pacientu (katru gadu aptuveni 2 537 pirmreizēji diagnosticēti gadījumi).

2013. gadā tika pieņemts sirds un asinsvadu veselības uzlabošanas rīcības plāns 2013.–2015. gadam (Ministru kabineta rīkojums Nr. 359, 2013). Tas ietver pasākumus tādās jomās kā veselības veicināšana, sirds un asinsvadu slimību ārstēšanas uzlabošana un iedzimtu sirds patoloģiju agrīna diagnostika. Pēc BKUS Bērnu kardioloģijas un kardioķirurģijas klīnikas sirdskaišu reģistra datiem 2012. gadā 152 jaundzimušajiem (0,77 %) tika diagnosticēta iedzimta sirdskaite, 11,1 % sirds patoloģija tika diagnosticēta novēloti un 55,5 % patoloģija tika diagnosticēta antenatāli.

Veselības aprūpes speciālisti no dažiem universitāšu slimnīcu centriem vāc reto slimību pacientu datus, piemēram, kopš 2007. gada PSKUS Kardioloģijas centrā darbojas pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) pacientu reģistrs (Aymé and Rodwell, 2013). PSKUS Endokrinoloģijas centrā ir izveidotas dažas datubāzes, kas satur informāciju par pacientiem ar tādām retām endokrīnām slimībām kā akromegālija, Kušinga slimība un MEN (multipla endokrīna neoplāzija) sindroms (Rodwell and Aymé, 2014). Šīs datubāzes tika izveidotas turpmākai pacientu uzraudzībai un zinātniskiem mērķiem. Iedzimto anomāliju reģistru uztur BKUS Medicīniskās ģenētikas klīnika. Pēc BKUS datiem 2013. gada beigās Latvijā uzskaitē bija 40 cistiskās fibrozes pacientu (BKUS, 2014), un katru gadu šī diagnoze tiek apstiprināta

vidēji vienam bērnam. Datus apkopo arī reto slimību pacientu organizācijas. Piemēram, Latvijas Hemofilijas biedrība ir apzinājusi 250 pacientus ar iedzimtiem asins recēšanas traucējumiem (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013), savukārt Pulmonālās hipertensijas biedrība ir apzinājusi 51 PAH pacientu.

Jāatzīmē, ka 2014. gadā Latvijā tika uzsākta e-veselības projekta ieviešana. Šī projekta ietvaros tiek plānots centralizēti uzkrāt datus par pacientu veselības stāvokli un saņemtajiem veselības aprūpes pakalpojumiem. Lai nodrošinātu reto slimību identifikāciju un atpazīstamību, tiek apsvērta iespēja (pilotprojekts) e-veselības sistēmā retajām slimībām izmantot arī *Orpha* kodus un *OMIM* kodus (Rodwell and Aymé, 2014). Pašlaik tiek īstenoti daži pasākumi, tostarp izvērtēta iespēja iekļaut *Orpha* kodus iedzimto anomāliju un vēža reģistros. Tas ļautu, izmantojot e-veselības sistēmā iekļauto informāciju, iegūt datus par reto slimību prevalenci, diagnostiku un ārstēšanu. Īstenojot iepriekš minēto, jauna reto slimību pacientu reģistra veidošana, iespējams, nebūtu nepieciešama (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013).

Neskatoties uz to, ka iedzimto anomāliju reģistrā tiek reģistrētas arī retās slimības (uz 14.06.2017. kopā tika reģistrētas 324 retās slimības ar *Orpha* kodiem 1108 pacientiem), reto slimību pacientu uzskaites problēma joprojām ir aktuāla (Ministru kabineta rīkojums Nr. 602, 2017), kas apgrūtina ilgtermiņa budžeta līdzekļu plānošanu. Esošajos pacientu reģistros iekļautās informācijas apjoms neatspoguļo reālo reto slimību pacientu skaitu, jo informācija tajos netiek sistemātiski ievadīta. Risinot šo jautājumu, 2018. gada 28. februārī BKUS tika izveidots reto slimību koordinēšanas centrs ar atbalsta vienībām PSKUS un RAKUS, kas nodrošinās pakalpojumus gan bērniem, gan pieaugušajiem pacientiem.

Latvijas pārstāvji piedalījās *EUROCARE-5* (uz Eiropas vēža reģistriem balstīts pētījums par vēža pacientu dzīvildzi un aprūpi), *RARECARENet* (reto vēža veidu informācijas tīkls), *EUROCAT* (iedzimto anomāliju uzraudzība Eiropā) un *EUHASS* (Eiropas hemofilijas drošuma uzraudzība) (Aymé and Rodwell, 2013). Latvijas komandas piedalījās arī šādos Eiropas reto slimību references tīklu pilotprojektos: *Dyscerne* (Eiropas dismorfoloģijas references centru tīkls) un *PAAIR* (pacientu asociācijas un alfa-1 starptautiskais reģistrs) (Aymé and Rodwell, 2012). Šos pilotprojektus finansēja Eiropas Komisija Kopienas rīcības programmas reto slimību, to skaitā ģenētisko slimību, jomā (1999.–2007.) un otrās Kopienas rīcības programmas veselības jomā (2008.–2013.) ietvaros. Tikai viens reto slimību pacientu reģistrs (Latvijas cistiskās fibrozes pacientu reģistrs) ir pieminēts *Orphanet* ziņojumā par reto slimību reģistriem Eiropā (Orphanet, 2014). Tas norāda, ka informācijas plūsma nav optimāla un informācijas apmaiņas procesam starp dažādām institūcijām ir nepieciešami uzlabojumi.

3.1.4. Diagnostika

Latvijā ar masveida jaundzimušo skrīninga palīdzību nosaka tikai divas retās slimības: fenilketonūriju (kopš 1987. gada) un iedzimtu hipotireozi (kopš 1996. gada) (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Dati par jaundzimušajiem, kuriem skrīnings veikts dzemdību nodaļās, tiek apkopoti jaundzimušo reģistrā, ko uzrauga SPKC (Rodwell and Aymé, 2014). Laika posmā no 2007. gada līdz 2012. gadam ar jaundzimušo skrīninga programmas palīdzību ik gadu tika diagnosticēti vidēji 22 iedzimtas hipotireozes gadījumi un 4 fenilketonūrijas gadījumi (SPKC, 2012b). Aktuāls jautājums ir jaundzimušo skrīninga paplašināšana, izmantojot šim nolūkam tandēmmasspektrometrijas metodi (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Latvijā šādas masspektrometrijas ierīces ir Pārtikas un veterinārā dienesta un Organiskās sintēzes institūta rīcībā, taču tās netiek izmantotas medicīniskiem mērķiem.

NVD apmaksā šādus reto ģenētisko slimību prenatalos un postnatālos izmeklējumus (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013):

- 1) citoģenētisko analīzi: hromosomu analīzi ar standarta metodi un molekulārās citoģenētikas jeb *FISH* (*in situ* fluorescences hibridizācija) metodi;
- 2) ģenētisko bioķīmisko analīzi: paaugstinātā ģenētiskā riska grūtnieču bioķīmisko skrīningu augļa ģenētiskai patoloģijai, jaundzimušo skrīningu fenilketonūrijai un iedzimtai hipotireozei, iedzimto metabolo slimību selektīvo skrīningu (aminoskābju un organisko skābju spektra, kā arī oligosaharīdu, mukopolisaharīdu un ogļhidrātu analīzi);
- 3) DNS diagnostiku: spinālai muskuļu atrofijai, hereditārai sensori motorai polineiropātijai, garo un vidēji garo ķēžu taukskābju oksidācijas traucējumiem, Hantingtona horejai un fragilās X hromosomas sindromam.

Latvijā zinātniski pētniecisko projektu ietvaros vai zinātnisko institūciju laboratorijās var veikt diagnostiku arī tādiem ģenētiskiem traucējumiem kā (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013) cistiskā fibroze, hereditāra hemohromatoze, Vilsona slimība, Žilbēra sindroms, alfa-1 antitripsīna nepietiekamība, daži no pārmantoto audzēju veidiem un trombofīlijas. Dažos gadījumos klīniskās universitāšu slimnīcas sadarbojas ar BMC, nosūtot paraugus ģenētisko analīžu veikšanai (Rodwell and Aymé, 2014). Piemēram, visu ģimenes locekļu ģenētiskā testēšana pacientiem ar MEN sindromu tiek finansēta zinātniskā projekta ietvaros. Ģenētiskā testēšana ir pieejama BKUS Medicīniskās ģenētikas klīnikā, Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā un BMC (Aymé and Rodwell, 2013). Pēdējo gadu laikā pirmreizēji atklāto ģenētisko slimību skaits palielinājies par aptuveni 25 % (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013), pateicoties jaunām diagnostikas metodēm, ko

piedāvā iepriekš minētās iestādes. Neskatoties uz sasniegumiem ģenētisko slimību diagnostikā, palielinās pacientu skaits ar neprecizētu ģenētisko patoloģiju, kuriem nepieciešama papildus izmeklēšana ārvalstīs. Latvijas iedzīvotājiem ir iespējams saņemt ģenētisko testēšanu citās ES valstīs, izmantojot speciālas S2/E112 veidlapas, ja ģenētiskā testēšana ir veselības aprūpes pakalpojums, kas parasti tiek finansēts no valsts budžeta, taču neviena no ārstniecības iestādēm Latvijā nevar nodrošināt nepieciešamo pakalpojumu, vai arī nevar to nodrošināt pieņemamā laika periodā (Aymé and Rodwell, 2013). Veselības aprūpes pakalpojumus ārvalstīs galvenokārt saņem bērni ar dzīvību apdraudošām un ārstējamām slimībām.

Klīniskās vadlīnijas retajām slimībām valsts līmenī nav apstiprinātas, bet 2013. gadā PSKUS Endokrinoloģijas centrs sadarbībā ar endokrinologiem no RAKUS un BKUS izstrādāja reto endokrīno slimību diagnostikas algoritmus (Rodwell and Aymé, 2014). Šo rekomendāciju mērķis ir palīdzēt ģimenes ārstiem un endokrinologiem apsvērt reto endokrīno slimību iespējamību noteiktām pacientu grupām. PSKUS arī organizē pēcdiploma izglītības kursus dažādās medicīnas nozarēs, tostarp endokrinoloģijā, kas parasti aptver ne tikai biežākās slimības, bet arī retās slimības. Latvijas veselības aprūpes sistēma ir organizēta tādā veidā, ka atsevišķas procedūras, kurām nepieciešamas modernas tehnoloģijas un sarežģītas manipulācijas, tiek veiktas tikai universitāšu slimnīcās, kas ir sakoncentrētas Rīgā. Turpmāko medicīnisko aprūpi, kas prasa mazāk komplicētus veselības aprūpes pakalpojumus, nodrošina reģionālajās daudzprofilu slimnīcās. Tādēļ, pat tik mazā valstī kā Latvija, pastāv reģionālās atšķirības reto slimību diagnostikas pieejamībā (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013), līdzīgi kā tas ir ar dažiem zemāk aprakstītiem rehabilitācijas pakalpojumiem.

3.1.5. Rehabilitācijas pakalpojumi

Vienlaikus ar savlaicīgu un precīzu diagnostiku un ārstēšanu reto slimību pacientiem ir nepieciešama arī atbilstošu rehabilitācijas pakalpojumu nodrošināšana. Medicīniskās rehabilitācijas valsts finansējums un sniegto pakalpojumu apjoms, tostarp finansējums palīgtechnoloģiju (tehnisko palīglīdzekļu) nodrošināšanai, pēdējo gadu laikā ir ievērojami samazinājies (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Tādēļ reto slimību rehabilitācijas pakalpojumu pieejamība nav pietiekama. Piemēram, joprojām nav atrasti piemēroti risinājumi tādām palīgtechnoloģijām kā speciālas pārvietošanās ierīces muskuļu distrofijas pacientiem un skābekļa koncentratori vai ģeneratori pulmonālās hipertensijas pacientiem. Šī problēma ir īpaši aktuāla ārpus Rīgas, kur rehabilitācijas pakalpojumu pieejamība ir ierobežota. Paliatīvās aprūpes pakalpojumus bērniem sniedz galvenokārt BKUS multidisciplinārā paliatīvās aprūpes komanda. Šī komanda nodrošina stacionāru un ambulatoru konsultatīvu palīdzību ģimenēm, kā

arī Rīgā sniedz bērnu paliatīvās aprūpes pakalpojumus mājās. Bērnu paliatīvās aprūpes pakalpojumi citos Latvijas reģionos un pilsētās (izņemot Liepāju) ir ierobežoti, neskatoties uz to, ka valdība atbalsta šādu pakalpojumu sniegšanu. Reģionālās atšķirības paliatīvās aprūpes pakalpojumu nodrošināšanā var daļēji izskaidrot ar to, ka ir noteiktas prasības veselības aprūpes speciālistiem, lai varētu sniegt šādus pakalpojumus. Ir arī zināmas grūtības attiecībā uz multidisciplinārās komandas iesaistīšanu.

2013. gada janvārī tika uzsākta jauna pakalpojuma sniegšana personām ar invaliditāti, tostarp reto slimību izraisīto invaliditāti (Rodwell and Aymé, 2014). Tas ir pašvaldību sniegtais pakalpojums, kas nodrošina asistenta palīdzību, lai veiktu darbības ārpus mājas, piemēram, lai nokļūtu uz darbu, skolu vai rehabilitācijas iestādi. Asistenta pakalpojumus var saņemt personas no 18 gadu vecuma ar 1. vai 2. invaliditātes grupu (attiecīgi ļoti smaga vai smaga invaliditāte), kā arī personas no 5 līdz 18 gadu vecumam ar invaliditāti (bez iedalījuma grupās). Asistenta pakalpojumi tiek sniegti, pamatojoties uz Veselības un darbspēju ekspertīzes ārstu valsts komisijas slēdzienu.

3.1.6. Pacientu organizācijas

2009. gadā tika dibināta Latvijas reto slimību biedrība "*Caladrius*" (Aymé and Rodwell, 2012, 2013) ar mērķi nodrošināt pacientiem aktuālo informāciju reto slimību jomā, kā arī atbalstīt pacientus un pārstāvēt viņu intereses. Biedrība izveidoja fondu, lai palīdzētu reto slimību pacientiem, kuri citādi nevarētu apmaksāt savu ārstēšanu. 2011. gadā "*Caladrius*" sadarbībā ar BKUS organizēja divas augsti kvalificētu kardioķirurģu vizītes, kā rezultātā sarežģītas operācijas tika veiktas vienpadsmit bērniem ar iedzimtām sirds patoloģijām.

Latvijā ir arī vairākas citas ar retajām slimībām saistītās pacientu organizācijas, tajā skaitā Hemofilijas biedrība, Pulmonālās hipertensijas biedrība, Cistiskās fibrozes biedrība un Cilvēku ar īpašām vajadzībām biedrība "*Motus Vita*" (Rodwell and Aymé, 2014). Šīs organizācijas bieži sadarbojas savā starpā, organizē reto slimību pasākumus un atzīmē ikgadējo reto slimību dienu. Piemēram, 2013. gadā Pulmonālās hipertensijas biedrība finansiāli atbalstīja pirmo pulmonālās endarterektomijas operāciju hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas (CTEPH) pacientam. Biedrība arī organizēja vasaras veselības nometni un turpināja atbalstīt skābekļa terapiju PAH pacientiem mājas apstākļos. 2013. gadā Latvijas Hemofilijas biedrība pastiprināja sadarbību ar Lietuvas Hemofilijas biedrību, lai nodrošinātu speciālu apmācību BKUS un RAKUS fizioterapeitiem, kas strādā ar cilvēkiem ar asinsreces traucējumiem. 2014. gadā tika dibināta Latvijas Reto slimību alianse, kas apvieno piecas iepriekš minētās reto

slimību pacientu organizācijas. Alianse ir arī Eiropas Reto slimību asociācijas (*EURORDIS*) dalīborganizācija.

3.1.7. Informācijas avoti par retajām slimībām

Veselības ministrija ir nozīmējusi SPKC par Latvijas pārstāvi *Orphanet* Eiropas vienotas rīcības (*Joint Action Orphanet Europe*) projektā (Aymé and Rodwell, 2013). SPKC tika izveidota *Orphanet* komanda, kas ir atbildīga par datu vākšanu, apkopojot Latvijā sniegtos pakalpojumus personām ar retām saslimšanām. Piemēram, par specializētajām klīnikām, medicīniskajām laboratorijām, pētniecības projektiem, klīniskajiem pētījumiem, pacientu reģistriem un organizācijām. 2012. gadā tika izveidota Latvijas *Orphanet* mājas lapa, kuras saturu regulāri aktualizē *Orphanet* komanda. Tīmeklī ir pieejami arī citi informācijas avoti par atsevišķām retajām slimībām, piemēram, bērnu reimatiskām slimībām un lizosomālās uzkrāšanās slimībām, kā arī pulmonālo hipertensiju, cistisko fibrozi, neiromuskulārām slimībām, asinsreces traucējumiem, leukēmiju un dažiem citiem vēža veidiem, kas publicēti pacientu organizāciju mājas lapās.

3.1.8. Zinātniski pētnieciskie projekti

Latvijā kopumā ir pieejams finansējums reto slimību izpētes projektiem (no valsts budžeta, labdarības organizācijām un farmācijas kompānijām) (Aymé and Rodwell, 2013), bet šis finansējums nav specifiski paredzēts reto slimību izpētei. Retās slimības netika iekļautas zinātnes un pētniecības prioritārajos virzienos (Rodwell and Aymé, 2014), taču Latvijā notiek vairāki zinātniski pētnieciskie projekti reto slimību jomā (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Ir arī izveidoti sadarbības tīkli ar pētniekiem no Baltijas un citām pasaules valstīm. Reto slimību izpētes projektu piemēri ir pētījumi par:

- 1) pārmantotām aknu, plaušu un mitohondriālajām slimībām (RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija);
- 2) pārmantoto vēža veidu ģenētiku (RSU Onkoloģijas institūts);
- 3) nesindromālo vājdzirdību (BKUS Medicīniskās ģenētikas klīnika);
- 4) nesindromālajām orofaciālajām šķeltnēm, pārmantoto melanomu, *MODY* tipa cukura diabētu (*maturity onset diabetes of the young* jeb pieaugušo cilvēku cukura diabēts bērnu un jauniešu vecumā), pārmantotām muskuļu distrofijām un ģimenes hiperholesterinēmiju (BMC);
- 5) akromegālijas ģenētiku un terapijas efektivitāti (PSKUS un BMC);

- 6) genoma analīzi retām pārmantotām acu slimībām un vielmaiņas patoloģijām (sadarbības projekts ar Tartu Universitāti);
- 7) retām kardiovaskulārām slimībām. Projektu koordinē Jāņa Pāvila II slimnīcas Reto kardiovaskulāro slimību centrs (Krakovā, Polijā). Galvenie sadarbības partneri ir PSKUS Latvijas Kardioloģijas centrs un Lietuvas Medicīnas zinātņu universitāte (Kaunā).

Baltijas Metabolisma grupa apvieno speciālistus metabolo slimību jomā un reizi gadā organizē konferences par zinātniski aktuāliem tematiem (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Šīs grupas ietvaros tiek īstenoti pārmantoto vielmaiņas slimību izpētes projekti Baltijas reģionā. Latvija pašlaik ir *E-Rare* (Eiropas pētniecības telpas sadarbības tīkls reto slimību pētniecības jomā) projekta novērotājs (Rodwell and Aymé, 2014), taču Latvijas finanšu aģentūras neveic ieguldījumus *IRDIRC* (Starptautiskais reto slimību pētniecības konsorcijs) projektā.

3.2. Klīniskie pētījumi

3.2.1. Reto slimību klīniskie pētījumi

Izmantojot ES klīnisko pētījumu reģistru, tika identificēts 51 Latvijā veikts intervencionāls klīniskais pētījums reto slimību jomā (3.1. tabula). 28 pētījumos (54,9 %) pētāmajām zālēm (*IMP*) bija orfānzāļu statuss. Kopumā 35 unikālas *IMP* tika pētītas 29 dažādām retajām slimībām. Onkoloģija bija lielākā terapeitiskā joma (20 klīniskie pētījumi jeb 39,2 %), kam sekoja infekcijas (10 pētījumi jeb 19,6 %) un endokrīnās un metabolās slimības (9 pētījumi jeb 17,6 %). Multirezistenta tuberkuloze (*MDR-TB*) bija visvairāk pētītā slimība (7 pētījumi jeb 13,7 %), kam sekoja hroniska limfoleikoze (*CLL*) (4 pētījumi jeb 7,8 %), kā arī hroniska mieloleikoze (*Ph+ CML*), akromegālija un *Pseudomonas aeruginosa* infekcija cistiskās fibrozes pacientiem (3 pētījumi jeb 5,9 % katrai no minētajām slimībām). 33 klīniskie pētījumi (64,7 %) bija III fāzes pētījumi (tostarp divi II/III fāzes pētījumi), 14 (27,5 %) bija II fāzes pētījumi un 4 (7,8 %) bija IV fāzes pētījumi.

Latvijā veiktie klīniskie pētījumi reto slimību jomā (05.2004.–05.2016.)*

INN (zāļu nosaukums/kods)	Slimība	Pētījuma dizains	Kontrole	Primārais mērķparametrs	Paredzamais pētījuma ilgums (mēneši)	Paredzamais iesaistīto pacientu skaits		
						Latvijā	EEZ	Pētījumā kopumā
Bedahilīns (Sirturo)	MDR-TB	II fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	SCC	58	15	15	150
Bedahilīns (Sirturo)	MDR-TB	II fāzes atklāts pētījums	–	SCC	40,5	13	23	225
Bedahilīns (Sirturo)	MDR-TB	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	SCC	66	7	13	600
Delamanīds (Delyba)	MDR-TB	II fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	SCC; PK; AE	10	13	26	201
Delamanīds (Delyba)	MDR-TB	II fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	AE	14	80	100	430
Delamanīds (Delyba)	MDR-TB	II fāzes atklāts pētījums	–	AE; PK	17	20	30	30
Delamanīds (Delyba)	MDR-TB	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	SCC	59	60	150	390
Dopastatīns (BIM 23A760)	Akromegālija	II fāzes atklāts pētījums	–	Augšanas hormona līmenis	8	10	24	24
Dopastatīns (BIM 23A760)	Akromegālija	II fāzes atklāts pētījums	–	Augšanas hormona un IGF-1 līmenis	14	5	60	80
Dopastatīns (BIM 23A760)	Karcinoīdais sindroms	II fāzes atklāts pētījums	–	Simptomu atvieglojums (caureja un/vai pietvīkums)	17	10	60	80
Tobramicīns (TOBI Podhaler)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infekcija CF pacientiem	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	FEV1	12	6	40	100
Tobramicīns (TOBI Podhaler)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infekcija CF pacientiem	III fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	AE	12	6	40	100

3.1. tabulas turpinājums

INN (zāļu nosaukums/kods)	Slimība	Pētījuma dizains	Kontrole	Primārais mērķparametrs	Paredzamais pētījuma ilgums (mēneši)	Paredzamais iesaistīto pacientu skaits		
						Latvijā	EEZ	Pētījumā kopumā
Tobramicīns (TOBI Podhaler)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infekcija CF pacientiem	III fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	AE	9	3	40	100
Meropenēms (Meronem)	Smags akūts nekrotizējošs pankreatīts	IV fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	Pankreatiskas vai peripankreatiskas infekcijas attīstšanās	27	40	240	240
Somapatāns (NNC0195-0092)	Augšanas hormona deficīts	III fāzes dubultmaskēts/atklāts RCT	Placebo (dubultmaskēts), somatropīns (atklāts)	Vidukļa tauku procents	38,6	3	66	280
Klaudiksimabs (IMAB362)	Kuņģa/barības vada vēzis	II fāzes atklāts pētījums	–	Remisijas rādītāji	17	8	25	30
Klaudiksimabs (IMAB362)	Kuņģa/barības vada vēzis	II fāzes atklāts RCT	EOX (epirubicīns, oksaliplatīns, kapecitabīns)	PFS; AE	41	65	85	231
Lanreotīds (Somatuline)	Akromegālija	IV fāzes atklāts pētījums	–	Intervāls starp injekcijām (6 vai 8 nedēļas), pamatojoties uz IGF-1 līmeni	24	20	110	150
Lanreotīds (Somatuline)	Karcinoidais sindroms	IV fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	S/c oktreotīda lietošana kā glābšanas zāles simptomu kontrolei (caureja un/vai pietvīkums)	36	4	60	100

3.1. tabulas turpinājums

INN (zāļu nosaukums/kods)	Slimība	Pētījuma dizains	Kontrole	Primārais mērķparametrs	Paredzamais pētījuma ilgums (mēneši)	Paredzamais iesaistīto pacientu skaits		
						Latvijā	EEZ	Pētījumā kopumā
Rekombinantā mikrobiālā lipāze (SLV339)	Aizkuņģa dziedzera eksokrīnā nepietiekamība sakarā ar hronisku pankreatītu	II fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	CFA; CNA; izkāmījumu parametri; uztura parametri; klīniskā simptomātika; AE	6	30	60	80
Temozolomīds (Temodal)	Multiformā glioblastoma	III fāzes atklāts RCT	Temozolomīda devu salīdzinājums (standarta pret intensīvu dozēšanu)	OS; PFS	48	40	834	834
Katumaksumab (Removab)	Ļaundabīgs ascīts	II/III fāzes atklāts RCT	Paracentēze	Dzīvildze bez punkcijas	21	36	168	216
Olnīcu vēža vakcīna (Cvac)	Epitēliāls olnīcu vēzis	II fāzes dubultmaskēts/atklāts RCT	Placebo (dubultmaskēts), SOC (atklāts)	OS	60	15	244	286
Somatropīns (Somatropin Biopartners)	Augšanas hormona deficīts	III fāzes atklāts RCT	Somatropīns (Genotropin reizi dienā)	Augšanas ātrums; AE	29	5	134	144
Teplizumab (MGA031)	1. tipa cukura diabēts nesen saslimušiem pacientiem	II/III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	Kopējā insulīna dienas deva; HbA1c līmenis	36	25	385	530
Bosutinibs (Bosulif)	Ph+ CML	III fāzes atklāts RCT	Imatinibs (Glivec)	Pilnīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājs	108	30	206	412

3.1. tabulas turpinājums

INN (zāļu nosaukums/kods)	Slimība	Pētījuma dizains	Kontrole	Primārais mērķparametrs	Paredzamais pētījuma ilgums (mēneši)	Paredzamais iesaistīto pacientu skaits		
						Latvijā	EEZ	Pētījumā kopumā
Bosutinibs (Bosulif)	Ph+ CML	III fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	AE (īpašu uzmanību pievēršot caurejai); BCR-ABL mutācijas; OS	84	2	136	500
Ciprofloksacīns DPI (BAYQ3939)	Ar CF nesaistītas bronhektāzes	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	Pulmonālo paasinājumu biežums	34	28	200	400
Ciprofloksacīns DPI (BAYQ3939)	Ar CF nesaistītas bronhektāzes	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	Pulmonālo paasinājumu biežums	28	28	172	400
Duvelisibs (IPI-145)	CLL/SLL	III fāzes atklāts RCT	Ofatumumabs (Arzerra)	PFS	72	22	174	307
Duvelisibs (IPI-145)	CLL/SLL	III fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	Ofatumumabs (Arzerra)	Kopējās atbildes reakcijas rādītājs	24	22	174	307
Pazopanibs (Votrient)	Nieru šūnu karcinoma	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	PFS	24	10	175	400
Pazopanibs (Votrient)	Nieru šūnu karcinoma	III fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	AE	24	3	98	145
Sildenafilis (Revatio)	Pulmonālā arteriālā hipertensija	IV fāzes dubultmaskēts RCT	Sildenafilis devu salīdzinājums (1/5/20 mg 3xd)	6MWT	29	5	82	219
Paklitaksels, micelārais (Paclical)	Olnīcu/olnvadu/peritoneāls vēzis	III fāzes atklāts RCT	Paklitaksels, Cremophor EL (Taxol)	CA-125 līmenis; PFS; paaugstinātas jutības reakcijas	48	25	350	650
Dinātrija eprodižāts (Kiacta)	AA amiloidoze	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	CrCl; SCr; progresēšana līdz nieru slimības gala stadijai	40	10	119	280

3.1. tabulas turpinājums

INN (zāļu nosaukums/kods)	Slimība	Pētījuma dizains	Kontrole	Primārais mērķparametrs	Paredzamais pētījuma ilgums (mēneši)	Paredzamais iesaistīto pacientu skaits		
						Latvijā	EEZ	Pētījumā kopumā
Obinutuzumabs (<i>Gazyvaro</i>)	CLL	III fāzes atklāts pētījums	–	AE	55	7	560	800
Eltrombopags (<i>Revolade</i>)	ITP	II fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	Trombocītu skaits	18	10	129	422
Dinaciklībs (<i>SCH-727965</i>)	CLL	III fāzes atklāts RCT	Ofatumumabs (<i>Arzerra</i>)	PFS	38	8	225	466
Lapatinibs (<i>Tyverb</i>)	Galvas un kakla plakanšūnu karcinoma	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	DFS	27	4	422	680
Tivantinibs (<i>ARQ 197</i>)	Nesīkšņu plaušu vēzis	II fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	AE	24	1	4	10
Masitinibs (<i>AB1010</i>)	Mastocitoze	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	Simptomu atvieglojums (nieze, pietvīkums, depresija un astēnija)	42	15	170	200
Oktokogs, alfa (<i>BAY 81-8973</i>)	A hemofīlija	III fāzes atklāts pētījums	–	Asiņošanas gadījumu skaits gadā	51	2	50	75
Klazosentāns (<i>AXV-034343</i>)	Subarahnoidāla aneirismas asiņošana	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	Ar smadzeņu asinsvadu spazmām saistītā saslimstība; mirstība no visiem cēloņiem	21	15	620	1146
Brivaracetāms (<i>Briviact</i>)	Fokāla epilepsija/ POS	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	POS (I tipa lēkmju) biežums	43	40	350	900
Brivaracetāms (<i>Briviact</i>)	Fokāla epilepsija/ POS	III fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	AE	68	40	274	720
Nilotinibs (<i>Tasigna</i>)	Ph+ CML	III fāzes atklāts pētījums	–	Molekulārās atbildes reakcijas rādītājs	48	8	743	806

3.1. tabulas nobeigums

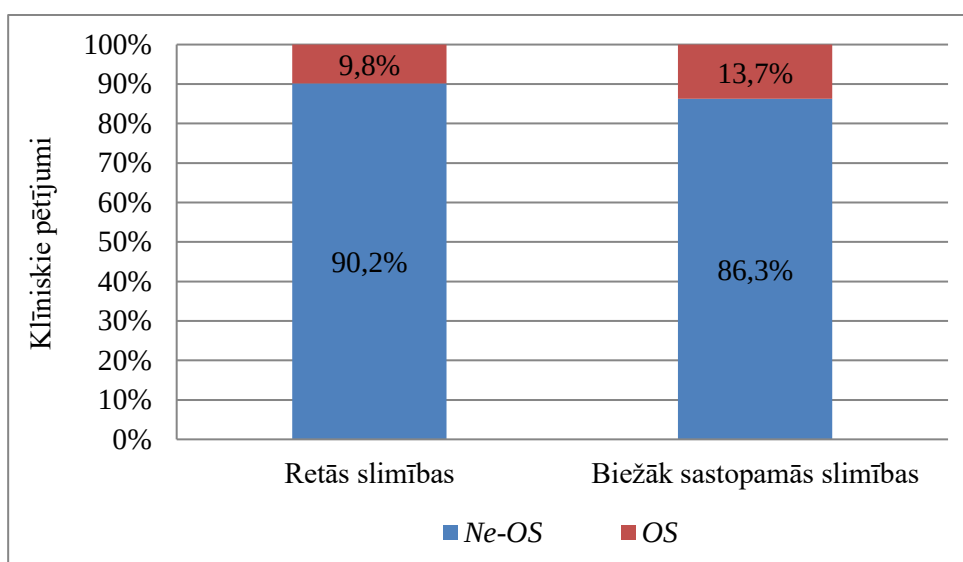
INN (zāļu nosaukums/kods)	Slimība	Pētījuma dizains	Kontrole	Primārais mērķparametrs	Paredzamais pētījuma ilgums (mēneši)	Paredzamais iesaistīto pacientu skaits		
						Latvijā	EEZ	Pētījumā kopumā
Ibandronskābe (<i>Bondronat</i>)	Multiplā mieloma	III fāzes atklāts RCT	Zoledronskābe (<i>Zometa</i>)	Ar skeletu saistītie notikumi	36	25	424	424
Turoktokogs, alfa (<i>NovoEight</i>)	A hemofīlija	III fāzes atklāts pētījuma pagarinājums	–	FVIII inhibitoru attīstības biežums	90	8	36	215
Fingolimods (<i>Gilenya</i>)	Multiplā skleroze bērniem	III fāzes dubultmaskēts RCT	IFN β-1a (<i>Avonex</i>)	Recidīvu skaits gadā	111	4	82	190
Pegilēta rekombinanta cilvēku hialuronidāze (<i>PEGPH20</i>)	Aizkuņģa dziedzerā vadu adenokarcinoma	III fāzes dubultmaskēts RCT	Placebo	PFS; OS	47	24	224	420

INN – starptautiskais nepatentētais nosaukums; RCT – randomizēts kontrolēts pētījums; EEZ – Eiropas Ekonomikas zona; MDR-TB – multirezistenta tuberkuloze; SCC – krēpu kultūras konversija; PK – farmakokinētika; AE – nevēlamās blakusparādības; IGF-1 – insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1; CF – cistiskā fibroze; FEV1 – forsētas izelpas tilpums vienā sekundē; PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas; s/c – zemādas; CFA – tauku absorbcijas koeficients; CNA – slāpekļa absorbcijas koeficients; OS – kopējā dzīvildze; SOC – standarta aprūpe; HbA1c – hemoglobīns A1c (glikozētais hemoglobīns); Ph+ CML – Filadelfijas hromosomas pozitīva hroniska mieloleikoze; DPI – sauss pulveris inhalācijām; CLL – hroniska limfocitāze; SLL – mazo limfocītu limfoma; 6MWT – sešu minūšu iekšas tests; CA-125 – onkoloģiskais antigēns 125; CrCl – kreatinīna klīrenss; SCr – seruma kreatinīns; ITP – imūna (idiopātiska) trombocitopēniska purpura; DFS – dzīvildze bez slimības pazīmēm; POS – parciālas lēkmes; FVIII – 8. asinsreces faktors; IFN β-1a – interferons bēta-1a.

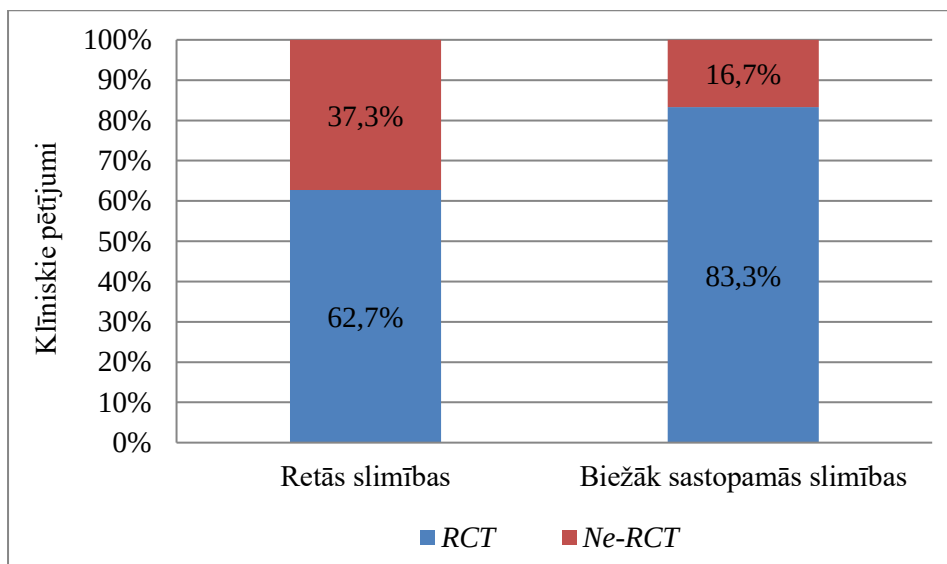
* Detalizēta, ar klīnisko pētījumu protokolu saistīta informācija (tostarp katra pētījuma unikāls *EudraCT* numurs, sākuma un beigu datums u. c.) ir pieejama, izmantojot 1. pielikumā sniegtās ES klīnisko pētījumu reģistra (*clinicaltrialsregister.eu*) tīmekļa saites.

3.2.2. Reto slimību klīnisko pētījumu salīdzinājums ar klīniskajiem pētījumiem biežāk sastopamām slimībām

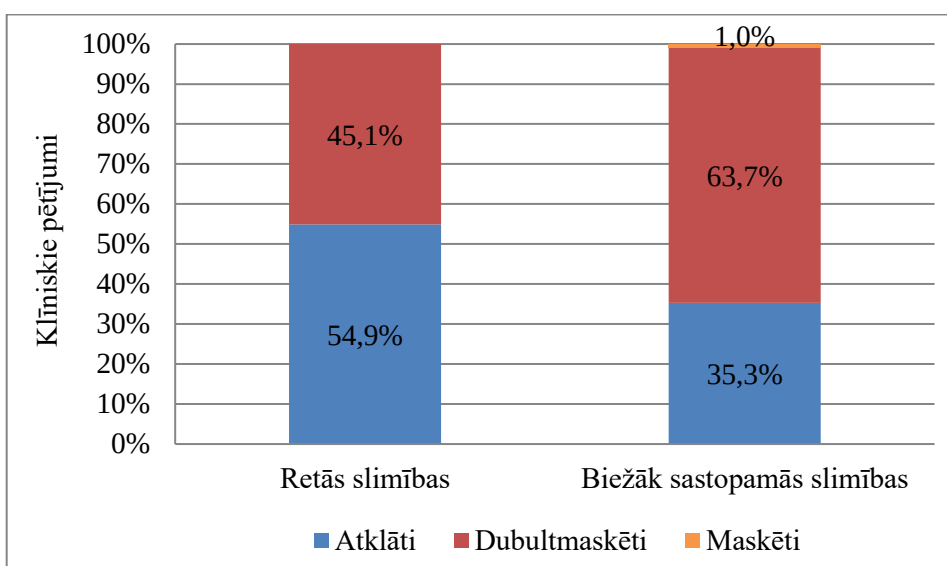
Būtiskas atšķirības netika konstatētas kopējās dzīvildzes (OS) kā primārā mērķparametra izmantošanā (attiecīgi 9,8 % pret 13,7 %, $p = 0,608$) starp reto slimību un biežāk sastopamo slimību klīniskajiem pētījumiem (3.1. attēls). Tomēr retajām slimībām retāk tika veikti randomizēti kontrolēti pētījumi (62,7 % pret 83,3 %, $p = 0,008$) (3.2. attēls) un dubultmaskēti pētījumi (45,1 % pret 63,7 %, $p = 0,035$) (3.3. attēls), kā arī rezultātu salīdzinājumam retāk tika izmantotas aktīvās kontroles (36,4 % pret 58,8 % no kontrolētiem pētījumiem pie 10 % nozīmīguma līmeņa, jo Fišera testa $p = 0,052$) (3.4. attēls). Reto slimību klīniskajos pētījumos tika iesaistīts mazāk dalībnieku, nekā biežāk sastopamajām slimībām (attiecīgi vidēji: 18,3 pret 40,2 pacientiem (95 % ticamības intervāls (*confidence interval* – CI) starpībai 9,8–33,9, $p = 0,014$) Latvijā (3.5. attēls), 181,0 pret 626,9 pacientiem (95 % CI 239,3–652,5, $p < 0,001$) EEZ (3.6. attēls) un 335,8 pret 1406,3 pacientiem (95 % CI 548,0–1593,0, $p < 0,001$) klīniskajā pētījumā kopumā (3.7. attēls)). Lai gan pētījumu ilgums ievērojami neatšķīrās starp abām grupām (vidēji 38,3 pret 36,4 mēnešiem, 95 % CI -10,9–7,1, $p = 0,652$) (3.8. attēls). Visi analizē iekļautie klīniskie pētījumi bija daudzcentru starptautiskie pētījumi, kas tika veikti vairākās EEZ dalībvalstīs un/vai veikti gan EEZ, gan ārpus tās.



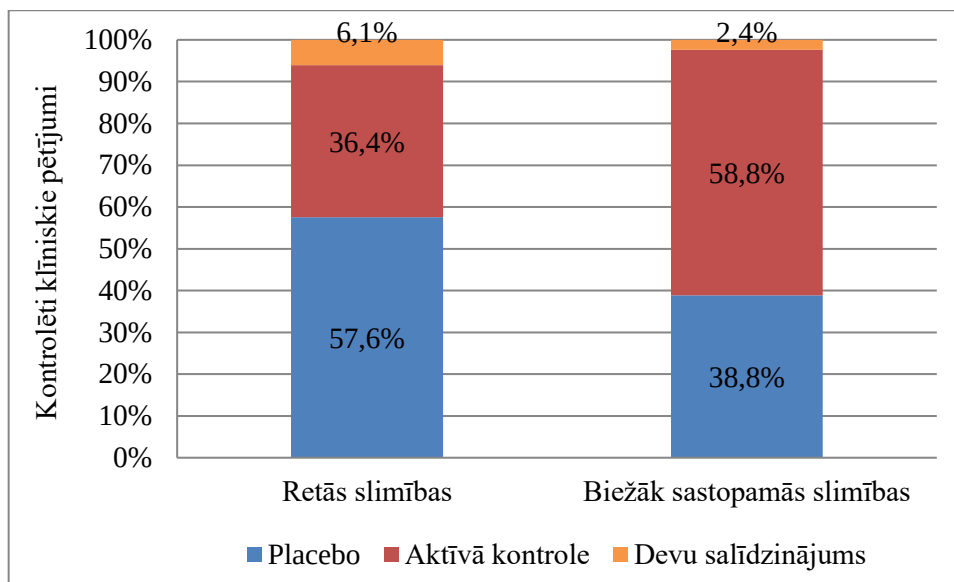
3.1. att. Klīnisko pētījumu primārie mērķparametri



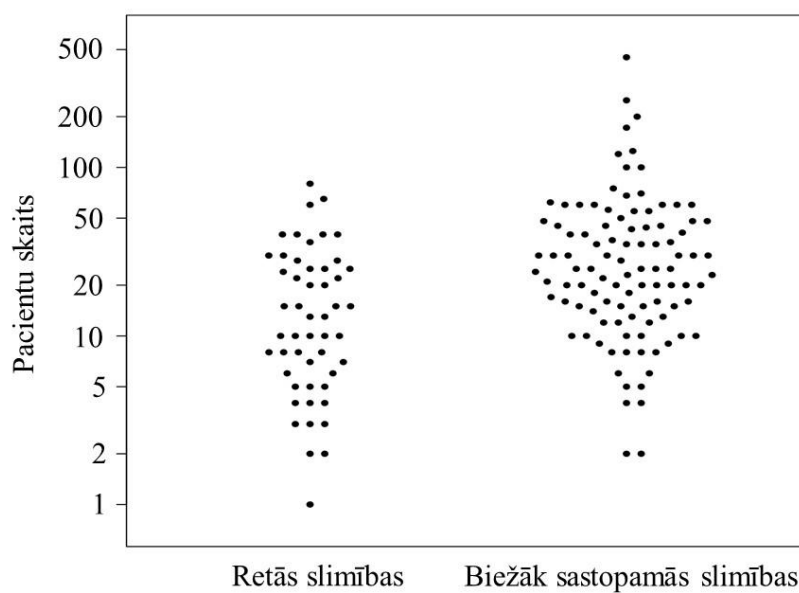
3.2. att. **Klīnisko pētījumu randomizācija**



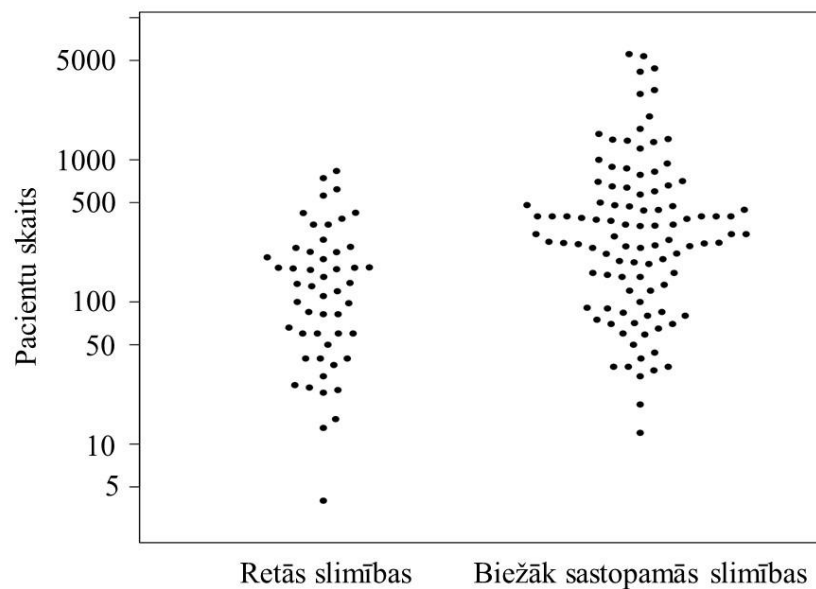
3.3. att. **Klīnisko pētījumu maskēšana**



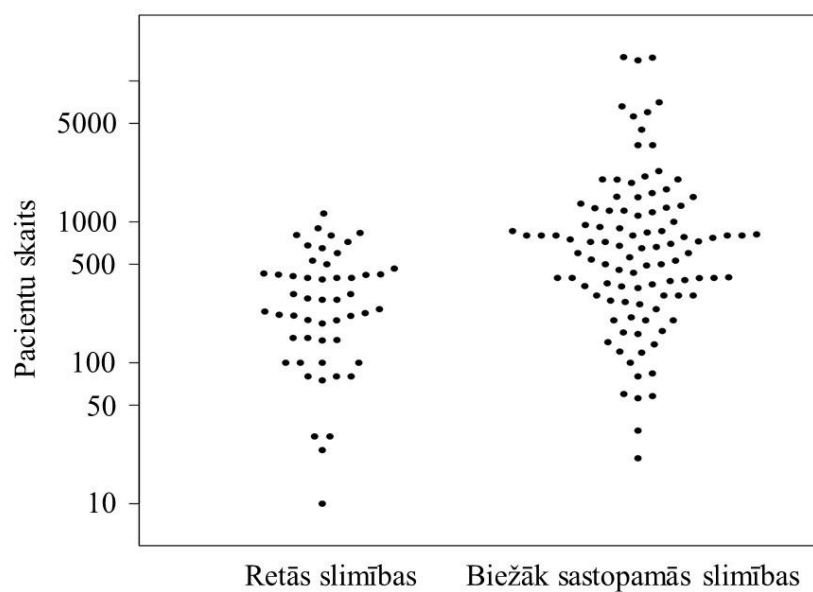
3.4. att. **Klīnisko pētījumu kontrole**



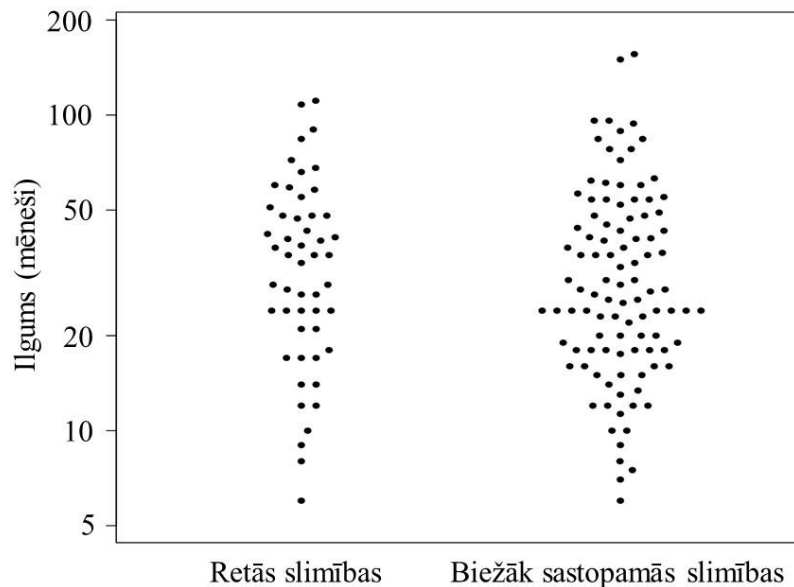
3.5. att. **Paredzamais klīniskajos pētījumos iesaistīto pacientu skaits Latvijā**



3.6. att. **Paredzamais klīniskajos pētījumos iesaistīto pacientu skaits EEZ**



3.7. att. **Paredzamais klīniskajos pētījumos kopumā iesaistīto pacientu skaits**



3.8. att. Paredzamais klīnisko pētījumu ilgums

3.3. Orfānzāles

3.3.1. Orfānzāles Eiropā un Latvijā

Farmācijas kompānijas iesniedz *EMA* vienotu zāļu reģistrācijas pieteikumu centralizētās procedūras ietvaros. Aģentūras zinātniskās komitejas veic iesniegto dokumentu novērtēšanu un sniedz atzinumu Eiropas Komisijai. Pozitīva atzinuma gadījumā Eiropas Komisija izsniedz orfānzālēm centralizēto reģistrācijas apliecību, kas ir derīga visās ES dalībvalstīs (arī Latvijā). Lēmumi par orfānzāļu statusa piešķiršanu un tirdzniecības atļaujas izsniegšanu tiek pieņemti ES līmenī, savukārt lēmumi attiecībā uz orfānzāļu cenu noteikšanu un kompensāciju ir dalībvalstu kompetence.

Zāļu valsts aģentūra (*ZVA*) iekļauj Latvijas Republikas Zāļu reģistrā Latvijā reģistrētās zāles, kā arī *EMA* centralizēti reģistrētās zāles (Aymé and Rodwell, 2013). *ZVA* ir arī atbildīga par regulāru informācijas vākšanu un izplatīšanu par zālēm, tostarp orfānzālēm, kā arī par zāļu drošības informācijas apkopošanu, izvērtējot iespējamos riskus un koordinējot pasākumus riska mazināšanai. Eiropas Kopienas un dalībvalstu uzskaitē par veicināšanas pasākumiem orfānzāļu zinātniskās izpēti, tirdzniecības, izstrādes un pieejamības atbalstam tika ziņots, ka Latvijā *ZVA* ir tiesīga pieņemt lēmumu par maksas samazināšanu vai atbrīvojumu no maksas tādām darbībām, kas saistītas ar zāļu novērtējumu vai reģistrāciju, ja tās (ar piešķirto orfānzāļu statusu vai bez tā) ir paredzētas reto slimību ārstēšanai (European Commission, 2005). Uzskaitē arī norādīts, ka *ZVA* var izsniegt izplatīšanas atļauju Latvijā neregistrētām zālēm, ja tās ir

paredzētas reto slimību ārstēšanai (individuāliem pacientiem uz receptes pamata vai ārstniecības iestādēm uz rakstiska pieprasījuma pamata).

Reto slimību pacientiem pastāv iespēja saņemt ārstēšanu ar vēl neregistrētām orfānzālēm īpašās programmas ietvaros, ko sauc par zāļu lietošanu līdzjūtības dēļ (*compassionate use*). Šī programma ir paredzēta slimībām, kuras nevar apmierinoši ārstēt ar reģistrētajām zālēm. ZVA ir apstiprinājusi vairākas līdzjūtības zāļu lietošanas programmas Latvijas slimnīcās (Akuličs, 2012): pretgripas līdzekļiem (oseltamivīrs un zanamivīrs) intravenozai ievadīšanai, zālēm pret hronisku C vīrushepatītu (boceprevīrs) un pretvēža medikamentiem (dasatinibs un pazopanibs) Filadelfijas hromosomas pozitīvas hroniskas leikozes un mīksto audu metastātiskas sarkomas ārstēšanai. Dasatinibs (*Sprycel*) ir orfānmedikaments, kas ir iekļauts kompensējamo zāļu C sarakstā. Savukārt pazopanibam (*Votrient*) sākotnēji tika piešķirts orfānzāļu statuss, bet vēlāk tas tika izņemts no ES zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai reģistra pēc sponsora pieprasījuma.

3.3.2. Orfānzāļu pieejamība Latvijas tirgū

2014. gada aprīlī Latvijas tirgū bija pieejamas 34 orfānzāles (3.2. tabula), tajā skaitā 6 medikamenti, kas vairs nav uzskatāmi par orfānzālēm ES. Šiem medikamentiem sākotnēji tika piešķirts orfānzāļu statuss, bet vēlāk tie tika izņemti no ES zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai reģistra vai nu pēc sponsora pieprasījuma (*Afinitor*, *Glivec*, *Revolade* un *Sutent*), vai nu pēc tirgus ekskluzivitātes perioda beigām (*Aldurazyme* un *Ventavis*). Tas nozīmē, ka šajā periodā Latvijā bija pieejami tikai 28 medikamenti ar spēkā esošo orfānzāļu statusu, t. i., 38,9 % no 72 ES reģistrētajām orfānzālēm.

3.2. tabula

Latvijā pieejamās orfānzāles (04.2014.)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Indikācijas	Kompensācijas kategorija
<i>Afinitor</i> *	Everolims	Aizkuņģa dziedzera neiroendokrīnie audzēji (<i>pNET</i>) Nieru šūnu karcinoma (<i>RCC</i>)	—
<i>Aldurazyme</i> *	Laronidāze	Mukopolisaharidoze I (<i>MPS I</i>)	BKUS programma
<i>Arzerra</i>	Ofatumumabs	Hroniska limfoleikoze (<i>CLL</i>)	Individuālā kompensācija
<i>Atriance</i>	Nelarabīns	T-šūnu akūta limfoblastiska leikoze (<i>T-ALL</i>) T-šūnu limfoblastiska limfoma (<i>T-LBL</i>)	Individuālā kompensācija

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Indikācijas	Kompensācijas kategorija
<i>Carbaglu</i>	Karglumīnskābe	Hiperamonēmija	–
<i>Cystadane</i>	Bezūdens betaīns	Homocistinūrija	BKUS programma/ Individuālā kompensācija
<i>Diacomit</i>	Stiripentols	Smaga miokloniska epilepsija agrā bērnībā (<i>Dravet sindroms</i>)	Individuālā kompensācija
<i>Elaprased</i>	Idursulfāze	MPS II (<i>Hantera sindroms</i>)	BKUS programma
<i>Evoltra</i>	Klofarabīns	ALL	–
<i>Exjade</i>	Deferazirokss	Asins pārļiešanas izraisīta dzelzs pārslodze pacientiem ar bēta talasēmiju	Individuālā kompensācija
<i>Gliolan</i>	5-amino-levulīnskābe	Ļaundabīga glioma	–
<i>Glivec*</i>	Imatinibs	<i>Ph+ CML</i> <i>GIST</i> Paugurainā dermatofibrosarkoma <i>Ph+ ALL</i> Hipereozinofilijas sindroms Mielodisplastiskas/ mieloproliferatīvas slimības	Kompensējamo zāļu A saraksts (iepriekš C saraksts) Individuālā kompensācija
<i>Increlex</i>	Mekasermīns	Primārs insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 deficīts	BKUS programma
<i>Jakavi</i>	Ruksolitinibs	Mielofibroze	–
<i>Kuvan</i>	Sapropterīns	Hiperfenilalaninēmija pacientiem ar fenilketonūriju vai tetrahidrobiopterīna deficītu	BKUS programma
<i>Litak</i>	Kladribīns	Matšūnu leikoze	–
<i>Mozobil</i>	Pleriksafors	Asinsrades cilmes šūnu transplantācija pacientiem ar limfomu vai multiplo mielomu	Individuālā kompensācija
<i>Myozyme</i>	Alfa alglukozidāze	<i>Pompe</i> slimība	–
<i>Nexavar</i>	Sorafenibs	Hepatocelulārā karcinoma <i>RCC</i>	Individuālā kompensācija
<i>Nplate</i>	Romiplostims	Imūna (idiopātiska) trombocitopēniska purpura (ITP)	Individuālā kompensācija
<i>Orfadin</i>	Nitisinons	Iedzimta 1. tipa tirozinēmija	–
<i>Pedea</i>	Ibuprofēns	Atvērts arteriālais vads priekšlaicīgi dzimušiem bērniem	–
<i>Peyona</i>	Kofeīna citrāts	Primāra apnoja priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem	–
<i>Revatio</i>	Sildenafilis	Pulmonālā arteriālā hipertensija (PAH)	Individuālā kompensācija
<i>Revolade*</i>	Eltrombopags	ITP	Individuālā kompensācija
<i>Sprycel</i>	Dasatinibs	<i>Ph+ CML</i> <i>Ph+ ALL</i>	Kompensējamo zāļu C saraksts (iepriekš individuālā kompensācija)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Indikācijas	Kompensācijas kategorija
<i>Sutent*</i>	Sunitinibs	<i>GIST</i> <i>RCC</i> <i>pNET</i>	Individuālā kompensācija
<i>Tasigna</i>	Nilotinibs	<i>Ph+ CML</i>	Kompensējamo zāļu C saraksts
<i>Tobi Podhaler</i>	Tobramicīns	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> izraisīta plaušu infekcija pacientiem ar cistisko fibrozi	—
<i>Ventavis*</i>	Iloprosts	PAH	—
<i>Volibris</i>	Ambrizentāns	PAH	Individuālā kompensācija
<i>Votubia</i>	Everolims	Ar tuberozās sklerozes kompleksu saistīta nieru angiomiolipoma vai subependimāla milzšūnu astrocitoma	—
<i>Wilzin</i>	Cinks	Vilsona slimība	Individuālā kompensācija
<i>Yondelis</i>	Trabektedīns	Mīksto audu sarkoma Olnīcu vēzis	—

**Afinitor, Aldurazyme, Glivec, Revolade, Sutent un Ventavis* vairs nav uzskatāmi par orfānzālēm ES

Latvijā orfānzāles tiek izplatītas gan slimnīcu aptiekās, gan vispārēja tipa aptiekās. Jāatzīmē, ka dažas orfānzāles tika norādītas kā pieejamas ZVA zāļu reģistrā, taču tās netika uzskatītas par pieejamām Latvijā, jo tās neatbilda šajā pētījumā noteiktajiem zāļu pieejamības kritērijiem (t. i., zāles tika uzskatītas par pieejamām, ja tās tika tirgotas/ izplatītas Latvijā, pamatojoties vismaz uz diviem metodoloģijas sadaļā minētajiem avotiem). Piemēram, *Torisel* tika norādīts kā pieejams ZVA reģistrā, lai gan zāļu ražotājs ir apstiprinājis pretējo. Individuālās kompensācijas dati liecina, ka 2008. gadā *Torisel* tika apmaksāts diviem pacientiem ar nieru ļaundabīgu audzēju. Pēc zāļu ražotāja sniegtās informācijas *Somavert* (kas pēc tirgus ekskluzivitātes perioda beigām Eiropā vairs nav uzskatāms par orfānmedikamentu) bija pieejams Latvijā īsi pēc reģistrācijas, taču pieprasījuma trūkuma dēļ medikaments vairs nav pieejams. Kā norādīja vairumtirgotāji, medikamenti *Tracleer* un *Vidaza* kādreiz bija viņu noliktavās, bet pašlaik tie vairs nav pieejami Latvijā. Šo informāciju apstiprināja arī zāļu ražotāji.

ZVA zāļu reģistrā nebija informācijas par *Gliolan* pieejamību, lai gan medikaments tika norādīts kā pieejams *EUCERD* ziņojumos. Produkta pieejamību apstiprināja arī zāļu ražotājs un vairumtirgotājs. Zālēm *Gliolan* ir īpaši lietošanas nosacījumi. Medikamentu drīkst lietot tikai pieredzējuši neiroķirurgi, kuri ir pabeiguši apmācības kursu fluorescences vadītas ķirurģijas metodēs (procedūras laikā izmanto fluorescences mikroskopu) ļaundabīgas gliomas rezekcijā. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jārīko augstāk minētais apmācības kurss. Saskaņā

ar RAĪ sniegto informāciju Latvijā bija viens neiroķirurgs ar pieredzi produkta lietošanā. ZVA zāļu reģistrā nebija informācijas par *Diacomit* pieejamību, taču medikaments tika norādīts kā pieejams *EUCERD* ziņojumos, kā arī tas tika individuāli kompensēts katru gadu periodā no 2008. gada līdz 2012. gadam. ZVA zāļu reģistrā nebija informācijas arī par *Aldurazyme* pieejamību, lai gan zāļu ražotājs ir apstiprinājis, ka produkts ir pieejams. *Aldurazyme* tika norādīts kā pieejams *EUCERD* 2013. gada ziņojumā, kā arī tas tika saņemts BKUS “Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem” programmas ietvaros 2014. gadā.

Dažu orfānzāļu ražotāji norādīja, ka noteikti medikamenti (*Atriance*, *Orfadin*, *Yondelis*, *Savene*, *Litak* un *Vpriv*) būtu pieejami pēc pieprasījuma, ja tiktu atklāti pacienti, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar šiem medikamentiem. *Yondelis* ražotājs vienu reizi apgādāja slimnīcu ar medikamentu bez maksas, taču tas neietekmēja turpmāko zāļu pieejamību. PSKUS iepirka tikai dažus *Ventavis* iepakojumus gadā, tāpēc produkts bija pieejams diezgan reti un tikai PSKUS pacientiem. *Afinitor* arī bija pieejams Latvijā, un pēc zāļu ražotāja datiem valstī varētu būt aptuveni seši pacienti, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar šo medikamentu.

3.3.3. Piekļuves iespējas orfānzālēm (kompensācijas mehānismi) Latvijā

Latvijā nav specifiskas orfānzāļu cenu veidošanas politikas. Izmaksas, kas ir saistītas ar retajām slimībām un orfānzālēm, šobrīd ir iekļautas valsts veselības aprūpes budžetā (Aymé and Rodwell, 2013; Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Ar kompensāciju ir iespējams saņemt tās zāles, kas ir iekļautas kompensējamo zāļu sarakstā, kā arī, pamatojoties uz speciālistu konsilija lēmumu, zāles var tikt kompensētas individuālā kompensācijas mehānisma ietvaros ar ierobežojumu līdz EUR 14 229 (iepriekš LVL 10 000) uz vienu pacientu gadā (Ministru kabineta noteikumi Nr. 899, 2006). Galvenais princips zāļu iekļaušanai kompensējamo zāļu sarakstā ir tas, ka zālēm ir jābūt terapeitiski efektīvām un izmaksu efektīvām, t. i., lēmums ir uz vērtībām balstīts un nav specifisks orfānzālēm. Kompensējamo zāļu saraksts sastāv no trim daļām: A sarakstā iekļauj līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes zāles; B sarakstā iekļauj zāles, kurām nav līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes analogu; C sarakstā iekļauj tādas zāles, kuru izmaksas viena pacienta ārstēšanai pārsniedz EUR 4269 (iepriekš LVL 3000) gadā, ar nosacījumu, ka zāļu ražotājs ārstēšanas izdevumus noteiktam pacientu skaitam apņemas segt no saviem līdzekļiem (ne mazāk kā 10 % apmērā). NVD izvērtē terapeitisko vērtību, cenu, sagaidāmo ietekmi uz budžetu un izmaksu efektivitāti katram medikamentam, pirms tas tiek iekļauts kompensējamo zāļu sarakstā. Zāļu cena tiek salīdzināta ar cenām citās ES valstīs. Kompensējamo zāļu cenai ir jābūt ne augstākai par šo zāļu trešo

zemāko cenu Čehijā, Dānijā, Rumānijā, Slovākijā un Ungārijā un ne augstākai kā Igaunijā un Lietuvā.

Veselības aprūpe reto slimību pacientiem līdz 18 gadu vecumam kopumā ir atzīstama kā apmierinoša (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Kopš 2009. gada bērniem tiek nodrošināta ārstēšana ar dažām orfānzālēm valsts finansētās un BKUS koordinētās programmas “Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem” ietvaros (Aymé and Rodwell, 2013; Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013). Periodā no 2010. gada līdz 2014. gadam šīs programmas ietvaros tika nodrošināti pieci (14,7 %) orfānmedikamenti: *Elaprase*, *Cystadane*, *Increlex*, *Kuvan* un *Aldurazyme*. Taču, pacientiem sasniedzot 18 gadu vecumu un pārejot pieaugušo pacientu grupā, vairums pacientu zaudē līdz tam saņemto valsts atbalstu zāļu iegādei un rehabilitācijas pakalpojumu apmaksai. Latvijā kā pozitīvs piemērs reto slimību jomā jāatzīmē arī cistiskās fibrozes pediatriko pacientu aprūpe ar multidisciplinārās komandas pieeju, kurā iesaistīti pediatri, ģenētiķi, pulmonologi, psihologi un sociālie darbinieki.

Zāļu kompensācijas sistēma daļēji nodrošina piekļuvi orfānzālēm. *Glivec*, *Sprycel* un *Tasigna* ilgu laiku bija vienīgie trīs (8,8 %) orfānmedikamenti, kas tika iekļauti kompensējamo zāļu sarakstā. *Glivec* bija viens no pirmajiem Latvijā pieejamajiem orfānmedikamentiem (kopš 2001. gada), kā arī pirmais un tobrīd vienīgais orfānmedikaments, kas tika iekļauts kompensējamo zāļu C sarakstā. Tas tika kompensēts Filadelfijas hromosomas pozitīvas hroniskas mieloleikozes (*Ph+ CML*) otrās līnijas ārstēšanai. Sākot ar 2013. gada maiju, *Glivec* tika pārvietots uz kompensējamo zāļu A sarakstu sakarā ar to, ka tirgū kļuva pieejami lētāki medikamenta ģenēriskie analogi. Rezultātā ir mainījušies arī imatiniba izrakstīšanas un kompensācijas kritēriji. To var izrakstīt onkologs-ķīmijterapeits, hematologs vai bērnu hematoonkologs saskaņā ar konsīlija slēdzienu. Preparāts tiek kompensēts pacientiem ar *Ph+ CML*, akūtu limfoleikozī (*Ph+ ALL*), kaulu smadzeņu transplantātu un gremošanas trakta stromas audzēju (*GIST*). Savukārt *Sprycel* un *Tasigna* tiek kompensēti saskaņā ar hematologu konsīlija slēdzienu pieaugušiem *Ph+ CML* pacientiem hroniskā fāzē, kuriem nav efekta no terapijas ar imatinibu (otrās līnijas terapija).

Individuālai zāļu kompensācijai ir paredzēti ne vairāk kā divi procenti no zāļu iegādes izdevumu kompensācijai piešķirtajiem līdzekļiem ar ierobežojumu EUR 14 229 apmērā uz vienu pacientu gadā. Laika posmā no 2008. gada līdz 2012. gadam individuālās kompensācijas ietvaros tika kompensētas piecpadsmit (44,1 %) orfānzāles: *Arzerra*, *Atriance*, *Cystadane*, *Diacomit*, *Exjade*, *Glivec*, *Mozobil*, *Nexavar*, *Nplate*, *Revatio*, *Revolade*, *Sprycel*, *Sutent*, *Volibris* un *Wilzin*. Līdz 2013. gada janvārim *Revolade* un *Arzerra* tika kompensēti individuāliem pacientiem, taču 2013. gada janvārī tika grozīti Ministru kabineta noteikumi attiecībā uz zāļu individuālo kompensāciju. Saskaņā ar jaunajiem noteikumiem zāles tiek

individuāli kompensētas tikai gadījumos, kad pacienta diagnoze nav iekļauta to slimību sarakstā, kuru ārstēšanai paredzēto zāļu iegādes izdevumi tiek kompensēti, kā arī tad, ja diagnoze ir iekļauta sarakstā, bet kompensējamo zāļu sarakstā nav iekļautas nevienas zāles attiecīgās diagnozes ārstēšanai. *Arzerra* un *Revolade* gadījumā abu medikamentu indikācijas, attiecīgi hroniska limfoleikoze (*CLL*) un imūna (idiopātiska) trombocitopēniska purpura (ITP), ir iekļautas iepriekš minētajā slimību sarakstā, bet kompensējamo zāļu sarakstā ir iekļautas citas zāles šo slimību ārstēšanai, tādēļ pacientu piekļuve medikamentiem *Arzerra* un *Revolade* ir būtiski apgrūtināta. Līdzīga situācija var būt arī ar citām orfānzālēm, kuras iepriekš tika kompensētas individuālās kompensācijas ietvaros. Piemēram, individuālā kompensācija sedz apmēram pusi no *Volibris* iegādes izdevumiem, bet pārējās izmaksas ir jāsedz zāļu ražotājam vai pašam pacientam. *Nexavar* gadījumā valsts apmaksāto zāļu iegādes izdevumu daļa ir vēl mazāka. Tā veido mazāk par ceturtdaļu no kopējām izmaksām, tādēļ *Nexavar* lielākoties iegādājas individuālie pacienti par savu naudu (dažiem pacientiem ceturtdaļu apmaksā NVD, bet atlikušo daļu apmaksā zāļu ražotājs). Tomēr ir arī atsevišķi pozitīvi izņēmumi, piemēram, *Revatio* kompensācijas izmaksas nepārsniedz *EUR* 14 229 limitu, tāpēc valsts to pilnībā apmaksā. Laika posmā no 2008. gada līdz 2012. gadam *Revatio* tika kompensēts visbiežāk no visām orfānzālēm individuālās kompensācijas ietvaros.

Nozīmīga problēma, ar ko saskaras reto slimību pacienti, ir saistīta ar speciāliem pārtikas produktiem un medicīnisko uzturu. Neskatoties uz to, ka daži no šiem pārtikas produktiem reto slimību pacientiem ir vitāli svarīgi, Latvijā tie parasti nav klasificēti kā zāles. Nereti medicīniskais uzturs ir ne tikai galvenais, bet arī vienīgais veids, kādā tiek uzņemta pārtika, un tā lietošanas pārtraukšana var būt dzīvībai bīstama. Latvijā līdz šim nav ieviesta vienota kārtība medicīniskā uztura reģistrācijai (Veselības ministrijas rīkojums Nr. 110, 2013), līdz ar to ražotājs var izvēlēties sev piemērotāko reģistrācijas veidu, visbiežāk vadoties pēc izmaksu apsvērumiem. Rezultātā nav iespējams piemērot šiem produktiem tādu pašu apmaksas kārtību, kā kompensējamo zāļu sarakstā iekļautajām zālēm.

3.3.4. Orfānzāles ķirurģijā

Tika identificētas 15 orfānzāles, kas tiek lietotas operāciju laikā, kā arī pirms vai pēc tām (3.3. tabula). 8 zāles (53,3 %) ir indicētas dažāda veida audzēju ārstēšanai, no tām 4 zāles (26,7 %) tiek lietotas cilmes šūnu transplantācijai. Dekssrazoksāns ir indicēts antraciklīnu ekstravazācijas seku ārstēšanai kā antidots antraciklīniem, kas ir plaši lietoti pretvēža līdzekļi. Tas padara onkoloģiju par vēl plašāku jomu orfānzālēm.

Orfānzāles, kas ir saistītas ar ķirurģiju (03.2013.)

Aktīvā viela	Zāļu nosaukums	Apstiprinātās indikācijas
Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu	<i>NexoBrid</i>	Krevels noņemšana pacientiem ar dziļiem nepilna un pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem
Romiplostims	<i>Nplate</i>	Hroniskas idiopātiskās trombocitopēniskās purpuras (ITP) ārstēšana pacientiem pēc splenektomijas, kuri ir nejutīgi pret citu terapiju (kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem)
Eltrombopags	<i>Revolade*</i>	
Teduglutīds	<i>Revestive</i>	Īsās zarnas sindroma ārstēšana. Pacientu stāvoklim pēcoperācijas zarnu adaptācijas periodā jābūt stabilam
Ibuprofēns	<i>Pedea</i>	Hemodinamiski nozīmīga atvērta arteriālā vada (<i>patent ductus arteriosus</i>) ārstēšana priekšlaicīgi dzimušiem bērniem
Zikonotīds	<i>Prialt</i>	Stipru hronisku sāpju ārstēšana pacientiem, kuriem nepieciešama intratekāla anestēzija
Deksrazoksāns	<i>Savene</i>	Antraciklīnu ekstravazācijas seku ārstēšana
Celekoksibs	<i>Onsenal**</i>	Adenomatozo zarnu polipu skaita samazināšana pacientiem ar ģimenes adenomatozo polipozi (<i>FAP</i>) kā papildu terapijas līdzeklis, ko lieto līdztekus operatīvai terapijai un turpmākai endoskopiskai novērošanai pēc operācijas
5-aminolevulīnskābe	<i>Gliolan</i>	Ļaundabīgo audu vizualizācija ļaundabīgas gliomas operācijas laikā
Mifamurtīds	<i>Mepact</i>	Augstas malignitātes pakāpes rezecējamas nemetastātiskas osteosarkomas ārstēšana bērniem, pusaudžiem un jauniešiem pēc makroskopiski pilnīgas ķirurģiskas rezekcijas
Imatinibis	<i>Glivec*</i>	Adjuvanta ārstēšana pacientiem ar nozīmīgu recidīva risku pēc <i>Kit (CD117)</i> pozitīvu gremošanas trakta stromas audzēju (<i>GIST</i>) rezekcijas
Brentuksimaba vedotīns	<i>Adcetris</i>	Recidivējošas vai refraktāras <i>CD30+</i> Hodžkina limfomas ārstēšana pēc autologo cilmes šūnu transplantācijas
Busulfāns	<i>Busilvex</i>	Sagatavojoša terapija pirms standarta asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (<i>HSCT</i>)
Tiotepa	<i>Tepadina</i>	Sagatavojoša terapija pirms allogēnas vai autologas <i>HSCT</i> hematoloģisku slimību gadījumā; norobežotu audzēju ārstēšana, kad ir piemērota ķīmijterapija ar lielām devām un <i>HSCT</i> atbalstu
Pleriksafors	<i>Mozobil</i>	Asinsrades cilmes šūnu mobilizācija perifērajās asinīs ar tai sekojošu autologu transplantāciju pacientiem ar limfomu un multiplo mielomu

* *Glivec* un *Revolade* vairs nav uzskatāmi par orfānzālēm ES.

** *Onsenal* ir atsaukts no ES tirgus.

Romiplostims un eltrombopags ir indicēti pacientiem ar idiopātisko trombocitopēnisko purpuru. Eltrombopagam (līdzīgi kā imatinibam) sākotnēji tika piešķirts orfānzāļu statuss, bet vēlāk tas tika izņemts pēc sponsora pieprasījuma no ES zāļu reģistra reti sastopamu slimību ārstēšanai. Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas ir bagātināts ar bromelaīnu (*NexoBrid*), tiek

lietots, lai samazinātu apdegušo audu ķirurģiskas izņemšanas un/vai ādas transplantācijas nepieciešamību vai apjomu. Brūces laukumam, uz kura saglabājusies krevele, var būt nepieciešama tās ķirurģiska noņemšana. Saskaņā ar EMA prasībām *NexoBrid* izplatīšanai ir jābūt kontrolētai, lai panāktu, ka līdzeklis nav pieejams lietošanai centrā, līdz vismaz viens centra ķirurgs ir saņēmis oficiālu apmācību *NexoBrid* lietošanā.

Zāļu *Onsenal* reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) nav spējis sniegt papildu datus, kas nepieciešami, lai izpildītu īpašās saistības attiecībā uz klīnisko pētījumu programmu. *Onsenal* tirdzniecības atļauja ES tika brīvprātīgi atsaukta 2011. gada martā sakarā ar lēnu pacientu iesaistīšanu ģimenes adenomatozās polipozes klīniskajā pētījumā. Celekoksibs ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL), kuru ar citu nosaukumu (*Celebrex*) identiskā zāļu formā (cietās kapsulas) tas pats ražotājs izplata osteoartrīta, reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta simptomātiskai terapijai. Tāpēc pastāv iespēja šī medikamenta lietošanai ārpus apstiprinātajām indikācijām jeb lietošanai neatbilstīgi zāļu instrukcijai (*off-label use*). Vēl viens NPL ir ibuprofēns, kas ir ļoti plaši lietots bezrecepšu medikaments. Ibuprofēns ir aktīvā viela medikamentam *Pedea*, kuram ir piešķirts orfānzāļu statuss atvērta arteriālā vada (*patent ductus arteriosus*) ārstēšanai priekšlaicīgi dzimušiem bērniem. Taču atšķirībā no citiem ibuprofēnu saturošiem produktiem, kuri tiek galvenokārt lietoti tablešu vai iekšķīgi lietojamu suspensiju veidā, *Pedea* ir šķīdums injekcijām. Terapijas kursā tiek nozīmētas trīs intravenozas injekcijas ar 24 stundu intervālu. Pirmā injekcija ir jāveic tad, kad ir pagājušas 6 stundas pēc piedzimšanas. Ja arteriālais vads nenoslēdzas 48 stundas pēc pēdējās injekcijas ievadīšanas, vai arī tas atkal atveras, tad var nozīmēt otru 3 devu kursu. Ja stāvoklis nemainās pēc otrā ārstēšanas kursa, var būt nepieciešama atvērta arteriālā vada ķirurģiska noslēgšana.

Zikonoīda pētījumos sāpju etioloģija bija dažāda un ietvēra sāpes mugurkaulā, galvenokārt neveiksmīgas mugurkaula operācijas dēļ. Tikmēr deksrazoksāna pētījumu kopējais mērķis bija izpētīt intravenozi ievadīta preparāta efektivitāti audu bojājuma novēršanā nejaušas antraciklīna ekstravazācijas gadījumā un tādējādi arī bojāto audu ķirurģiskas ekscīzijas nepieciešamības novēršanā. Komerciāli ļoti veiksmīgs pretvēža medikaments jeb “blokbāsters” imatinibs (*Glivec*) ir iekļauts šajā pētījumā, jo viena no tā indikācijām ir pacientu ar nozīmīgu recidīva risku pēc *Kit (CD117)* pozitīvu gremošanas trakta stromas audzēju rezekcijas adjuvanta ārstēšana. Lai gan sākotnēji tam tika piešķirts orfānzāļu statuss plašam onkoloģisko stāvokļu lokam: hroniskai mieloleikozei, ļaundabīgiem gremošanas trakta stromas audzējiem, paugurainai dermatofibrosarkomai, akūtai limfoblastiskai leikozei, hroniskai eozinofīlai leikozei (hipereozinofīlijas sindromam) un mielodisplastiskām/ mieloproliferatīvām slimībām.

6 no 15 orfānzālēm (40 %), kas tika iekļautas analīzē, bija pieejamas Latvijas tirgū (3.4. tabula). Zāļu pieejamība tirgū vēl nenozīmē, ka pastāv reālas piekļuves iespējas šīm zālēm,

tādēļ svarīgs jautājums ir medikamentu kompensācija. Tikai viens (6,7 %) orfānmedikaments (imatinibs) bija iekļauts kompensējamo zāļu C sarakstā (pašlaik A sarakstā). Kompensējamo zāļu sarakstā iekļautie medikamenti tiek kompensēti konkrētām indikācijām, nevis visām apstiprinātajām indikācijām. Imatinibs tika apmaksāts pacientiem ar hronisku mieloleikozi un kaulu smadzeņu transplantāciju. Pārējās zāles potenciāli varētu tikt apmaksātas individuālās kompensācijas sistēmas ietvaros, taču periodā no 2008. gada līdz 2012. gadam tikai 3 medikamenti tika kompensēti šīs sistēmas ietvaros: romiplostims, eltrombopags un pleriksafors. Zālēm *Gliolan* ir īpaši lietošanas nosacījumi. Šīs zāles drīkst lietot tikai pieredzējuši neiroķirurgi, kuri ir pabeiguši apmācības kursu fluorescences vadītas ķirurģijas metodēs (procedūras laikā izmanto fluorescences mikroskopu) ļaundabīgas gliomas rezekcijā. RAĪ ir jārīko iepriekš minētais apmācības kurss. Saskaņā ar RAĪ sniegto informāciju Latvijā bija viens neiroķirurgs ar pieredzi produkta lietošanā.

3.4. tabula

Ar ķirurģiju saistītas orfānzāles, kas ir pieejamas Latvijā (03.2013.)

Aktīvā viela	Zāļu nosaukums	Kompensācijas kategorija	Kompensācijas nosacījumi
Imatinibs	<i>Glivec*</i>	Kompensējamo zāļu C saraksts (pašlaik A saraksts) Individuālā kompensācija	<i>Ph+ CML</i> ; kaulu smadzeņu transplantācija
Romiplostims	<i>Nplate</i>	Individuālā kompensācija	Tika kompensēts esenciālās (hemorāģiskās) trombocitēmijas ārstēšanai
Eltrombopags	<i>Revolade*</i>		Tika kompensēts limfoīdo, asinsrades un radniecīgu audu audzēju ar nenoteiktu vai nezināmu dabu ārstēšanai
Pleriksafors	<i>Mozobil</i>		Tika kompensēts nodulārās sklerozes un folikulārās limfomas ārstēšanai
5-amino-levulīnskābe	<i>Gliolan</i>	—	Medikamenti bija pieejami Latvijā, bet netika iekļauti kompensējamo zāļu sarakstā, kā arī netika kompensēti individuāli periodā no 2008. gada līdz 2012. gadam
Ibuprofēns	<i>Pedea</i>		

**Glivec* un *Revolade* vairs nav uzskatāmi par orfānzālēm ES.

NVD veido un uztur arī slimnīcās lietojamo zāļu sarakstu, kurā iekļauj zāles, kas ir nepieciešamas no valsts budžeta apmaksāto stacionāro veselības aprūpes pakalpojumu sniegšanai. Nevienas no analizē iekļautajām orfānzālēm nebija atrodamas šajā sarakstā. Ja slimnīcas sniegto pakalpojumu nodrošināšanai ir nepieciešams plašāks vai specifiskāks medikamentu klāsts, tad slimnīcai ir jāveido savam stacionāram specifisks papildus lietojamo

zāļu saraksts. Esošajā ekonomiskajā situācijā zāļu reto slimību ārstēšanai iegādes izdevumu segšana no slimnīcas budžeta ir apšaubāma, ņemot vērā augstās orfānzāļu cenas. Kā izņēmumu var minēt BKUS, kas realizē programmu “Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem”, kuras ietvaros valsts piešķir papildu finansējumu medikamentu iegādei.

3.4. Orfānzāļu ietekme uz Latvijas budžetu

Pētījumā aptvertajā periodā 21 dažādas orfānzāles tika kompensētas, izmantojot trīs kompensācijas mehānismus (3.5., 3.6., 3.7. un 3.8. tabulas). Ikgadēji kompensēto orfānzāļu skaits nedaudz palielinājās: no 11 zālēm 2010. gadā līdz 15 zālēm 2014. gadā. Četri medikamenti tika kompensēti, izmantojot vairākus kompensācijas mehānismus: *Sprycel* un *Wilzin* tika kompensēti individuāli pirms iekļaušanas kompensējamo zāļu sarakstā; *Glivec* bija iekļauts kompensējamo zāļu sarakstā un vienlaicīgi tika kompensēts individuāli; *Cystadane* tika kompensēts, izmantojot individuālo kompensāciju un BKUS programmu. *Nplate* un *Mozobil* tika iekļauti kompensējamo zāļu sarakstā attiecīgi 2014. un 2015. gadā, taču pētītajā periodā šie medikamenti tika kompensēti individuāli. *Aldurazyme* un *Sutent* tika kompensēti pēc orfānzāļu statusa zaudēšanas ES, tādēļ tie tika izslēgti no pētījuma.

3.5. tabula

Kompensējamo zāļu sarakstos iekļautās orfānzāles (01.2010.–12.2014.)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Ar retajām slimībām saistītās indikācijas	Iekļaušanas datums	Saraksts
<i>Glivec*</i>	Imatinibs	<i>Ph+ CML; Ph+ ALL; MDS/MPD; GIST; DFSP; HES</i> un <i>CEL</i>	2013. gada aprīlis	A saraksts (iepriekš C saraksts)
<i>Nplate</i>	Romiplostims	Imūna (idiopātiska) trombocitopēniska purpura (ITP)	2014. gada marts	B saraksts
<i>Wilzin*</i>	Cinks	Vilsona slimība	2014. gada jūnijs	
<i>Sutent*</i>	Sunitinibs	<i>GIST</i>	2014. gada decembris	
<i>Sprycel</i>	Dasatinibs	<i>Ph+ CML; Ph+ ALL</i>	2010. gada oktobris	C saraksts
<i>Tasigna</i>	Nilotinibs	<i>Ph+ CML</i>	2010. gada decembris	
<i>Mozobil</i>	Pleriksafors	Asinsrades cilmes šūnu transplantācija (<i>HSCT</i>) pacientiem ar limfomu vai multiplo mielomu	2015. gada janvāris	

* Medikamenti, kas tika izņemti no Eiropas Kopienas orfānzāļu reģistra

BKUS programmas ietvaros kompensējamās orfānzāles (01.2010.–12.2014.)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Ar retajām slimībām saistītās indikācijas
<i>Elaprase</i>	Idursulfāze	Hantera sindroms (mukopolisaharidoze II – MPS II)
<i>Myozyme</i>	Alfa alglukozidāze	<i>Pompe</i> slimība
<i>Aldurazyme*</i>	Laronidāze	Mukopolisaharidoze I (MPS I)
<i>Kuvan</i>	Sapropterīns	Hiperfenilalaninēmija (<i>HPA</i>) pacientiem ar fenilketonūriju (<i>PKU</i>) vai tetrahidrobiopterīna (<i>BH4</i>) deficītu
<i>Cystadane</i>	Betaīns	Homocistinūrija
<i>Increlex</i>	Mekasermīns	Primārs insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 deficīts (primārs <i>IGFD</i>)
<i>Votubia</i>	Everolims	Ar tuberozās sklerozes kompleksu (<i>TSC</i>) saistīta nieru angiomiolipoma vai subependimāla milzšūnu astrocitoma

* Medikamenti, kas tika izņemti no Eiropas Kopienas orfānzāļu reģistra

Individuāli kompensējamās orfānzāles (01.2010.–12.2014.)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Ar retajām slimībām saistītās indikācijas
<i>Revatio</i>	Sildenafilis	Pulmonālā arteriālā hipertensija (<i>PAH</i>)
<i>Volibris</i>	Ambrizentāns	<i>PAH</i>
<i>Tracleer*</i>	Bosentāns	<i>PAH</i> ; sistēmiskā skleroze
<i>Nexavar</i>	Sorafenibs	Hepatocelulārā karcinoma; nieru šūnu karcinoma; diferencēta (papilāra/folikulāra) vairogdziedzera karcinoma
<i>Atriance</i>	Nelarabīns	T-šūnu akūta limfoblastiska leikoze (<i>T-ALL</i>) un limfoblastiska limfoma (<i>T-LBL</i>)
<i>Sutent*</i>	Sunitinibs	<i>GIST</i>
<i>Glivec*</i>	Imatinibs	<i>Ph+ CML</i> ; <i>Ph+ ALL</i> ; <i>MDS/MPD</i> ; <i>GIST</i> ; <i>DFSP</i> ; <i>HES</i> un <i>CEL</i>
<i>Sprycel</i>	Dasatinibs	<i>Ph+ CML</i> ; <i>Ph+ ALL</i>
<i>Mozobil</i>	Pleriksafors	<i>HSCT</i> pacientiem ar limfomu vai multiplo mielomu
<i>Arzerra</i>	Ofatumumabs	Hroniska limfoleikoze (<i>CLL</i>)
<i>Nplate</i>	Romiplostims	<i>ITP</i>
<i>Revolade*</i>	Eltrombopags	<i>ITP</i>
<i>Exjade</i>	Deferazirokss	Asins pārļiešanas izraisīta hroniska dzelzs pārslodze pacientiem ar bēta talasēmiju, cita veida anēmiju vai ar asins pārļiešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem
<i>Wilzin*</i>	Cinks	Vilsons slimība
<i>Cystadane</i>	Betaīns	Homocistinūrija
<i>Diacomit</i>	Stiripentols	<i>Dravet</i> sindroms (smaga miokloniska epilepsija agrā bērnībā – <i>SMEI</i>)

* Medikamenti, kas tika izņemti no Eiropas Kopienas orfānzāļu reģistra

Medikamenti, kas tika izņemti no Eiropas Kopienas orfānzāļu reģistra (12.2014.)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Izņemšanas datums	Izņemšanas iemesls
<i>Aldurazyme</i>	Laronidāze	2013. gada jūnijs	Tirgus ekskluzivitātes perioda beigas
<i>Wilzin</i>	Cinks	2014. gada oktobris	
<i>Revolade</i>	Eltrombopags	2012. gada janvāris	Sponsora pieprasījums
<i>Sutent</i>	Sunitinibs	2008. gada jūlijs	
<i>Glivec</i>	Imatinibs	2011. gada novembris	Tirgus ekskluzivitātes perioda beigas (<i>Ph+ CML</i>)
		2012. gada aprīlis	Sponsora pieprasījums (citām indikācijām)
<i>Tracleer</i>	Bosentāns	2012. gada maijs	Tirgus ekskluzivitātes perioda beigas (PAH)
		2014. gada aprīlis	Sponsora pieprasījums (sistēmiskai sklerozei)

Orfānzāļu izmaksas bija robežās no *EUR* 2,065 līdz 3,065 miljoniem gadā, bet kopējās izmaksas piecu gadu laikā sastādīja *EUR* 12,467 miljonus (3.9. un 3.10. tabula). Orfānzāļu izmaksas ikgadēji veidoja vidēji 0,84 % no kopējā farmaceitiskā tirgus. 2012. gadā tika novērots 1,04 % maksimums, kam sekoja 0,70 % minimums 2013. gadā. Šīs maksimālās un minimālās vērtības ir izskaidrojamas ar to, ka 2012. gadā *Glivec* tika izņemts no Eiropas Kopienas orfānzāļu reģistra, līdz ar to tas vairs nebija uzskatāms par orfānmedikamentu ES. Pēc patenta termiņa beigām 2013. gadā Latvijas tirgū kļuva pieejami imatiniba ģenēriskie analogi, kas praktiski aizstāja oriģinālmedikamentu zāļu kompensācijas sistēmā. Orfānzāļu izmaksas vidēji veidoja 2,14 % no kopējā zāļu kompensācijas gada budžeta. Maksimālā (2,62 %) un minimālā (1,83 %) vērtība arī tika novērota 2012. un 2013. gadā.

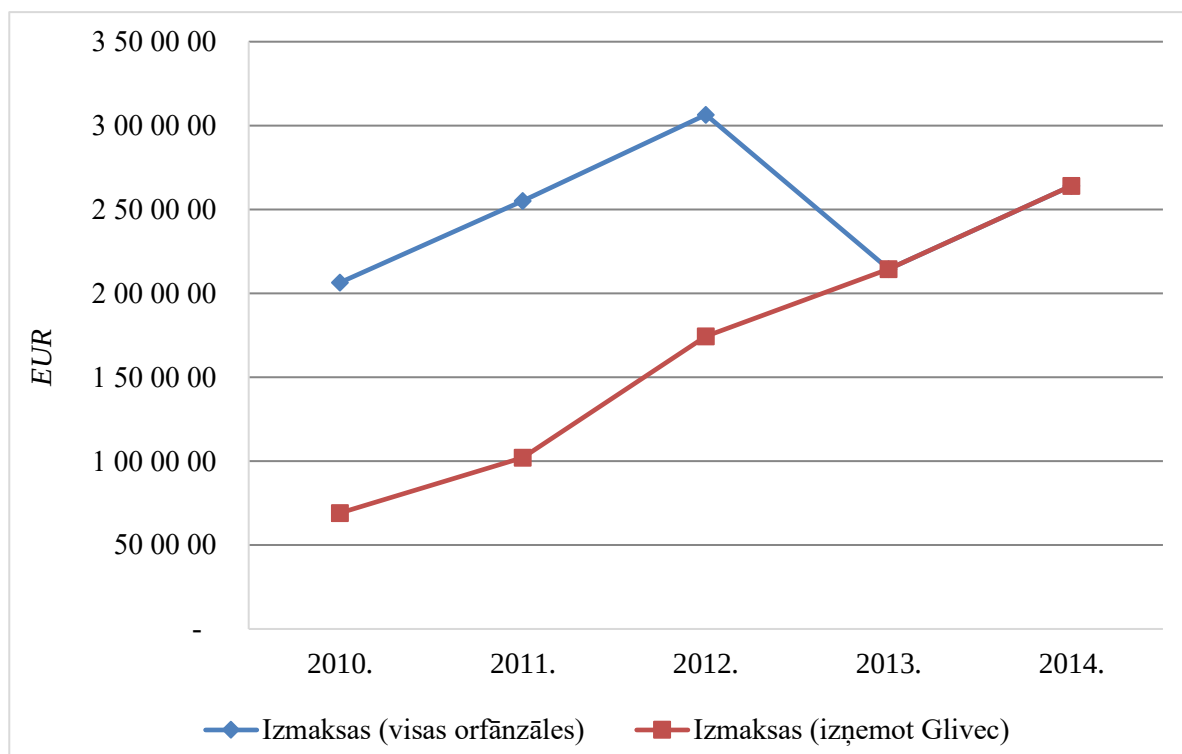
Individuālo orfānzāļu ietekme uz budžetu (01.2010.–12.2014.)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Izmaksas (EUR)					% no kopējam orfānzāļu izmaksām	Kompensācijas kategorija
		2010.	2011.	2012.	2013.	2014.		
<i>Atriance</i>	Nelarabīns	24 773	–	–	–	–	24 773	Individuālā kompensācija
<i>Nexavar</i>	Sorafenībs	16 418	12 040	23 806	17 786	14 229	84 278	
<i>Revatio</i>	Sildenafilībs	104 742	147 370	219 252	340 536	480 685	1 292 585	
<i>Volibris</i>	Ambrizentāns	52 172	87 744	142 289	128 058	163 633	573 897	
<i>Exjade</i>	Deferazirokss	5 726	–	–	–	7 329	13 055	
<i>Sprycel</i>	Dasatinībs	60 450	–	–	–	–	60 450	
<i>Wilzin</i>	Cinks	1 317	169	–	–	–	1 486	
<i>Cystadane</i>	Betaīns	1 038	3 142	2 094	4 327	6 560	17 161	
<i>Diaconit</i>	Stiripentols	6 696	8 940	14 354	11 424	16 947	58 360	
<i>Glivec</i>	Imatinībs	–	47 731	68 608	–	–	116 340	
<i>Arzerra</i>	Ofatumumabs	–	27 830	–	–	–	27 830	Individuālā kompensācija
<i>Mozobil</i>	Pleriksaforis	–	12 796	25 592	–	–	38 389	
<i>Nplate</i>	Romiplostims	–	13 687	–	–	–	13 687	
<i>Revolade</i>	Eltrombopags	–	3 790	–	–	–	3 790	
<i>Tracleer</i>	Bosentāns	–	–	–	–	12 697	12 697	
<i>Glivec</i>	Imatinībs	1 373 374	1 481 110	1 252 280	–	–	4 106 764	
<i>Sprycel</i>	Dasatinībs	–	202 997	296 703	412 538	524 119	1 436 357	
<i>Tasigna</i>	Nilotinībs	–	–	149 561	275 615	285 964	711 140	
<i>Wilzin</i>	Cinks	–	–	–	–	1 534	1 534	
<i>Elaprase</i>	Idursulfāze	418 275	501 228	596 232	681 408	707 619	2 904 762	
<i>Kuvan</i>	Sapropterīns	–	–	173 374	173 374	213 828	560 575	BKUS programma
<i>Cystadane</i>	Betaīns	–	–	6 265	6 265	6 416	18 945	
<i>Increlex</i>	Mekasermīns	–	–	94 257	93 557	93 820	281 634	
<i>Myozyme</i>	Alfa alglukozidāze	–	–	–	–	71 548	71 548	
<i>Votubia</i>	Everolīms	–	–	–	–	34 802	34 802	
								A saraksts (iepriekš C saraksts)
								C saraksts
								B saraksts
								BKUS programma

Orfānzāļu kopējā ietekme uz budžetu (01.2010.–12.2014.)

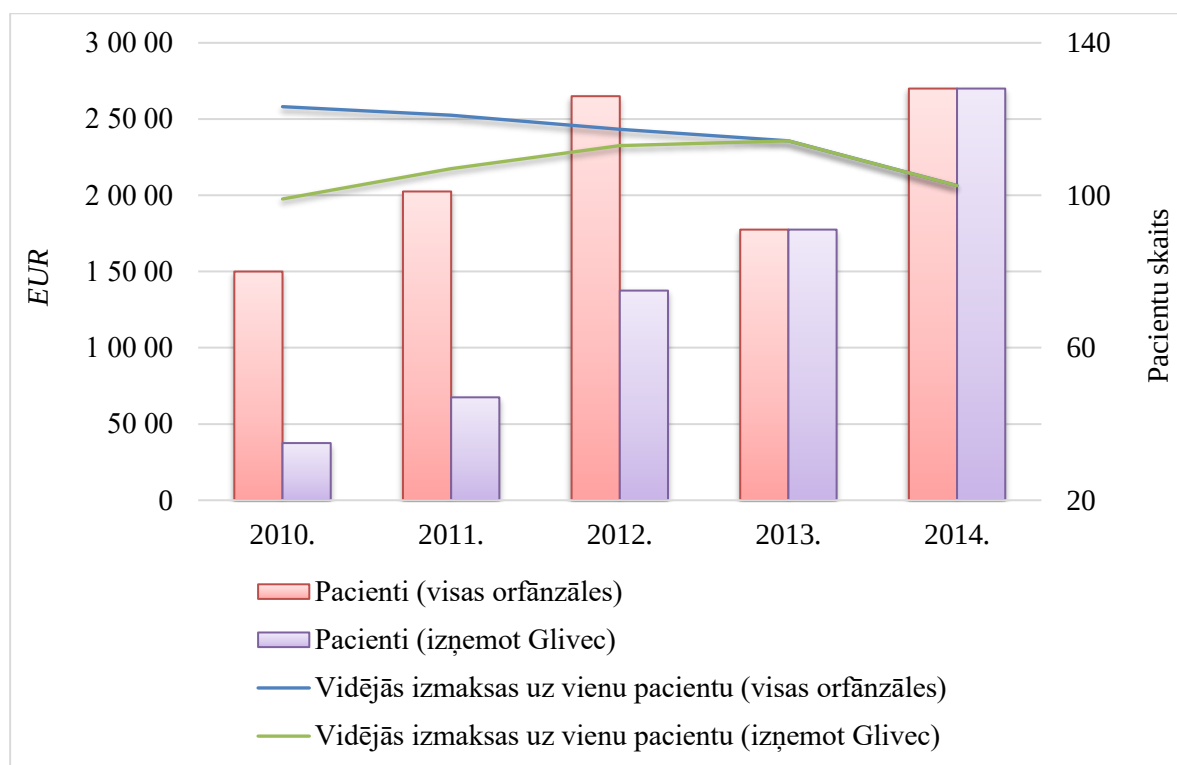
Zāļu izdevumu kategorija	Izmaksas (EUR)					
	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	Kopā
Visas orfānzāles	2 064 981	2 550 574	3 064 669	2 144 887	2 641 727	12 466 838
Kopējais farmaceitiskais tirgus	276 690 000	290 190 000	295 480 000	307 590 000	316 040 000	<i>Vidēji</i>
Orfānzāļu izmaksas relatīvi pret kopējo farmaceitisko tirgu	0,75 %	0,88 %	1,04 %	0,70 %	0,84 %	0,84 %
Kopējais zāļu kompensācijas budžets	105 911 722	118 204 402	117 007 689	117 384 880	122 326 421	<i>Vidēji</i>
Orfānzāļu izmaksas relatīvi pret kopējo zāļu kompensācijas budžetu	1,95 %	2,16 %	2,62 %	1,83 %	2,16 %	2,14 %

Ja *Glivec* tiktu izslēgts no analīzes, orfānzāļu izmaksas pastāvīgi palielinātos, no *EUR* 0,692 miljoniem līdz *EUR* 2,642 miljoniem (3.9. attēls). Tas atbilst vairāk nekā trīskārtējam pieaugumam piecu gadu laikā, no 0,25 % līdz 0,84 % no kopējā farmaceutiskā tirgus.



3.9. att. Orfānzāļu izmaksas (01.2010.–12.2014.)

Piecu gadu laikā pacientu skaits, kas saņēma orfānzāles, palielinājās par 60 %, no 80 līdz 128 pacientiem. Tas mainījās līdzīgā veidā kā orfānzāļu izmaksas, atkarībā no *Glivec* rādītājiem (3.10. attēls). Līdz 2012. gadam *Glivec* bija lielākais ikgadējais pacientu skaits, kas veidoja 40 % līdz 56 % no visiem pacientiem 2010.–2012. gadā. Tikmēr *Revatio* bija vērojams lielākais pacientu skaita pieaugums, t. i., vairāk nekā četrkārtīgs pieaugums piecu gadu laikā (no 18 līdz 77 pacientiem jeb 60 % no visiem pacientiem 2014. gadā). Vidējās kopējās izmaksas uz vienu pacientu gadā samazinājās par 20 %, no *EUR* 25 812 līdz *EUR* 20 638.



3.10. att. Pacientu skaits un vidējās izmaksas uz vienu pacientu gadā (01.2010.–12.2014.)

Vidējās izmaksas uz vienu pacientu gadā bija EUR 23 701 un tās ievērojami atšķirās starp dažādiem orfānmedikamentiem, no EUR 1534 *Wilzin* līdz EUR 580 952 *Elapraxe* (3.11. tabula). Medikamenta *Elapraxe* gada budžets pastāvīgi palielinājās, tā izmaksām uz vienu pacientu sasniedzot EUR 707 619 maksimumu 2014. gadā.

3.11. tabula

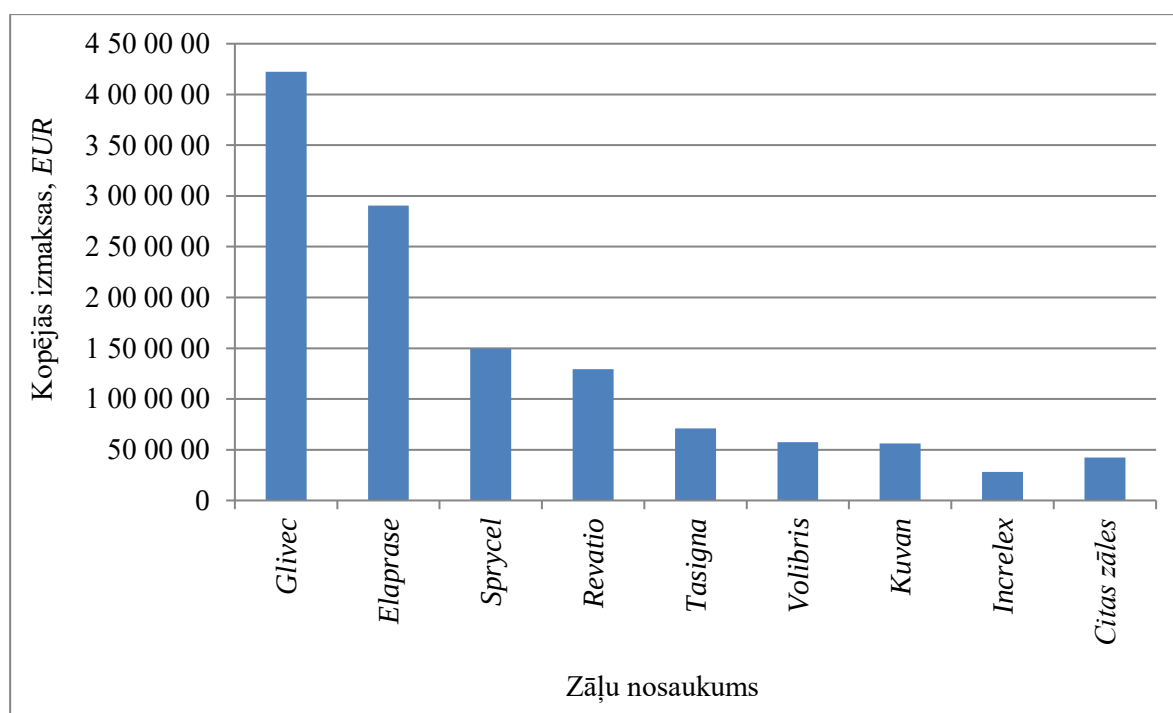
Vidējās orfānzāļu izmaksas uz vienu pacientu gadā (01.2010.–12.2014.)

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Vidējās izmaksas uz vienu pacientu gadā (EUR)
<i>Glivec</i>	Imatinibs	30 420; 7 756*
<i>Sprycel</i>	Dasatinibs	49 530; 60 450*
<i>Tasigna</i>	Nilotinibs	47 409
<i>Wilzin</i>	Cinks	1 534; 495*
<i>Mozobil</i>	Pleriksafors	12 796
<i>Nplate</i>	Romiplostims	13 687
<i>Elapraxe</i>	Idursulfāze	580 952
<i>Myozyme</i>	Alfa alglikozidāze	71 548
<i>Increlex</i>	Mekasermins	40 233
<i>Kuvan</i>	Sapropterīns	43 121
<i>Votubia</i>	Everolims	34 802
<i>Cystadane</i>	Betaīns	6 315; 3 432*
<i>Revatio</i>	Sildenafilis	6 185
<i>Volibris</i>	Ambrizentāns	10 434
<i>Tracleer</i>	Bosentāns	12 697
<i>Diacomit</i>	Stiripentols	7 295
<i>Arzerra</i>	Ofatumumabs	13 915

Zāļu nosaukums	Aktīvā viela	Vidējās izmaksas uz vienu pacientu gadā (EUR)
<i>Atriance</i>	Nelarabīns	12 386
<i>Nexavar</i>	Sorafenibs	10 535
<i>Exjade</i>	Deferazirokss	6 527
<i>Revolade</i>	Eltrombopags	3 790

* Norāda uz individuālo kompensāciju, ja medikaments tika kompensēts, izmantojot vairākus kompensācijas mehānismus.

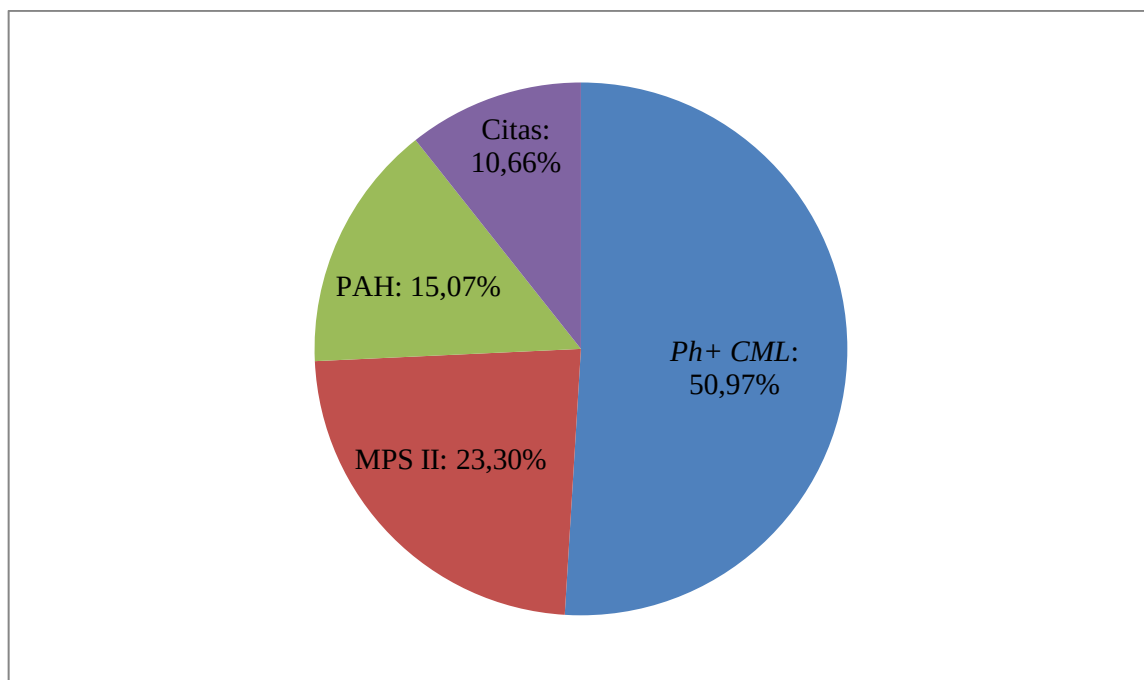
Vairāk nekā puse no kopējām orfānzāļu izmaksām piecu gadu laikā bija saistītas ar diviem medikamentiem: *Glivec* (33,9 %) un *Elaprase* (23,3 %) (3.11. attēls). Ņemot vērā, ka *Glivec* tika iekļauts pētījumā līdz 2012. gada beigām, šie divi medikamenti veidoja attiecīgi 86,8 %, 79,6 % un 62,6 % no kopējām orfānzāļu izmaksām 2010.–2012. gadā.



3.11. att. Orfānzāles ar lielākajām kopējām izmaksām (01.2010.–12.2014.)

Pretaudzēju zāles veidoja 52,99 % no kopējām orfānzāļu izmaksām, kam sekoja zāles metabolo un endokrīno slimību ārstēšanai (30,94 %) un zāles kardiopulmonālo slimību ārstēšanai (15,07 %). Diagnožu griezumā *Ph+ CML* ārstēšanas līdzekļi (*Glivec*, *Sprycel* un *Tasigna*) sastādīja 50,97 % no kopējām orfānzāļu izmaksām, kam sekoja *Elaprase* MPS II ārstēšanai (23,30 %) un zāles PAH ārstēšanai (*Revatio*, *Volibris* un *Tracleer*) (15,07 %) (3.12. attēls). Šīs zāles tika kompensētas, izmantojot dažādus kompensācijas mehānismus. Kompensējamo zāļu sarakstā iekļauto orfānzāļu kopējās izmaksas lielākoties veidoja *Ph+ CML*

ārstēšanas līdzekļi (99,98 %), bet *Elaprase* un zāles PAH ārstēšanai sastādīja attiecīgi 75,01 % no BKUS programmas un 80,35 % no individuāli kompensēto orfānzāļu izmaksām.



3.12. att. Orfānzāļu indikācijas ar lielākajām kopējām izmaksām (01.2010.–12.2014.)

3.5. Salīdzinājums ar citām Eiropas valstīm

Orfānzāļu ietekme uz budžetu relatīvi pret kopējo farmaceitisko tirgu Latvijā ir 3–5 reizes mazāka nekā citās nesen pētītajās (2012. gadā) valstīs (3.12. tabula). Latvijas iedzīvotāju skaits ir 5–40 reizes mazāks, bet IKP (PPP) uz vienu iedzīvotāju ir 1,5–2 reizes mazāks nekā citās valstīs. Līdz ar to orfānzāļu izmaksas uz 100 000 iedzīvotājiem Latvijā ir 2–12 reizes mazākas. Šī atšķirība ir ievērojama, ņemot vērā laika starpību starp pētījumiem un atšķirīgu ES reģistrēto orfānzāļu skaitu (44 zāles 2007. gadā un 78 zāles 2014. gadā). Piemēram, 2012. gadā, kad orfānzāļu skaits tirgū bija tuvāks 2014. gada zāļu skaitam, trijās valstīs tika iztērēts vairāk nekā miljons *EUR* uz 100 000 iedzīvotājiem.

Orfānzāļu ietekme uz budžetu dažādās Eiropas valstīs

Valsts (pētījuma autori, gads)	OZ izmaksas relatīvi pret kopējo farmaceutisko tirgu	OZ ietekme uz budžetu (milijoni EUR)	Gads	ES reģistrēto OZ skaits*	Iedzīvotāju skaits (milijoni)* (World Bank, 2016b)	IKP (PPP) uz vienu iedzīvotāju* (World Bank, 2016a)	OZ izmaksas uz 100 000 iedzīvotājiem (EUR)*
Lielbritānija (Orofino et al., 2010)	1,0 %	162,0	2007.	44	61,32	37 507	264 188
Itālija (Orofino et al., 2010)	1,5 %	235,5	2007.	44	58,44	33 731	402 977
Spānija (Orofino et al., 2010)	2,0 %	256,0	2007.	44	45,23	32 807	565 996
Vācija (Orofino et al., 2010)	2,1 %	525,0	2007.	44	82,27	36 782	638 143
Beļģija (Denis et al., 2010b)	1,9 %	66,2	2008.	49	10,71	37 847	618 114
Nīderlande (Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014)	4,2 %	260,4	2012.	64	16,75	46 379	1 554 627
Francija (Hutchings et al., 2014)	3,1 %	1054,0	2012.	64	65,64	37 256	1 605 728
Zviedrija (Hutchings et al., 2014)	2,5 %	107,2	2012.	64	9,52	43 869	1 126 050
Latvija	0,84 %	2,64	2014.	78	1,99	22 873	132 663

OZ – orfānzāles, IKP (PPP) – iekšzemes kopprodukts pēc pirktspējas paritātes.

* Konkrētā pētījuma aptvertajā gadā, nevis attiecīgā pētījuma publicēšanas gadā.

Latvija tika iekļauta *Picavet et al.* (2012) pētījumā par orfānzāļu tirgus apgrozījumu Eiropā. Latvija bija atrodama valstu grupā ar zemu IKP, kurās ir HTA organizācijas, kopā ar Ungāriju un Poliju. Šajās valstīs bija zemākie orfānzāļu pārdošanas rādītāji un mazākie tirgus apjomi. Latvijā orfānzāļu iegādei tika iztērēti tikai EUR 8000, rēķinot uz 100 000 iedzīvotājiem, salīdzinot ar aptuveni EUR 560 000 Francijā. Savukārt orfānzāļu tirgus daļa svārstījās no 0,07 % no kopējā zāļu tirgus apjoma Latvijā līdz 1,90 % Igaunijā. Abos gadījumos Latvijai bija zemākie rādītāji starp visām pētījumā iekļautajām valstīm. Jāatzīmē, ka analizē tika iekļautas tikai 17 orfānzāles, no kurām tikai piecas zāles bija pieejamas Latvijā. Iepriekš minētajā analizē netika iekļauti medikamenti *Glivec*, *Elaprase* un *Revatio*, kuriem bija lielākās izmaksas starp visām orfānzālēm pašreizējā pētījumā. Visu ES reģistrēto orfānzāļu reālais tirgus apgrozījums ir daudz lielāks, lai gan tas attiecas uz visām Eiropas valstīm, nevis specifiski uz Latviju. Pašreizējā pētījumā tika konstatēts, ka orfānzāļu izmaksas vidēji veidoja 0,84 % no kopējā farmaceitiskā tirgus Latvijā. Piecu gadu laikā tās nedaudz palielinājās, paliekot zem 1 % robežas, pacientu skaita un kompensējamo orfānzāļu skaita nelielā pieauguma dēļ. Tīkmēr vidējās izmaksas uz vienu pacientu gadā samazinājās. Salīdzinājumam, Nīderlandē orfānzāļu ietekme uz budžetu sešu gadu laikā pieauga gandrīz četrkārt (Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014) sakarā ar to, ka gan pacientu skaits, gan orfānzāļu skaits gandrīz četrkārsjies.

Orfānzālēm ir ļoti maza ietekme uz Latvijas budžetu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pašos pirmajos pētījumos par ietekmi uz budžetu, kad orfānzāļu skaits Eiropas tirgū bija neliels. Piemēram, 2004. gadā, kad ES bija reģistrētas tikai 15 orfānzāles, tās veidoja 0,7 % no kopējā zāļu budžeta Francijā un 1 % Nīderlandē (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004). Jaunākie pētījumi parādīja, ka orfānzālēm ir lielāka ietekme uz kopējo farmaceitisko tirgu. Piemēram, Nīderlandē orfānzāļu tirgus daļa pieauga no 1,1 % no kopējā zāļu apgrozījuma 2006. gadā līdz 4,2 % 2012. gadā (Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014). Tīkmēr 2007. gadā orfānzāļu vidējā kopējā ietekme piecās Eiropas valstīs ar lielāko zāļu apgrozījumu bija 1,7 % no kopējā farmaceitiskā tirgus (Orofino et al., 2010). 2008. gadā orfānzāles veidoja 1,9 % no kopējām zāļu izmaksām Beļģijā (Denis et al., 2009, 2010b), un tika lēsts, ka 2013. gadā šis skaitlis pieaugs līdz aptuveni 4 %. Jāatzīmē, ka šo divu pētījumu laikā (2007.–2008. gadā) Eiropā bija reģistrētas mazāk nekā 50 orfānzāles. Vēlāk *Schey, Milanova and Hutchings* (2011) prognozēja, ka orfānzāļu tirgus daļa palielināsies no 3,3 % no kopējā Eiropas farmaceitiskā tirgus 2010. gadā līdz 4,6 % maksimumam 2016. gadā. 2012. gadā orfānzāļu ietekme uz budžetu bija 2,5 % no kopējā farmaceitiskā tirgus Zviedrijā un 3,1 % Francijā (Hutchings et al., 2014). Visas iepriekš minētās budžeta ietekmes analīzes bija pārsvarā vērstas uz vecajām ES valstīm ar augstu IKP. Pašreizējais pētījums parādīja, ka tādā mazā Austrumeiropas valstī ar zemu IKP un ierobežotu veselības aprūpes budžetu kā Latvija orfānzāļu ietekme uz budžetu ir

ievērojami mazāka. Tomēr objektīvi salīdzināt orfānzāļu ietekmi uz budžetu dažādās valstīs ir sarežģīti sakarā ar to, ka trūkst katrai valstij specifisko epidemioloģisko datu par retajām slimībām. Jāpiemin arī atšķirības zāļu cenu veidošanas un kompensācijas sistēmās un laika starpība starp pētījumiem.

Dažādos pētījumos tika izmantoti atšķirīgi informācijas avoti un metodoloģijas orfānzāļu analizēšanai budžeta ietekmes aspektā. Piemēram, farmācijas kompāniju iesniegtās budžeta ietekmes aplēses (zāļu kompensācijas oriģinālajos pieteikumos vai vēlāk iesniegtajos papildinājumos, kad bija pieejama jaunāka informācija), NVD, HTA vai citu organizāciju publicētie dati, kā arī Starpkontinentālās medicīnas statistikas (*IMS – Intercontinental Medical Statistics*) dati. *IMS* datubāze tiek plaši izmantota, lai novērtētu un salīdzinātu zāļu tirgus, taču tajā pastāv dažas atšķirības starp valstīm attiecībā uz datu kvalitāti (Picavet et al., 2012). Reālā medikamentu lietošana var atšķirties no to pārdošanas rādītājiem. Budžeta ietekmes analīzēs pielieto gan retrospektīvo, gan prognozējošo pieeju. Faktiskie dati tiek izmantoti par pamatu prognozēm, bet prognozējošā rakstura analīzēm parasti ir daudz neskaidrību, kas ir atkarīgas no vairākiem faktoriem: orfānzāļu skaita tirgū, zāļu cenām, pacientu skaita, kompensācijas lēmumiem, alternatīvas terapijas pieejamības un konkurences pēc tirgus ekskluzivitātes un patenta termiņa beigām. Budžeta ietekmes analīzes tika kritizētas par to vienkāršību (Denis et al., 2009, 2010b, 2011), jo tās parasti izvērtē tikai zāļu izmaksas, nevis kopējās ārstēšanas izmaksas. Ja orfānzālēm ir vairākas indikācijas, visu indikāciju kopējā ietekme uz budžetu bieži vien netiek aprēķināta. Līdzīgi ir ar iespējamajiem ietaupījumiem, ja ir pieejama alternatīva ārstēšana.

4. DISKUSIJA

Nacionālā plāna izstrāde ir nozīmīgs sākotnējais solis situācijas uzlabošanai reto slimību jomā Latvijā. Pašlaik valstī nav oficiāli atzītu reto slimību ekspertīzes centru, kā arī nav vienota reto slimību pacientu reģistra, līdz ar to nav iespējams pilnvērtīgi apkopot un izvērtēt informāciju par retajām slimībām. Jaundzimušo masveida skrīninga veikšana tikai divām retajām slimībām noteikti nav pietiekama, kā rezultātā aktualizējas diskusijas par skrīninga paplašināšanu, izmantojot šim nolūkam tandēmmasspektrometrijas metodi. Līdzīga situācija novērojama arī citās Baltijas valstīs. Lietuvas nacionālais plāns reto slimību jomā tika apstiprināts 2012. gadā (Rodwell and Aymé, 2014). Tas bija pirmais plāns Baltijas reģionā. Igaunijas nacionālais plāns reto slimību jomā tika izstrādāts un iesniegts valsts iestādēm 2013. gadā. Lietuva un Igaunija ir starp tām valstīm, kurās ierobežoti tiek izmantots jaundzimušo skrīnings. Līdzīgi kā Latvijā, jaundzimušo skrīnings abās valstīs tiek veikts tikai fenilketonūrijai un iedzimtai hipotireozei, kā arī tiek apspiesti plāni skrīninga paplašināšanai un tandēmmasspektrometrijas ieviešanai. Pašlaik visās Baltijas valstīs nav oficiāli atzītu reto slimību ekspertīzes centru. Daži centri, kas faktiski pilda šo lomu, ir atzīti tikai pēc reputācijas. Latvija un Lietuva plāno nākotnē izveidot reto slimību ekspertīzes centrus, bet Igaunijā šādu plānu nav. Lietuva arī plāno ieviest e-veselības informācijas sistēmu un izveidot elektronisko platformu slimību reģistriem (tostarp retajām slimībām). Savukārt Igaunijā visa ar veselību saistītā informācija jau ir iekļauta elektroniskajā veselības informācijas sistēmā, kuru var pilnveidot un izmantot, lai iegūtu statistiskos datus par retajām slimībām.

Jāatzīmē, ka pat tik mazā valstī kā Latvija pastāv dažas reģionālās atšķirības reto slimību diagnostikas, ārstēšanas un rehabilitācijas pakalpojumu pieejamībā, jo universitāšu slimnīcas, kā arī zinātniskās un pētnieciskās institūcijas ir sakoncentrētas Rīgā. Atšķirības vērojamas arī veselības aprūpes pakalpojumu pieejamībā starp bērniem un pieaugušajiem pacientiem, ņemot vērā, ka dažas orfānzāles tika nodrošinātas tikai BKUS “Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem” programmas ietvaros. Pacientu organizācijām ir svarīga loma, lai veicinātu sabiedrības informētību un nodrošinātu nepieciešamo spiedienu uz politikas veidotājiem. Latvijā ir vairākas pacientu organizācijas, kas atbalsta pacientus un pārstāv viņu intereses, tostarp Latvijas Reto slimību alianse. Sabiedrības informētība tiek veicināta arī ar Latvijas *Orphanet* mājas lapas palīdzību.

Saskaņā ar lietuviešu pētījumu, kas tika publicēts 2008. gadā, neilgi pēc iestāšanās ES orfānzāļu klīnisko pētījumu skaits Baltijas valstīs bija neliels (Spokiene, 2008). Laika posmā no 2004. gada maija līdz 2007. gada jūnijam Lietuvā tika apstiprināti četri orfānzāļu klīniskie pētījumi, Igaunijā – viens pētījums, bet Latvijā netika apstiprināts neviens pētījums.

Pašreizējais pētījums aptver 12 gadu periodu, no 2004. gada maija līdz 2016. gada maijam, un tajā ir iekļautas gan orfānzāles, gan zāles reto slimību ārstēšanai bez oficiālā orfānzāļu statusa ES. Rezultātā Latvijā tika identificēts 51 klīniskais pētījums reto slimību jomā. Vairāk nekā pusē no tiem (28 pētījumos) tika pētītas orfānzāles, kas nozīmē, ka pēdējos gados ir ievērojami palielinājies orfānzāļu klīnisko pētījumu skaits. Jāatzīmē, ka visu analīzē iekļauto pētījumu galvenie veicēji (sponsori) atrodas ārpus Latvijas, bet šo pētījumu lokālie centri Latvijā nodrošina vietējo pacientu iesaisti. Neviena no pētījumu sponsoriem nebija no Latvijas vai citām Baltijas valstīm. Tas attiecas gan uz reto slimību, gan uz biežāk sastopamo slimību klīniskajiem pētījumiem, kurus lielākoties veica globālās komerciālās farmaceitiskās kompānijas. Katrā klīnisko pētījumu grupā bija tikai viens nekomerciāls sponsors.

Lielākā daļa no reto slimību klīniskajiem pētījumiem bija III fāzes pētījumi, bet onkoloģija bija lielākā terapeitiskā joma, kam sekoja infekcijas un endokrīnās un metabolās slimības. Onkoloģiskās slimības, kā arī metabolās un endokrīnās slimības kopumā ir galvenās orfānzāļu indikācijas (Logviss, Krievins and Purvina, 2016; Meekings, Williams and Arrowsmith, 2012), bet faktu, ka infekcijas slimības veidoja otro lielāko terapeitisko jomu pašreizējā pētījumā, var izskaidrot ar to, ka *MDR-TB* bija visvairāk pētītā slimība. Visas trīs Baltijas valstis ir klasificētas kā augsta *MDR-TB* sloga (augstas prioritātes) valstis ar vislielāko *MDR-TB* izplatību ES/EEZ (ECDC and WHO, 2016), kā arī Baltijas valstis ir izveidojušas augstas kvalitātes uzraudzības sistēmas, lai kontrolētu zāļu rezistenci. Konkrētu reto slimību prevalence, kā arī diagnostikas un ārstēšanas iespējas var atšķirties starp dažādām ES valstīm, šajā kontekstā *MDR-TB* klīnisko pētījumu veikšana tieši Baltijas valstīs šķiet racionāla, jo attiecīgie pacienti ir atrodami tajās salīdzinoši lielā skaitā.

Reto slimību klīnisko pētījumu veikšanu var apgrūtināt šo slimību prevalence, tādēļ vairāku simtu pacientu iesaistīšana pētījumos var būt nepraktiska vai neiespējama (Cassino et al., 2013; EMA, 2006). Reto slimību pivotāliem klīniskajiem pētījumiem ir jāatbilst tādiem pašiem klīnisko pierādījumu standartiem kā biežāk sastopamām slimībām, taču ir jāņem vērā pacientu iesaistes grūtības (Abrahamyan et al., 2014; Griggs et al., 2009). Zāļu izstrādē augstas kvalitātes klīniskie pierādījumi tiek iegūti no labi izstrādātiem kontrolētiem pētījumiem, kuros sistematisko kļūdu iespējamība tiek minimizēta, izmantojot atbilstošas randomizācijas un maskēšanas metodes. Vairākums līdz šim apstiprināto orfānzāļu tika reģistrētas, balstoties uz *RCT* un ievērojot vispārpieņemtos noteikumus un standartus (EMA, 2006). Pacientu iesaistes grūtības ir radījušas nepieciešamību pēc alternatīviem klīnisko pētījumu dizainiem un statistiskajām metodēm, kas izstrādātas, lai optimizētu no mazām populācijām iegūtos datus (Buckley, 2008; Griggs et al., 2009). Ir vairāki alternatīvie pētījumu dizaini, kas vai nu samazina nepieciešamo izlases apjomu, vai arī palielina to pacientu skaitu, kuri saņem aktīvo

ārstēšanu (Gagne et al., 2014). Katram dizainam ir noteiktas priekšrocības un trūkumi, kas sarežģī piemērotākā dizaina izvēli (Cornu et al., 2013). Literatūrā ir plaši aprakstīti šādi inovatīvie pētījumu dizaina veidi: faktoriāls (*factorial*), secīgs (*sequential*), krustenisks (*cross-over*), atbildes-adaptīvs (*response-adaptive*) un n-no-1 (*n-of-1*) (Abrahamyan et al., 2014; Cornu et al., 2013; EMA, 2006; Gagne et al., 2014; Griggs et al., 2009). Baijesa (*Bayesian*) statistikas metodes arī var samazināt nepieciešamo izlases apjomu, apvienojot iepriekšējo informāciju (ārējos jeb vēsturiskos datus) ar aktuāliem pētījumu datiem.

Orfānzāļu efektivitātes un drošības profiliem bieži vien trūkst datu (Joppi, Bertele and Garattini, 2009, 2013). Jaunām zālēm reto slimību ārstēšanai ir grūti noteikt efektivitāti, bet pierādīt šo zāļu drošību un atklāt iespējamās blakusparādības var būt vēl grūtāk, ņemot vērā mazo pacientu skaitu un ierobežoto pētījumu ilgumu (Buckley, 2008; Cassino et al., 2013; Picavet et al., 2013). Tādēļ zāļu pēcreģistrācijas uzraudzībai ir būtiska nozīme, lai apkopotu un izvērtētu ilgtermiņa drošības datus. Tikmēr reto slimību pacientu reģistru izveide var palīdzēt savākt vairāk klīnisko datu un novērtēt orfānzāļu efektivitāti un drošību (EMA, 2006; Picavet et al., 2013; Winstone et al., 2015).

Pašreizējā pētījuma rezultāti saskan ar iepriekšējiem pētījumiem, kuros tika ziņots, ka *RCT* ir pieejami aptuveni 60 % zāļu reto slimību ārstēšanai (Joppi, Bertele and Garattini, 2009, 2013; Kanters et al., 2013; Picavet et al., 2013; Winstone et al., 2015), kā arī pastāv būtiskas atšķirības pacientu iesaistīšanā, randomizācijā, maskēšanā un aktīvās kontroles izmantošanā starp reto slimību un biežāk sastopamu slimību klīniskajiem pētījumiem (Bell and Tudur Smith, 2014; Dupont and Van Wilder, 2011; Kesselheim, Myers and Avorn, 2011; Mitsumoto et al., 2009; Winstone et al., 2015). Kā varētu sagaidīt, reto slimību klīniskajos pētījumos tika iesaistīts mazāk dalībnieku. Tas saskan ar *Hee et al.* (2017) nesen veikto analīzi, kurā tika pārbaudīta saistība starp slimības prevalenci un izlases lielumu reto slimību intervencionālos klīniskajos pētījumos. Tajā tika konstatēts, ka retāku slimību klīniskie pētījumi bija ievērojami mazāki, salīdzinot ar biežāk sastopamu reto slimību pētījumiem (izlases lielums palielinās, palielinoties slimības prevalences). Analīzes autori bija pārliecināti, ka neatkarīgi no slimības prevalences lielākā daļa pētījumu tika veikti vienā valstī, neskatoties uz iespēju iesaistīt vairāk pacientu starptautiskajos pētījumos. Lai gan *Bell and Tudur Smith* (2014) konstatēja, ka daudzcentru starptautiskie pētījumi veido lielāku proporciju reto slimību pētījumiem, salīdzinot ar bieži sastopamo slimību klīniskajiem pētījumiem. Visi pašreizējā analīzē iekļautie klīniskie pētījumi bija starptautiskie pētījumi, kas tika veikti vairākās EEZ dalībvalstīs un/vai veikti gan EEZ, gan ārpus tās. Varētu sagaidīt, ka reto slimību klīniskajiem pētījumiem būtu jānotiek ilgāk (kā to konstatēja *Bell and Tudur Smith* (2014)), lai kompensētu nelielo pacientu skaitu un pierādītu statistisko nozīmīgumu, taču pašreizējā pētījumā tas netika apstiprināts. Varētu arī

sagaidīt sarežģītāku statistisko modelēšanu, tomēr empīriski tas netika apstiprināts. *Unkel et al.* (2016) analizēja divu reto slimību (multiplā skleroze bērnu vecumā un Kreicfelda-Jakoba slimība) terapiju novērtēšanai izmantotās metodes un konstatēja, ka tika izmantota diezgan vienkārša statistiskā metodika. Tas jo īpaši attiecas uz multiplo sklerozi bērnu vecumā, kuras ārstēšanas metožu pierādījumi bija lielākoties balstīti uz novērošanas pētījumiem (*observational studies*). Reto slimību novērošanas pētījumiem var būt īpaši svarīga nozīme, jo šīm slimībām nav viegli iegūt lielu izlases apjomu (Abrahamyan et al., 2014; Gagne et al., 2014; Kanters et al., 2013), bet pašreizējā analīzē netika izvērtēti novērošanas pētījumi (tika analizēti tikai intervencionāli klīniskie pētījumi). Aktīvās kontroles izmantošana placebo vietā (kas dažkārt ir neētiski), kontroles ārstēšanas vai placebo saņemšanas laika saīsināšana un piekļuves nodrošināšana pētāmajām zālēm pēc pētījumu beigām (atklātos pētījumu pagarinājumos) var veicināt pacientu iesaisti (Abrahamyan et al., 2014) intervencionālos klīniskajos pētījumos.

Pašreizējam pētījumam ir zināmi ierobežojumi. Pirmkārt, tika analizēti visi (pabeigti un notiekoši) intervencionāli klīniskie pētījumi, kas saistīti ar visām retajām slimībām un orfānzālēm (reģistrētām un neregistrētām). Turpretī vairums iepriekšējo pētījumu, izņemot *ClinicalTrials.gov* analīzi (Bell and Tudur Smith, 2014), bija vērsti uz noteiktām terapeitiskajām jomām (piemēram, onkoloģiju vai neiroloģiju) un/vai tajos tika analizēti tikai reģistrēto orfānzāļu pivotāli klīniskie pētījumi (t. i., galvenokārt zāļu efektivitātes pētījumi) (Kesselheim, Myers and Avorn, 2011; Maeda and Kurokawa, 2015; Mechler et al., 2015; Mitsumoto et al., 2009; Orfali et al., 2012; Picavet et al., 2013; Richey et al., 2009; Winstone et al., 2015). Jāatzīmē arī, ka pašreizējais pētījums balstās uz reģistrā sniegto informāciju. *Bell and Tudur Smith* (2014) veica uz ASV reģistru (*ClinicalTrials.gov*) balstītu analīzi (vēlāk līdzīgu analīzi veica arī *Hee et al.* (2017), taču bez klīnisko pētījumu salīdzinājuma starp retajām un biežāk sastopamajām slimībām), kā arī aprakstīja vairākus šīs datubāzes ierobežojumus un norādīja, ka citi reģistri (piemēram, *clinicaltrialsregister.eu*) arī var tikt izmantoti pētniecības mērķiem. ES klīnisko pētījumu reģistrā pētījumu protokolos tiek norādīts paredzamais pacientu skaits (nevis pētījumos faktiski iesaistīto pacientu skaits), kas var būt pārspīlēts (*Hee et al.*, 2017). Piemēram, iepriekš minētajā *ClinicalTrials.gov* analīzē faktiskā pacientu iesaiste reto slimību pētījumos bija 70,1 % no plānotās pacientu iesaistes, salīdzinot ar 81,6 % biežāk sastopamo slimību pētījumos (Bell and Tudur Smith, 2014).

ES klīnisko pētījumu reģistrs satur informāciju par klīniskajiem pētījumiem, kas uzsākti pēc 2004. gada maija, tikmēr orfānzāļu regula tika ieviesta ES 2000. gadā (Regulation (EC) No. 141/2000, 2000). Informācija par pētījumiem, kuri uzsākti pirms zāļu klīniskās izpētes direktīvas stāšanās spēkā 2004. gadā (Directive 2001/20/EC, 2001), reģistrā netiek sniegta. Turklāt 2011. gada martā tika ieviesta *EudraCT* datubāzes versija 8.0 ar plašākiem datu

validācijas noteikumiem. Vēsturiskie dati, kas ievadīti datubāzē laika posmā no 2004. gada maija līdz 2011. gada martam, var būt nepilnīgi vai pretrunīgi sakarā ar mazāk stingrām datu ievades prasībām vai dažu lauku trūkumu iepriekšējās *EudraCT* versijās. Jāatzīmē arī, ka pētnieciskās un regulatīvās procedūras laika gaitā mainās, līdz ar to potenciāli mazāk stingri vērtēšanas kritēriji varētu tikt izmantoti vecākām zālēm, nekā nesen reģistrētajiem medikamentiem. Informācijas var trūkt arī tāpēc, ka pētījumu sponsori nav snieguši visus datus. Tomēr šie ierobežojumi vienlīdz attiecas gan uz reto slimību, gan uz biežāk sastopamo slimību klīniskajiem pētījumiem, tādēļ ir maz ticams, ka tie varētu radīt sistemātisko kļūdu.

Promocijas darbā netiek analizēti klīnisko pētījumu (zāļu efektivitātes un drošības) rezultāti (iznākumi), bet gan tikai klīnisko pētījumu dizains, jo ne visiem klīniskajiem pētījumiem *EudraCT* datubāzē ir pieejami rezultāti vai rezultātu kopsavilkumi (*summary report* – *synopsis*). Informācijas trūkums par klīnisko pētījumu rezultātiem nav unikāls retajām slimībām, rezultāti ne vienmēr tiek publicēti arī bieži sastopamajām slimībām. Paredzams, ka stājoties spēkā jaunai ES klīnisko pētījumu regulai (Regulation (EU) No. 536/2014, 2014), uzlabosies klīnisko pētījumu rezultātu ziņošana un būs iespējams īstenot detalizētākas analīzes.

Picavet et al. (2011) konstatēja, ka orfānzāļu vidējā cena (EUR 138,56) ir augstāka par vidējo cenu tādām zālēm, kuras ir indicētas retu slimību ārstēšanai, taču tām nav piešķirts orfānzāļu statuss (EUR 16,55). Slimībām ar zemāku prevalenci parasti ir augstākas orfānzāļu cenas (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004). Turpretī orfānzālēm, kurām ir pieejama alternatīva terapija, ir zemākas gada izmaksas viena pacienta ārstēšanai nekā orfānzālēm, kurām alternatīvā terapija nav pieejama (Simoens, 2011). Farmaceutiskajām kompānijām ir jāpilda dažādas zāļu cenu veidošanas un kompensācijas prasības katrā ES valstī, tādējādi paaugstinot orfānzāļu cenas (Boon and Moors, 2008). Slimnīcu aptiekās izplatīto zāļu cenas nav reglamentētas lielākajā daļā Eiropas valstu. Šo zāļu cenas tiek noteiktas slimnīcu un ražotāju savstarpējo sarunu procesā. Kā norādīja *Simoens* (2011), ir nepieciešama pārredzama un uz pierādījumiem balstīta pieeja attiecībā uz orfānzāļu cenu veidošanu un kompensāciju.

Latvijā orfānzāles tiek izplatītas gan slimnīcu aptiekās, gan vispārēja tipa aptiekās. 2014. gada aprīlī Latvijas tirgū bija pieejamas 34 orfānzāles, tajā skaitā 6 medikamenti, kas vairs nav uzskatāmi par orfānzālēm ES, t. i., lielākā daļa Eiropā reģistrēto orfānzāļu nebija pieejamas Latvijā. Zāļu kompensācijas sistēma daļēji nodrošina piekļuvi orfānzālēm, taču tikai trīs medikamenti, kas visi indicēti *Ph+ CML* ārstēšanai, bija iekļauti kompensējamo zāļu sarakstā. Savukārt piecpadsmit orfānzāles tika kompensētas individuālās kompensācijas ietvaros ar ierobežojumu EUR 14 229 apmērā uz vienu pacientu gadā. Šis limits noteikti nav pietiekams, ņemot vērā augstās orfānzāļu cenas, tāpēc ārstēšanas izmaksas bieži vien pārsniedz EUR 14 229, un NVD neapmaksātie izdevumi ir jāsedz pašam pacientam vai zāļu ražotājam.

Ministru kabineta noteikumu 2013. gada grozījumi attiecībā uz zāļu individuālo kompensāciju būtiski ierobežoja pacientu piekļuvi dažiem orfānmedikamentiem. Vēl viena nozīmīga problēma ir vienotas kārtības trūkums medicīniskā uztura un speciālo pārtikas produktu reģistrācijai un kompensācijai.

Kā liecina pašreizējais pētījums, lielākā daļa ar ķirurģiju saistīto orfānzāļu tiek lietotas onkoloģijas jomā. Vienīgais kompensējamo zāļu sarakstā iekļautais medikaments (imatinibs) arī ir indicēts dažāda veida audzēju ārstēšanai, bet šis atklājums nav specifisks tām orfānzālēm, kas ir saistītas ar ķirurģiju. Piemēram, *Eurordis* 2010. gadā veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka retas onkoloģiskās slimības pārstāv 38 % no reģistrētajām orfānzālēm un 56 % no pacientiem, kuri potenciāli tiek ārstēti ar šīm zālēm (Le Cam, 2010). Līdzīgi rezultāti tika novēroti *Schey, Milanova and Hutchings* (2011) pētījumā, kurā tika konstatēts, ka kopējās budžeta ietekmes ietvaros 40 % no slimībām, kuru ārstēšanai bija pieejamas orfānzāles, sastādīja onkoloģiskās un hematoloģiskās slimības, veidojot 57 % no kopējām izmaksām 2010. gadā. Līdz ar to onkoloģija ir lielākā terapeitiskā joma visā orfānzāļu grupā, tomēr orfānzāļu indikāciju klāsts ir dinamisks un tam ir tendence paplašināties, iekļaujot arvien jaunas indikācijas. Ja vēsturiski tas bija vērsts galvenokārt uz iedzimtām, metaboliskām, hematoloģiskām un onkoloģiskām slimībām, tad pašlaik tajā parādās arī citas medikānu sabiedrībā atzītas indikācijas, tostarp tādas, kuras ir saistītas ar ķirurģiju un iekļaujas reto slimību definīcijā. Piemēram, komplikāciju ārstēšana pēc orgānu transplantācijas un sirds operācijām. Ievērojami ķirurģisko indikāciju klāstu nākotnē varētu izmainīt arī jaunieviestās terapijas (*advanced therapies*) un šūnu terapijas tehnoloģijas.

Orfānzāļu pieejamība un piekļuves iespējas šiem medikamentiem kādā konkrētā valstī ir atkarīgas no vairākiem faktoriem, piemēram, farmācijas kompāniju mārketinga stratēģijas, tirgus pievilcības, kā arī zāļu cenu veidošanas un kompensācijas politikas. Latvijā orfānzāles tiek kompensētas, izmantojot trīs pamatmehānismus: kompensējamo zāļu sarakstu, individuālo kompensāciju un BKUS programmu "Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem". Kompensējamo zāļu saraksts sastāv no trim daļām (Ministru kabineta noteikumi Nr. 899, 2006): A sarakstā iekļauj līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes zāles (ģenēriķus); B sarakstā iekļauj zāles, kurām nav līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes analogu; C sarakstā iekļauj dārgās zāles, kuru izmaksas viena pacienta ārstēšanai pārsniedz *EUR* 4269 (iepriekš *LVL* 3000) gadā, ar nosacījumu, ka zāļu ražotājs ārstēšanas izdevumus noteiktam pacientu skaitam apņemas segt no saviem līdzekļiem (ne mazāk kā 10 % apmērā). Šis nosacījums ir svarīgs instruments dārgo zāļu izmaksu samazināšanai, bet tas nav specifiski paredzēts orfānzālēm. Piemēram, 2010. (Veselības ekonomikas centra lēmums Nr. 995, 2009) un 2011. (Veselības ekonomikas centra lēmums Nr. 686, 2010) gadā zāļu ražotājs sedza *Glivec* izmaksas pieciem

pacienti. Orfānzāles parasti tiek iekļautas kompensējamo zāļu C sarakstā, bet, sākot ar 2014. gadu, daži orfānmedikamenti tika iekļauti arī B sarakstā (3.5. tabula). Zāles tiek individuāli kompensētas tikai gadījumos, kad pacienta diagnoze nav iekļauta to slimību sarakstā, kuru ārstēšanai paredzēto zāļu iegādes izdevumi tiek kompensēti, kā arī tad, ja diagnoze ir iekļauta sarakstā, bet kompensējamo zāļu sarakstā nav iekļautas nevienas zāles attiecīgās diagnozes ārstēšanai. Individuālai zāļu kompensācijai ir paredzēti ne vairāk kā divi procenti no zāļu iegādes izdevumu kompensācijai piešķirtajiem līdzekļiem ar ierobežojumu EUR 14 229 (iepriekš LVL 10 000) apmērā uz vienu pacientu gadā.

Zāļu kompensācijas sistēma Latvijā nodrošina atšķirīgas piekļuves iespējas dažādām orfānzālēm atkarībā no kompensācijas veida. Kopumā reto slimību pacientiem ir piekļuve tām orfānzālēm, kas tiek kompensētas, izmantojot kompensējamo zāļu sarakstu un BKUS programmu. Tikmēr individuālā kompensācija bieži vien tikai daļēji nodrošina piekļuvi orfānzālēm, ņemot vērā ierobežojumu EUR 14 229 apmērā uz vienu pacientu gadā, kas nav pietiekams lielākajai daļai orfānzāļu. Tikai dažu medikamentu gada izmaksas nepārsniedz šo limitu: *Revatio*, *Diacomit*, *Cystadane*, *Wilzin* un *Mozobil*. Pārējo orfānzāļu izmaksas ir papildus jāsedz zāļu ražotājiem, labdarības organizācijām vai pašiem pacientiem.

Pētījumā aptvertajā periodā orfānzāļu skaits, kas tika ikgadēji kompensēts, izmantojot visus trīs kompensācijas mehānismus, nedaudz palielinājās, sasniedzot 15 zāles 2014. gadā. Tas ir mazāk nekā 20 % no 78 orfānzālēm ar tajā gadā spēkā esošajām reģistrācijas apliecībām ES. Reto slimību pacientiem praktiski nav piekļuves iespēju pārējām orfānzālēm. Zāļu ražotāji pieņem lēmumus par zāļu laišanu tirgū un pieteikšanos kompensācijai, kur izšķiroša nozīme ir tirgus apjomam. Latvijā daži orfānmedikamenti (tostarp *Elaprase*) vairāku gadu laikā tika kompensēti vienam pacientam. Valstī varētu arī nebūt pacientu ar attiecīgo diagnozi, kuriem ir piemērota ārstēšana ar konkrētām orfānzālēm. Latvijā reto slimību pacientu kopskaits, kas saņem ārstēšanu ar orfānzālēm, ir neliels. Piemēram, 2014. gadā orfānmedikamentus kopumā saņēma 128 pacienti. Salīdzinājumam, 2012. gadā Nīderlandē *Glivec* vien saņēma 1 485 pacienti (Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014). Mazais pacientu skaits kopā ar fiskālajiem ierobežojumiem padara Latvijas tirgu mazāk pievilcīgu orfānzāļu ražotājiem.

Orfānzāles kopumā tiek mazāk kompensētas jaunajās ES dalībvalstīs (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004), kuru veselības aprūpes budžeti ir ievērojami mazāki nekā vecajām dalībvalstīm. 2014. gadā līdzīgi rezultāti tika novēroti Bulgārijā, kur vairāk nekā divas trešdaļas no orfānzālēm netika kompensētas (Iskrov and Stefanov, 2014). Pētījuma autori salīdzināja šos rezultātus ar citām ES dalībvalstīm, kur aptuveni 80 % no orfānzālēm bija iekļautas veselības aprūpes sistēmās. Viņi arī norādīja, ka laiks no ES reģistrācijas apliecības izsniegšanas līdz pozitīviem kompensācijas lēmumiem Bulgārijā ir daudz ilgāks nekā citās valstīs. Iedzīvotāju

skaita ziņā Bulgārija ir lielāka valsts nekā Latvija (attiecīgi 7,2 miljoni un 2,0 miljoni iedzīvotāju) (World Bank, 2016b), līdz ar to arī reto slimību pacientu skaits Bulgārijā ir lielāks. *Eurordis* veiktais pētījums liecina, ka sevišķi valstis ar nelielu iedzīvotāju skaitu cieš no ilgākas kavēšanās, līdz orfānzāles kļūst pieejamas reto slimību pacientiem (Bignami, 2007). Atšķirības noteiktu orfānzāļu gada izmaksās viena pacienta ārstēšanai starp dažādām ES valstīm var sasniegt 70 % (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004). Pastāv arī atšķirības starp orfānzāļu cenām jaunajās ES dalībvalstīs. Piemēram, Baltijas valstīs orfānzāļu cenas ir augstākas nekā lielākās valstīs (Polijā un Čehijā).

Pretaudzēju zāles sastādīja vairāk nekā pusi no kopējām orfānzāļu izmaksām, kam sekoja zāles metabolo un endokrīno slimību ārstēšanai un zāles kardiopulmonālo slimību ārstēšanai. Kopumā tās ir galvenās orfānzāļu terapeitiskās jomas (Denis et al., 2010b; Iskrov and Stefanov, 2014; Meekings, Williams and Arrowsmith, 2012; Orofino et al., 2010), piemēram, 2010. gadā onkoloģiskās un hematoloģiskās slimības veidoja 57 % no kopējām orfānzāļu izmaksām Eiropā (Schey, Milanova and Hutchings, 2011). Šo terapeitisko jomu ietvaros ir atsevišķas diagnozes, kuru ārstēšanai ir pieejamas vairākas orfānzāles, vai arī ļoti dārgas orfānzāles, tādēļ gandrīz 90 % no kopējām orfānzāļu izmaksām pašreizējā pētījumā bija saistītas ar trim indikācijām: *Ph+ CML*, *MPS II* un *PAH*. Viens no orfānmedikamentiem *Ph+ CML* ārstēšanai ir *Glivec*. Tas ir komerciāli ļoti veiksmīgs medikaments jeb “blokbāsters”, kas ir indicēts vairāku reto onkoloģisko slimību ārstēšanai. Pašreizējā pētījumā *Glivec* veidoja 34 % no kopējām orfānzāļu izmaksām piecu gadu laikā, bet līdzīgi rezultāti tika novēroti arī citos pētījumos. Vairumam orfānzāļu ir relatīvi zemi pārdošanas rādītāji (Hutchings et al., 2014), izņemot dažus medikamentus ar augstām izmaksām. Piemēram, 2007. gadā kopējais *Glivec* pārdošanas apjoms piecās lielākajās Eiropas valstīs sasniedza *EUR* 679 miljonus (Orofino et al., 2010), kas sastādīja vairāk nekā 40 % no kopējām orfānzāļu izmaksām. Ja triju medikamentu (tostarp imatiniba), kuriem bija augstākie pārdošanas rādītāji, izmaksas tiktu izslēgtas no pētījuma, atlikušo orfānzāļu ietekme uz budžetu samazinātos vairāk nekā uz pusi. Pašreizējā pētījumā pietiktu ar divu medikamentu (*Glivec* un *Elaprase*) izslēgšanu, lai sasniegtu līdzīgu rezultātu. Holandiešu pētījumā *Glivec* arī bija lielākā kumulatīvā ietekme uz budžetu (*EUR* 251,2 miljoni) (Kanters, Steenhoek and Hakkaart 2014). Tikmēr no 2000. līdz 2012. gadam *Glivec* veidoja 34 % no kopējām orfānzāļu izmaksām Zviedrijā un 27 % Francijā (Hutchings et al., 2014).

Intelektuālā īpašuma tiesību zaudēšana pēc tirgus ekskluzivitātes vai patenta termiņa beigām var ievērojami ietekmēt zāļu cenas un veicināt konkurenci. Kā ziņoja *Onakpoya et al.* (2015), oriģinālas orfānzāles bija no 1,4 līdz 82 000 reizu dārgākas nekā to ģenēriskie analogi (ja tādi bija pieejami). Pagaidām nav skaidrs, vai orfānzāļu tirgus ir pietiekami pievilcīgs

ģenērisko zāļu ražotājiem, jo raksturīgākās šī tirgus īpatnības ir specifisks Eiropas regulējums, neliels reto slimību pacientu skaits un augstās zāļu cenas. Starp orfānzālēm ir ievērojami lielāks lielmolekulāro savienojumu īpatsvars (Meekings, Williams and Arrowsmith, 2012), salīdzinot ar zālēm bieži sastopamu slimību ārstēšanai. Tā kā bioloģiskas izcelsmes zāles (lielmolekulārās vielas) pašlaik ir mazāk pakļautas ģenēriķu (bioloģiski līdzīgo zāļu – *biosimilars*) konkurencei nekā mazmolekulārie savienojumi, tās var saglabāt augstu ekonomisko vērtību pat pēc patenta termiņa beigām. Pašreizējais pētījums parādīja, ka ģenērisko zāļu ražotājiem var būt liela interese par atsevišķām orfānzālēm. Sākot ar 2013. gada maiju, *Glivec* tika pārvietots uz kompensējamo zāļu A sarakstu sakarā ar to, ka tirgū kļuva pieejami lētāki medikamenta ģenēriskie analogi, kas praktiski aizstāja oriģinālmedikamentu zāļu kompensācijas sistēmā. Turklāt ir mainījušies arī imatiniba izrakstīšanas un kompensācijas kritēriji. Piemēram, 2014. gadā *Glivec* kompensācijai tika iztērēti tikai EUR 2904, tikmēr laika posmā no 2010. līdz 2012. gadam medikamenta izmaksas svārstījās no EUR 1,321 līdz 1,529 miljoniem gadā. Tomēr *Glivec* nevajadzētu uzskatīt par tipisku piemēru visām orfānzālēm, jo tas ir mazmolekulārs savienojums ar vairākām indikācijām, kas jau ilgu laiku ir zināms kā klasisks “blokbāsters” reto slimību jomā. Nav sagaidāms, ka visas orfānzāles izraisīs šādu interesi starp ģenērisko zāļu ražotājiem. Jāatzīmē, ka orfānzāles tika izslēgtas no analīzes pēc tirgus ekskluzivitātes perioda beigām. Visticamāk, šīs zāles ietekmēs budžetu arī turpmāk, jo pacienti turpinās tās lietot, taču tās tika izņemtas no Eiropas Kopienas orfānzāļu reģistra un vairs nav uzskatāmas par orfānzālēm Eiropā.

Dažādu orfānzāļu izmaksas uz vienu pacientu gadā var būtiski atšķirties: EUR 1534–580 952 (pašreizējā pētījumā); EUR 6000–300 000 (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004); EUR 331–337 501 (Orofino et al., 2010); EUR 1251–407 631 (Schey, Milanova and Hutchings, 2011); GBP 726–378 000 (Onakpoya et al., 2015). Pašreizējā pētījumā divi dārgākie medikamenti, rēķinot izmaksas uz vienu pacientu gadā, bija *Elapraxe* un *Myozyme*. Abi medikamenti tika nodrošināti BKUS programmas ietvaros kā enzīmu aizstājterapija (ERT) MPS II un *Pompe* slimības ārstēšanai. Izmantojot šo programmu, tika kompensēti arī ERT līdzekļi Gošē slimības (*Cerezyme*) un MPS I (*Aldurazyme*) ārstēšanai, taču šie medikamenti nav uzskatāmi par orfānzālēm Eiropā. Ja *Cerezyme* un *Aldurazyme* tiktu iekļauti pētījumā, tie būtu atrodami starp dārgākajiem medikamentiem. To vidējās izmaksas bija attiecīgi EUR 213 716 un EUR 157 248 uz vienu pacientu gadā, bet kopējās izmaksas piecu gadu laikā pārsniedza EUR 1 miljonu.

Izraēlā ERT Gošē slimības ārstēšanai bija dārgākais terapijas veids, rēķinot uz vienu pacientu (Kesselman et al., 2006). Lai samazinātu izmaksas, pētījuma autori ieteica piemērot slimības smaguma pakāpes kritērijus, lietot zāles mazākās devās vai pat ieviest “zāļu

brīvdienas”. Tikmēr Bulgārijā MPS un glikogēna uzkrāšanās slimības, kas tiek ārstētas ar *ERT*, bija retās slimības ar lielākajām izmaksām uz vienu pacientu (Iskrov and Stefanov, 2014). Nīderlandē medikamentiem *Elaprase* un *Naglazyme* bija lielākās ikgadējās izmaksas stacionāros lietojamo orfānzāļu vidū (Kanters et al., 2013), bet *Myozyme* bija lielākā ietekme uz budžetu. *ERT* līdzekļi nav pasaulē dārgākie medikamenti, piemēram, paroksismālās nakts hemoglobīnūrijas ārstēšanas līdzeklis *Soliris* (ekulizumabs) tika minēts kā pasaulē dārgākais medikaments (Meekings, Williams and Arrowsmith, 2012). 2010. gadā tā ikgadējās izmaksas bija aptuveni USD 500 000. Jaunāko cenu rekordu uzstādīja pirmās EMA apstiprinātās gēnu terapijas zāles *Glybera* (alipogēna tiparvoveks) (Ylä-Herttuala, 2015), kas tika reģistrētas lipoproteīnu lipāzes deficīta ārstēšanai 2012. gadā. *Glybera* izmaksas pārsniedz EUR 1 miljonu uz vienu pacientu. Abiem iepriekš minētajiem medikamentiem ir piešķirts orfānzāļu statuss ES.

Orfānzāļu izmaksas pieauga straujāk (ar 20–25 % gada pieauguma tempu, izņemot periodu, kad notika *Glivec* statusa maiņa) nekā kopējais farmaceitiskais tirgus (ar 2–5 % gada pieauguma tempu) un kopējais zāļu kompensācijas budžets (4.1. tabula). Vienīgais negatīvais pieaugums (-30 %) bija vērojams 2012.–2013. gadā, ko izraisīja izmaiņas *Glivec* statusā. Pamatojoties uz novērotajām tendencēm, ir sagaidāms, ka orfānzāļu ietekme uz budžetu Latvijā sekos vispārīgām Eiropas tendencēm un turpinās pieaugt arī nākotnē gan absolūtos skaitļos, gan relatīvi pret kopējo farmaceitisko tirgu. Šo pieņēmumu pastiprina arī tas, ka orfānzāļu skaits nākotnē tikai pieaugs gan Eiropas līmenī (2015. gadā EMA pieteicās 14 jaunas orfānzāles), gan Latvijas līmenī (2014.–2015. gadā kompensējamo zāļu sarakstā tika iekļautas 3 orfānzāles). Vairāki pētījumi liecina, ka orfānzāļu ietekme uz budžetu Eiropas valstīs pieaug, taču pieauguma tempi laika gaitā samazinās (Hutchings et al., 2014; Kanters, Steenhoek and Hakkaart, 2014; Schey, Milanova and Hutchings, 2011), beidzoties tirgū esošo orfānzāļu tirgus ekskluzivitātes un patenta termiņiem. Līdz ar to ilgtermiņā sagaidāms, ka orfānzāļu ietekme uz budžetu Latvijā paliks noturīga un relatīvi maza. Pašlaik pieejamie dati ir pārāk ierobežoti, lai izveidotu detalizētu un labi validētu modeli uzticamas prognozes veikšanai par orfānzāļu turpmāko ietekmi uz Latvijas budžetu. Ir nepieciešami plašāki pētījumi šajā jomā, lai iegūtu detalizētu informāciju par orfānzāļu pieejamību un piekļuves iespējām (tostarp par laika posmu no ES reģistrācijas apliecības izsniegšanas orfānzālēm līdz to iekļaušanai Latvijas zāļu kompensācijas sistēmā), potenciālo reto slimību pacientu skaitu un orfānzāļu cenām.

Gada pieauguma tempi (01.2010.–12.2014.)

Izmaksas	2010.–2011.	2011.–2012.	2012.–2013.	2013.–2014.
Orfānzāles (visas)	23,52 %	20,16 %	–30,01 %	23,16 %
Orfānzāles (izņemot <i>Glivec</i>)	47,73 %	70,67 %	23,00 %	23,16 %
Kopējais farmaceitiskais tirgus	4,88 %	1,82 %	4,10 %	2,75 %
Kopējais zāļu kompensācijas budžets	11,61 %	–1,01 %	0,32 %	4,21 %

Jautājums par medikamentu pieejamību reto slimību pacientiem nav atrisināts, jo izvērtējot orfānzāļu iekļaušanas iespējas kompensējamo zāļu sarakstā, šiem medikamentiem tiek piemēroti tie paši klīniskās un ekonomiskās izvērtēšanas kritēriji kā citām zālēm (Ministru kabineta rīkojums Nr. 602, 2017). Izmaksu efektivitātes (*EUR* 41 000 par papildus iegūtu dzīves gadu vai dzīves gadu bez slimības progresijas) un ietekmes uz zāļu kompensācijas sistēmas budžetu novērtējums visām zālēm ir vienāds. Jaunajā nacionālajā plānā ir norādīts, ka 2016. gadā visu trīs zāļu kompensācijas mehānismu ietvaros orfānzāles tika apmaksātas kopumā par *EUR* 2,5 miljoniem, kas saskan ar pašreizējā pētījuma rezultātiem 2010.–2014. gadam, kad orfānzāļu izmaksas bija robežās no *EUR* 2,065 līdz 3,065 miljoniem gadā (vidēji *EUR* 2,493 miljoni).

Viens no pašreizējā pētījuma ierobežojumiem ir tas, ka orfānzāļu izmaksas uz vienu pacientu gadā tika aprēķinātas no viena maksātāja (NVD) pozīcijas. Individuāli kompensēto orfānzāļu faktiskās izmaksas varētu būt daudz lielākas, ņemot vērā NVD apmaksāto limitu *EUR* 14 229 apmērā uz vienu pacientu gadā. Ja zāļu izmaksas pārsniedz šo limitu, atlikušās izmaksas būtu jāsedz zāļu ražotājiem, labdarības organizācijām vai pašiem pacientiem. Informācija par NVD neapmaksātajiem izdevumiem nav publiski pieejama, taču tiem nevajadzētu tieši ietekmēt Latvijas veselības aprūpes budžetu. Tādēļ individuāli kompensēto orfānzāļu izmaksas uz vienu pacientu gadā var uzskatīt par faktiskajām zāļu izmaksām tikai tad, ja iepriekš minētais limits netiek pārsniegts, t. i., tikai dažiem medikamentiem: *Revatio*, *Diacomit*, *Cystadane*, *Wilzin* un *Mozobil*.

Vēl viens pētījuma ierobežojums ir tas, ka tika izmantotas dažādas pieejas, lai noteiktu pacientu skaitu, kas saņēma konkrētus orfānmedikamentus. Individuālajai kompensācijai un BKUS programmai pacientu skaits bija zināms no NVD pārskatiem, bet kompensējamo zāļu sarakstos iekļautajiem medikamentiem tā vietā bija zināms NVD kompensēto zāļu iepakojumu skaits. Pacientu skaita aprēķināšanai tika izmantotas zāļu ieteicamās dienas uzturošas devas, ko lieto galvenajām indikācijām pieaugušiem pacientiem. Tādēļ aprēķinātais pacientu skaits medikamentiem *Sprycel* un *Tasigna* (indicēti tikai pieaugušajiem) varētu būt tuvāks faktiskajam pacientu skaitam, nekā medikamentiem *Glivec* un *Wilzin*, kas ir indicēti gan

pieaugušajiem, gan bērniem. Jāatzīmē, ka ne visi pacienti tiek ārstēti veselu gadu un ar ieteicamajām zāļu uzturošām devām. Zālēm *Ph+ CML* ārstēšanai par galveno indikāciju tika uzskatīta *Ph+ CML* hroniskajā fāzē, nevis akcelerācijas vai blastu krīzes fāzē.

Denis et al. (2010a) salīdzināja reto slimību un orfānzāļu tirgu sešās Eiropas valstīs. Francijā, Itālijā, Zviedrijā un Lielbritānijā ir reto slimību ekspertīzes centri, savukārt Beļģijā un Nīderlandē nav oficiāli atzītu reto slimību ekspertīzes centru, bet daži medicīnas centri faktiski pilda šo lomu. Francija, Itālija un Nīderlande ir ieviesušas papildu politikas pasākumus un pētniecības stimulus, lai veicinātu orfānzāļu izpēti un izstrādi. Orfānzāļu reģistrācija ir centralizēts process, kas notiek ES līmenī, bet Francijā ir arī iekšējā orfānzāļu reģistrācijas procedūra (pagaidu lietošanai – līdz reģistrācijas apliecības izsniegšanai *EMA*). Beļģijā, Francijā, Itālijā, Nīderlandē un Lielbritānijā darbojas līdzjūtības zāļu lietošanas (*compassionate use*) programmas orfānzālēm, tikmēr Zviedrijā nav regulējuma, kas reglamentē zāļu lietošanu līdzjūtības dēļ. Salīdzinot situāciju Latvijā ar iepriekš minētajām Eiropas valstīm, var novērot dažas līdzības un atšķirības. Piemēram, Latvijā nav oficiāli atzītu reto slimību ekspertīzes centru, bet daži centri faktiski pilda šo lomu, līdzīgi kā tas notiek Beļģijā un Nīderlandē. Latvijā kopumā ir pieejams finansējums pētniecībai, kā arī notiek vairāki reto slimību izpētes projekti, bet šis finansējums nav specifiski paredzēts reto slimību izpētei. Tāpat kā lielākajā daļā ES valstu, Latvijā nav iekšējās orfānzāļu reģistrācijas procedūras, taču noteiktās slimnīcās darbojas vairākas līdzjūtības zāļu lietošanas programmas orfānzālēm.

Beļģijā, Francijā, Itālijā un Nīderlandē orfānzāļu cenas tiek salīdzinātas ar cenām citās valstīs (*Denis et al.*, 2010a), savukārt Zviedrijā un Lielbritānijā ir brīva cenu noteikšanas sistēma. Izvērtējot zāļu kompensācijas pieteikumus, visas valstis, kas iekļautas iepriekš minētajā pētījumā, apsver orfānzāļu ietekmi uz budžetu, izņemot Zviedriju. Izmaksu efektivitāte tiek ņemta vērā visās valstīs, izņemot Beļģiju. Latvijā nav specifiskas orfānzāļu cenu veidošanas un kompensācijas politikas. NVD izvērtē terapeitisko vērtību, cenu, sagaidāmo ietekmi uz budžetu un izmaksu efektivitāti katram medikamentam, pirms tas tiek iekļauts kompensējamo zāļu sarakstā. Zāļu cenas tiek salīdzinātas ar cenām Čehijā, Dānijā, Rumānijā, Slovākijā, Ungārijā, Igaunijā un Lietuvā. Zāļu cenu salīdzināšana ar šīm relatīvi mazajām Austrumeiropas valstīm (izņemot Dāniju) šķiet loģiska, ņemot vērā Latvijas ģeopolitisko atrašanās vietu, salīdzinoši zemo IKP līmeni, mazo iedzīvotāju skaitu un tirgus apjomu. Ir sagaidāms, ka situācija reto slimību jomā Latvijā un šajās valstīs varētu būt līdzīga.

Nesen tika veikti pētījumi reto slimību jomā dažās Austrumeiropas un Dienvideiropas valstīs. Piemēram, Bulgārijā nav reto slimību ekspertīzes centru un pacientu reģistra (*Iskrov, Miteva-Katrandzhieva and Stefanov*, 2012), kā arī trūkst regulējuma orfānzāļu lietošanai līdzjūtības dēļ un orfānzāļu lietošanai ārpus apstiprinātajām indikācijām (*off-label use*). Pirms

iekļaušanas kompensējamo zāļu sarakstā orfānzāļu cenas tiek salīdzinātas ar references cenām noteiktās ES valstīs (tostarp Baltijas valstīs). Tiek izvērtēta arī zāļu terapeitiskā vērtība un sociālā nozīme, bet izmaksu efektivitāte netiek ņemta vērā. Līdzekļu piešķiršana orfānzāļu kompensācijai notiek reizi gadā, pamatojoties uz iepriekšējā gada budžetu. Savukārt Serbijā nav reto slimību pacientu reģistra, kā arī nav ieviesti politikas pasākumi un pētniecības stimuli retajām slimībām (Pavlović et al., 2012). Izvērtējot zāļu kompensācijas pieteikumus, tiek ņemta vērā izmaksu efektivitāte, ietekme uz budžetu un konkrētās ārstēšanas nepieciešamība. Orfānzāles apmaksā valsts veselības apdrošināšanas fonds, kas kompensē tikai Serbijā reģistrētās zāles (Rodwell and Aymé, 2014). Centralizētā zāļu reģistrācijas procedūra neattiecas uz Serbiju, jo tā nav ES dalībvalsts, tāpēc ir nepieciešama nacionālā zāļu reģistrācija, kas var aizņemt papildu laiku un aizkavēt pacientu piekļuvi orfānzālēm. Valsts veselības apdrošināšanas sistēma neapmaksā zāļu lietošanu līdzjutības dēļ un zāļu lietošanu ārpus apstiprinātajām indikācijām. Serbijā ir izveidots speciāls fonds ārstēšanas izdevumu kompensācijai bērniem ar metabolām slimībām, kuriem nepieciešama enzīmu aizstājterapija. 2014. gadā šim nolūkam tika plānots atvēlēt aptuveni EUR 2,6 miljonus.

Denis et al. (2010a) konstatēja šādu orfānzāļu pieejamības situāciju sešās Rietumeiropas valstīs: 31 orfānzāles bija pieejamas Beļģijā 2008. gadā; 35 Francijā (2007.); 23 Itālijā (2007.); 40 Nīderlandē (2008.); 28 Zviedrijā (2008.); 20 Lielbritānijā (2006.). Orfānzāļu kompensācijas situācija pētāmajās valstīs bija šāda: 32 orfānzāles tika kompensētas Beļģijā 2009. gadā; 35 Francijā (2007.); 21 Itālijā (2007.); 32 Nīderlandē (2009.); 28 Zviedrijā (2008.); 12 Skotijā (2008.). Pašreizējais pētījums tika veikts 2014. gadā un tajā tika konstatēts, ka Latvijā bija pieejamas 34 orfānzāles (28 medikamenti ar spēkā esošo orfānzāļu statusu), no kurām tikai trīs orfānzāles tika iekļautas kompensējamo zāļu sarakstā. Šis skaits ir ļoti mazs, īpaši ņemot vērā laika starpību starp pētījumiem un augošo, Eiropā reģistrēto orfānzāļu skaitu. Piemēram, 2008. gada beigās Eiropā bija reģistrētas 47 orfānzāles (Denis et al., 2010a), tikmēr 2014. gada aprīlī ES bija reģistrētas jau 72 orfānzāles.

Orfānzāļu pieejamības pētījumi Eiropā liecina, ka reto slimību pacientu piekļuve medikamentiem ir nepieļaujami aizkavēta un nevienlīdzīga. Sevišķi valstis ar nelielu iedzīvotāju skaitu cieš no ilgākas kavēšanās, līdz zāles kļūst pieejamas. Piemēram, 2007. gadā zemākā orfānzāļu pieejamība tika novērota Igaunijā un Lietuvā (Bignami, 2007). Savukārt 2010. gadā pacientu skaits ar potenciālu piekļuvi orfānzālēm svārstījās robežās no 34 % Grieķijā līdz 98 % Francijā (Le Cam, 2010). Zāļu cenas arī atšķiras valstu starpā. Dažās valstīs orfānzāļu cenas bija līdz pat 160 % augstākas nekā zemākā cena Eiropā. Vēl viens Eiropas mēroga pētījums parādīja, ka atšķirības noteiktu orfānzāļu gada izmaksās viena pacienta ārstēšanai starp dažādām ES valstīm var sasniegt 70 % (De Varax, Letellier and Börtlein, 2004).

Jaunās ES dalībvalstis bieži vien saskaras ar budžeta ierobežojumiem. To veselības aprūpes budžeti ir ievērojami mazāki salīdzinājumā ar vecajām dalībvalstīm (Michel and Toumi, 2012), līdz ar to arī zāļu kompensācijas līmenis var atšķirties. Piemēram, 2011. gadā Bulgārijā bija pieejamas 22 orfānzāles, no kurām 16 zāles tika kompensētas. *Iskrov, Miteva-Katrandzhieva and Stefanov* (2012) uzsvēra, ka Austrumeiropas valstīm tas ir sevišķi svarīgs jautājums, jo daudzās no šīm valstīm lielai daļai orfānzāļu netiek noteiktas cenas, kā arī tās netiek kompensētas. Šajā ģeogrāfiskajā un ekonomiskajā reģionā orfānzāļu cenu līmenis nav no zemākajiem ES. Tas varētu būt izskaidrojams ar mazu tirgus apjomu, ko pārstāv šīs valstis. Serbiju var minēt kā vēl vienu piemēru, kur tika kompensētas tikai četras orfānzāles (Pavlović et al., 2012). Pētījuma autori secināja, ka IKP lielums var daļēji izskaidrot orfānzāļu kompensācijas līmeņa atšķirības starp Eiropas valstīm, jo Serbija ir valsts ar zemu IKP. Baltijas valstis arī ir starp valstīm ar salīdzinoši zemu IKP. Lietuvā orfānzāļu kompensācijai piešķirtais budžets ir ierobežots un nepietiekams (*EUR* 1,89 miljoni 2006. gadā) (Spokiene, 2008), tāpēc piekļuve veselības aprūpes pakalpojumiem un orfānzālēm dažos gadījumos ir ierobežota. 2011. gadā Lietuvā bija pieejamas 29 orfānzāles (Rodwell and Aymé, 2014), savukārt 2013. gadā tika piešķirti aptuveni *EUR* 3 miljoni, lai kompensētu zāles un medicīniskās ierīces reto slimību ārstēšanai. Igaunijā nav specifiskas orfānzāļu cenu veidošanas un kompensācijas politikas, tāpēc orfānzāles tiek kompensētas uz tāda paša pamata, kā pārējie medikamenti. Igaunijas veselības apdrošināšanas fonds pilnībā apmaksāja 20 orfānzāles. Fonds ir kompensējis arī zāles lietošanai ārpus apstiprinātajām indikācijām un medicīnisko uzturu reto slimību pacientiem.

SECINĀJUMI

1. Nacionālā plāna izstrāde un apstiprināšana ir nozīmīgs solis situācijas uzlabošanai reto slimību jomā, taču ir nepieciešama turpmāka rīcība, lai uzlabotu piekļuvi informācijai par retajām slimībām gan veselības aprūpes speciālistiem, gan pacientiem. Reto slimību diagnostikai (tostarp jaundzimušo skrīningam) arī ir nepieciešami uzlabojumi. Reto slimību pacientu reģistra un ekspertīzes centru izveide ļautu apkopot un izvērtēt informāciju par konkrētām retajām slimībām, kas ievērojami uzlabotu pašreizējo situāciju un turpmākās rīcības koordināciju šajā jomā. Ar reģistra palīdzību savāktie dati būtu jāizmanto arī orfānzāļu ilgtermiņa efektivitātes un izmaksu efektivitātes izvērtēšanai, saskaņojot šo procesu ES līmenī. Reto slimību agrīnai atklāšanai un prevencijai, integrētai veselības aprūpei, savlaicīgai piekļuvei orfānzālēm un veselības aprūpes speciālistu tālākizglītībai ir izšķiroša nozīme, lai uzlabotu ar retajām slimībām slimojošo pacientu dzīves kvalitāti. Daudzi no šiem pasākumiem ir iekļauti nacionālajā plānā reto slimību jomā un šobrīd atrodas izstrādes procesā.
2. Klīnisko pierādījumu kvalitāti ietekmē vairāki šķēršļi, ar kuriem saskaras pētnieki, veicot klīniskos pētījumus reto slimību jomā. Lai gan RCT ir pieejami vairāk nekā 60 % orfānzāļu, reto slimību klīniskie pētījumi atšķiras no klīniskajiem pētījumiem biežāk sastopamām slimībām. Tajos piedalās mazāk pacientu, kā arī retāk tiek izmantota randomizācija, maskēšana un aktīvā kontrole. Tomēr pētījumu ilgumā un kopējās dzīvildzes kā primārā mērķparametra izmantošanā ievērojamas atšķirības netika konstatētas. Visi analizē iekļautie klīniskie pētījumi bija daudzcentru starptautiskie pētījumi, kas norāda uz Eiropas un globāla mēroga sadarbības nepieciešamību, veicot klīniskos pētījumus mazās populācijās.
3. Onkoloģija ir lielākā terapeitiskā joma zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, bet tas attiecas uz visām orfānzālēm, nevis specifiski uz tām orfānzālēm, kas ir saistītas ar ķirurģiju. Orfānzāļu indikāciju klāsts ir dinamisks, un tam ir tendence paplašināties, iekļaujot arvien jaunas indikācijas, tostarp tādas mediķu sabiedrībā atzītas indikācijas, kuras ir saistītas ar ķirurģiju un iekļaujas reto slimību definīcijā. Piemēram, komplikāciju ārstēšana pēc orgānu transplantācijas un sirds operācijām. Ievērojami ķirurģisko indikāciju klāstu nākotnē varētu izmainīt arī jaunieviestās terapijas (*advanced therapies*) un šūnu terapijas tehnoloģijas. Arī pēc analizējamā perioda beigām (2015.–2018. gadā) ES tika apstiprinātas orfānzāles ar ķirurģiju saistītajām indikācijām. Piemēram, *Coagadex*, kas paredzēts asiņošanas ārstēšanai un profilaksei, kā arī perioperatīvai aprūpei pacientiem ar iedzimtu X faktora deficītu. Samērā bieži jauno orfānzāļu indikācijas ir saistītas ar cilmes šūnu transplantāciju (*Defitelio*, *Prevymis*, *Qarziba*, *Zalmoxis*). Taču ir vērojama arī pretējā tendence, kad orfānzāļu

indikācijās tiek norādīts, ka zāles ir paredzētas lietošanai pacientiem, kuriem nevar veikt ķirurģisku iejaukšanos (tajā skaitā neoperējamu audzēju ārstēšanai) vai arī pacientiem, kuriem ķirurģiska ārstēšana nav bijusi efektīva (*Adempas, Cometriq, Lartruvo, Lutathera, Signifor, Votubia*).

4. Lielākā daļa no ES apstiprinātajām zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai nav pieejamas Latvijā. Turklāt pacientiem bieži vien nav piekļuves iespējas valstī pieejamajām orfānzālēm, jo šo zāļu kompensācijas apjoms nav pietiekams, bet zāļu cenas ir pārāk augstas, lai ārstēšanas izmaksas segtu paši pacienti.
5. Latvijas orfānzāļu tirgus ir ļoti mazs, ņemot vērā mazo iedzīvotāju skaitu, zemo IKP, veselības aprūpes budžeta ierobežojumus un zāļu kompensācijas sistēmas nepilnības. Salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, orfānzāļu ietekme uz budžetu Latvijā pašlaik ir ļoti neliela. Ir sagaidāms, ka kopējās orfānzāļu izmaksas turpinās pieaugt arī nākotnē, jo arvien vairāk orfānzāļu kļūs pieejamas gan Eiropas, gan Latvijas līmenī. Tomēr ilgtermiņā orfānzāļu izmaksu pieauguma tempi, visticamāk, samazināsies un izlīdzināsies, beidzoties tirgū esošo orfānzāļu tirgus ekskluzivitātes un patenta termiņiem. Līdz ar to ir sagaidāms, ka orfānzāļu ietekme uz budžetu Latvijā paliks noturīga un relatīvi maza. Pacientu piekļuve orfānzālēm Latvijā būtu jāuzlabo, ņemot vērā reto slimību smaguma pakāpi un pacientu nenodrošinātās medicīniskās vajadzības, taču tajā pašā laikā būtu efektīvi jāpārvalda orfānzāļu izmaksas. Tas ir grūts uzdevums, bet tas ir sasniedzams, uzlabojot sadarbību starp visām ieinteresētajām pusēm un ieviešot jaunus zāļu kompensācijas mehānismus. Piemēram, dažādus riska dalīšanas (*risk-sharing*) mehānismus un kompensācijas programmas ar nosacījumiem (*conditional reimbursement*), kas saista zāļu kompensāciju ar veselības un ekonomiskajiem ieguvumiem. Šos mehānismus var kombinēt ar reto slimību pacientu reģistriem un zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības programmām, kas satur klīniskos un ekonomiskos datus un uzrauga orfānzāļu lietošanu. Šajā procesā izšķiroša nozīme ir starptautiskajai sadarbībai Eiropas līmenī.

IETEIKUMI

Promocijas darba autors piedalījies Latvijas Republikas Veselības ministrijas darba grupas “Rīcības plāna izstrādāšana reto slimību pacientu veselības aprūpes organizēšanai” (pirmā nacionālā plāna reto slimību jomā izstrādes) sēdēs. Turpinot iepriekšējā plānā (2013.–2015. gadam) uzsāktās aktivitātes un vienlaikus paredzot to realizācijai papildu finansējumu, tika izstrādāts otrais plāns (2017.–2020. gadam), sadarbojoties iesaistītajām valsts pārvaldes institūcijām (VM, SPKC, NVD), nevalstiskajām organizācijām (Latvijas Reto slimību alianse, Reto slimību speciālistu asociācija, Cilvēka medicīniskās ģenētikas asociācija) un nozares speciālistiem (BKUS, PSKUS, RAKUS, BMC, RSU, LU). Tādēļ promocijas darba (autora) ieteikumi lielā mērā saskan ar nacionālajā plānā reto slimību jomā (iesaistīto pušu) definētajiem mērķiem un rīcības virzieniem (Ministru kabineta rīkojums Nr. 602, 2017). Šie ieteikumi ir vērsti uz reto slimību agrīnas diagnostikas, savlaicīgas ārstēšanas un informācijas aprites uzlabošanu. To realizācija ir atkarīga no valsts budžeta finansējumiem. Lai realizētu jaunajā plānā minētos pasākumus, kopumā ir nepieciešams *EUR* 66,9 miljonu liels papildus valsts budžeta finansējums (2018.–2020. gadam), kā arī turpmāk ik gadu būs nepieciešams papildus finansējums *EUR* 30,5 miljonu apmērā.

1. Uzsākt DNS diagnostiku Latvijas populācijā biežāk sastopamajām patoloģijām, papildinot valsts apmaksāto pakalpojumu sarakstu ar slimībām, kuru DNS diagnostika ietekmē ārstēšanu, prognozi vai attīstības gaitu.
2. Uzlabot ģenētisko izmeklējumu pieejamību ne tikai bērniem, bet arī pieaugušiem pacientiem pie atbilstošām indikācijām, tostarp nodrošinot viņiem iespēju saņemt pakalpojumus citās ES valstīs.
3. Nodrošināt ģenētiskos izmeklējumus abiem topošajiem vecākiem, ja viņu anamnēzē ir kāda ģenētiskā slimība vai pamatotas aizdomas par to.
4. Aktīvāk izmantot Valsts iedzīvotāju genoma datubāzi reto slimību diagnostikā, pētniecībā, prognozēšanā un veselības aprūpes pakalpojumu plānošanā, kā arī pacientu bioloģisko materiālu un klīniskās informācijas datu uzskaitē.
5. Pārskatīt zāļu kompensācijas sistēmu, papildinot valsts apmaksājamo diagnožu sarakstu ar diagnosticējamām retajām slimībām, kā arī papildinot kompensējamo zāļu sarakstu ar medikamentiem reto slimību ārstēšanai (tostarp orfānzālēm) un palielinot individuālās kompensācijas apjomu.

6. Izveidot atsevišķu programmu ar neatkarīgu finansējumu reto slimību medikamentozai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kā arī pilnveidot BKUS programmu “Reto slimību medikamentozā ārstēšana bērniem” un nodrošināt medikamentu pēctecību pacientiem, pārejot no pediatrikās uz pieaugušo aprūpi.
7. Baltijas valstīm vajadzētu turpināt savstarpējo sadarbību (piem., kopīgie vakcīnu iepirkumi), kā arī paplašināt to un pārņemt citu ES valstu labu praksi zāļu cenu veidošanas un kompensācijas politikas jautājumos (dažas ES valstis sāk apvienoties kopīgiem medikamentu iepirkumiem, lai mazinātu zāļu (tostarp orfānzāļu) cenas (Government of the Netherlands, 2018)), kopīgi veicot sarunas ar farmācijas kompānijām un vienojoties par zāļu cenām un apjomiem.
8. Nodrošināt iespēju reto slimību pacientiem saņemt ne tikai medikamentus, bet arī citus veselības aprūpes pakalpojumus un produktus, apmaksājot tos no valsts budžeta līdzekļiem, tostarp kompensējot speciālo ārstniecisko uzturu, palīgtehnoloģijas (piem., pārvietošanās ierīces, skābekļa aparātus u.c.), plaušu transplantāciju un pulmonālo endarterektomiju.
9. Stiprināt ārstniecības personu zināšanas reto slimību atpazīšanā, iesaistot dažāda profila speciālistus un nodrošinot viņiem atbilstošu apmācību, tajā skaitā tālākizglītību, konferences, seminārus un pieredzes apmaiņu.
10. Nodrošināt iespēju reto slimību pacientu ārstēšanā un aprūpē iesaistīt multidisciplināras speciālistu komandas.
11. Ieviest reto slimību pacientiem nozīmēto medikamentu regulāru klīniskās efektivitātes izvērtējumu pēc iepriekš definētiem kritērijiem.
12. Pilnveidot reto slimību pacientu plūsmu, stiprinot Reto slimību koordinēšanas centru BKUS un atbalsta vienības PSKUS un RAKUS.
13. Pilnveidot esošos pacientu reģistrus (Iedzimto anomāliju reģistru un Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistru) un elektroniskās informācijas sistēmas (Vadības informācijas sistēmu un E-veselības sistēmu), sasaistot dažādās datu bāzēs iekļauto informāciju. Uz izveidotās vienotās informācijas platformas bāzes attīstīt centralizētu reto slimību pacientu uzskaiti (reģistrāciju), kā arī sekot viņu saņemtajiem veselības aprūpes pakalpojumiem un nozīmētajiem medikamentiem, vienlaicīgi izvērtējot to efektivitāti un izmantojot iegūtos statistiskos datus veselības aprūpes budžeta plānošanai.
14. Turpināt reto slimību un iedzimto anomāliju *Orpha* kodu sistēmisku ieviešanu veselības statistikas sistēmās un piesaistīt tos starptautiskās slimību klasifikācijas kodiem, lai izsekotu pacientu skaitam un reto slimību prevalencei valstī.

15. Veicināt modernu IT risinājumu izmantošanu veselības datu apstrādē ne tikai valsts, bet arī ES līmenī, integrējot datubāžu, reģistru, biobanku un klīniskās informācijas datus vienotās platformās (piem., *RD-Connect*) reto slimību jomā.
16. Veicināt gan sabiedrības, gan pacientu un ārstniecības personu zināšanas par retajām slimībām, tostarp izmantojot *Orphanet* datu bāzes iespējas.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abrahamyan, L., Diamond, I. R., Johnson, S. R. and Feldman, B. M. 2014. A new toolkit for conducting clinical trials in rare disorders. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 21(1), e66–78.
2. Akuličs, S. 2012. Līdzjutības zāļu lietošanas nosacījumi Latvijā. *Cito!* 1(48), 7–9.
3. Aymé, S. and Rodwell, C. 2012. 2012 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe of the European Union Committee of experts on rare diseases. *EUCERD*. Available from: http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1501 [viewed 29.01.2014.].
4. Aymé, S. and Rodwell, C. 2013. 2013 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe. *EUCERD*. Available from: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2013ReportStateofArtRDActivitiesLV.pdf> [viewed 29.01.2014.].
5. Bell, S. A. and Tudur Smith, C. 2014. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 9, 170.
6. Bērnu klīniskā universitātes slimnīca. 2014. *BKUS*. Iegūts no: http://www.bkus.lv/page/?main_page_id=&page_type=&second_page_id=&news_id=685 [sk. 29.01.2014.].
7. Bignami, F. 2007. Eurordis survey on orphan drugs availability in Europe. *6th Eurordis round table of companies workshop*. Barcelona. Available from: <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/2007ODsurvey-eurordis.pdf> [viewed 02.05.2014.].
8. Binns, R. and Driscoll, B. 2000. New European rules on orphan drugs. *Pharm Sci Technol To*. 3(7), 218–219.
9. Boon, W. and Moors, E. 2008. Exploring emerging technologies using metaphors – a study of orphan drugs and pharmacogenomics. *Soc Sci Med*. 66, 1915–1927.
10. Buckley, B. M. 2008. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet*. 371, 2051–2055.
11. Cassino, C., Orfali, M., Charnigo, R. J. and Marsden, D. L. 2013. Rare and orphan diseases challenges: clinical development and clinical practice. *J Rare Disord*. 1(1), 1–3.
12. Commission regulation (EC) No 507/2006 (29.03.2006.) on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. 2006. *Off J Eur Union*. L92, 6–9.
13. 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 (COM (2008) 679). 2008. *Commission of the European Communities*. Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf [viewed 05.04.2013.].
14. Cornu, C., Kassai, B., Fisch, R., Chiron, C., Alberti, C., Guerrini, R., Rosati, A. et al. 2013. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis*. 8, 48.
15. Council Recommendation (08.06.2009.) on an action in the field of rare diseases (2009/C151/02). 2009. *Offic J Europ Communities*. C151, 7–10.
16. De Varax, A., Letellier, M. and Börtlein, G. 2004. Study on orphan drugs. Phase I: overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe. *Alcimed*. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/final_final_report_part_1_web_en.pdf [viewed 08.12.2015.].
17. Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I. and Simoens, S. 2010a. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*. 97, 173–179.
18. Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I. and Simoens, S. 2010b. Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013. *J Med Econ*. 13(2), 295–301.
19. Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I., Hulstaert, F. and Simoens, S. 2011. Critical assessment of Belgian reimbursement dossiers of orphan drugs. *Pharmacoeconomics*. 29(10), 883–893.
20. Denis, A., Simoens, S., Fostier, C., Mergaert, L. and Cleemput, I. 2009. Policies for orphan diseases and orphan drugs. *Health Technology Assessment (HTA)*. *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*. KCE reports 112C (D/2009/10.273/32). Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/policies_orphan_en.pdf [viewed 08.12.2015.].
21. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council (04.04.2001.) on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. 2001. *Off J Eur Communities*. L121, 34–44.

22. Drummond, M. F., Wilson, D. A., Kanavos, P., Ubel, P. and Rovira, J. 2007. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 23(1), 36–42.
23. Dupont, A. G. and Van Wilder, P. B. 2011. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 71(4), 488–496.
24. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and WHO Regional Office for Europe. 2016. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Surveillance report. ECDC. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf> [viewed 21.02.2017.].
25. European Commission. 2005. Inventory of Community and Member States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products. *European Commission*. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/inventory_2006_08_en.pdf [viewed 29.01.2014.].
26. European Commission. 2015. European Community Register of designated orphan medicinal products. *European Commission*. Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> [viewed 08.12.2015.].
27. European Medicines Agency (EMA). 2001. Choice of control group in clinical trials. ICH topic E10. CPMP/ICH/364/96. EMA. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf [viewed 08.07.2016.].
28. European Medicines Agency (EMA). 2006. Guideline on clinical trials in small populations. CHMP/EWP/83561/2005. EMA. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf [viewed 08.07.2016.].
29. European Medicines Agency (EMA). 2015. Rare disease (orphan) designations. EMA. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b [viewed 08.12.2015.].
30. Gagne, J. J., Thompson, L., O'Keefe, K. and Kesselheim, A. S. 2014. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ*. 349, g6802.
31. Gatta, G., van der Zwan, J. M., Casali, P. G., Siesling, S., Dei Tos, A. P., Kunkler, I., Otter, R. et al. 2011. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 47(17), 2493–2511.
32. Government of the Netherlands. 2018. Positive outcome of joint reimbursement negotiations on Spinraza. *Government of the Netherlands*. Available from: <https://www.government.nl/latest/news/2018/07/12/positive-outcome-of-joint-reimbursement-negotiations-on-spinraza> [viewed 18.07.2018.].
33. Griggs, R. C., Batshaw, M., Dunkle, M., Gopal-Srivastava, R., Kaye, E., Krischer, J., Nguyen, T. et al. 2009. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*. 96(1), 20–26.
34. Hee, S. W., Willis, A., Tudur Smith, C., Day, S., Miller, F., Madan, J., Posch, M. et al. 2017. Does the low prevalence affect the sample size of interventional clinical trials of rare diseases? An analysis of data from the aggregate analysis of clinicaltrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 12, 44.
35. Heemstra, H. E., de Vruet, R. L., van Weely, S., Büller, H. A. and Leufkens, H. G. 2008. Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. *Drug Discov Today*. 13(15–16), 670–676.
36. Heemstra, H. E., Leufkens, H. G., Rodgers, R. P., Xu, K., Voordouw, B. C. and Braun, M. M. 2011. Characteristics of orphan drug applications that fail to achieve marketing approval in the USA. *Drug Discov Today*. 16(1–2), 73–80.
37. Hughes, D. 2006. Rationing of drugs for rare diseases. *Pharmacoeconomics*. 24(4), 315–316.
38. Hutchings, A., Schey, C., Dutton, R., Achana, F. and Antonov, K. 2014. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013–2020. *Orphanet J Rare Dis*. 9, 22.
39. Iskrov, G. and Stefanov, R. 2014. A comprehensive analysis of access to orphan drugs in Bulgaria, budget impact of medicinal therapies for rare diseases and good practices for rare disease patient access to orphan drugs in the EU. *Centre for Analyses and Health Technology Assessment, Institute for Rare Diseases*. Available from: http://raredis.org/pub/OD_Report_2014_EN.pdf [viewed 08.07.2016.].
40. Iskrov, G., Miteva-Katrandzhieva, T. and Stefanov, R. 2012. Challenges to orphan drugs access in Eastern Europe: the case of Bulgaria. *Health Policy*. 108, 10–18.
41. Joppi, R., Bertele, V. and Garattini, S. 2009. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol*. 67(5), 494–502.

42. Joppi, R., Bertele, V. and Garattini, S. 2013. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol.* 69(4), 1009–1024.
43. Kakkis, E. D., O'Donovan, M., Cox, G., Hayes, M., Goodsaid, F., Tandon, P. K., Furlong, P. et al. 2015. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet J Rare Dis.* 10, 16.
44. Kanters, T. A., de Sonnevile-Koedoot, C., Redekop, W. K. and Hakkaart, L. 2013. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis.* 8, 124.
45. Kanters, T. A., Steenhoek, A. and Hakkaart, L. 2014. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006–2012. *Orphanet J Rare Dis.* 9, 154.
46. Kesselheim, A. S., Myers, J. A. and Avorn, J. 2011. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA.* 305(22), 2320–2326.
47. Kesselman, I., Elstein, D., Israeli, A., Chertkoff, R. and Zimran, A. 2006. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. *Blood Cells Mol Dis.* 37(1), 46–49.
48. Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs (BMC). 2014. Valsts iedzīvotāju genoma datubāze. BMC. Iegūts no: <http://biomed.lu.lv/gene/KASirgenomadatubaze.htm> [sk. 29.01.2014.].
49. Le Cam, Y. 2010. Inventory of access and prices of orphan drugs across Europe: a collaborative work between national alliances on rare diseases and Eurordis. *Eurordis*. Available from: img2.eurordis.org/newsletter/pdf/mar-2011/ERTC_13122010_YLeCam_Final.pdf [viewed 02.05.2014.].
50. Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2014. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet J Rare Dis.* 9, 147.
51. Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2016. Impact of orphan drugs on Latvian budget. *Orphanet J Rare Dis.* 11, 59.
52. Maeda, H. and Kurokawa, T. 2015. Acceptance of surrogate end points in clinical trials supporting approval of drugs for cancer treatment by the Japanese regulatory agency. *Ann Oncol.* 26(1), 211–216.
53. Mechler, K., Mountford, W. K., Hoffmann, G. F. and Ries, M. 2015. Pressure for drug development in lysosomal storage disorders – a quantitative analysis thirty years beyond the US orphan drug act. *Orphanet J Rare Dis.* 10, 46.
54. Meekings, K. N., Williams, C. S. and Arrowsmith, J. E. 2012. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discov Today.* 17(13–14), 660–664.
55. Michel, M. and Toumi, M. 2012. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 12(1), 23–29.
56. Ministru Kabinets. 2006. Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība: MK noteikumi Nr. 899. *Latvijas Vēstnesis.* 180(3548).
57. Ministru Kabinets. 2009. Par Onkoloģisko slimību kontroles programmu 2009.–2015.gadam: MK rīkojums Nr. 48. *Latvijas Vēstnesis.* 29(4015).
58. Ministru Kabinets. 2013. Sirds un asinsvadu veselības uzlabošanas rīcības plāns 2013.–2015. gadam: MK rīkojums Nr. 359. *Latvijas Vēstnesis.* 151(4957).
59. Ministru Kabinets. 2017. Par Plānu reto slimību jomā 2017.–2020. gadam: MK rīkojums Nr. 602. *Latvijas Vēstnesis.* 212(6039).
60. Mitumoto, J., Dorsey, E. R., Beck, C. A., Kiebertz, K. and Griggs, R. C. 2009. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol.* 66(2), 184–190.
61. Miyamoto, B. E. and Kakkis, E. D. 2011. The potential investment impact of improved access to accelerated approval on the development of treatments for low prevalence rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 6, 49.
62. Onakpoya, I. J., Spencer, E. A., Thompson, M. J. and Heneghan, C. J. 2015. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open.* 5:e007199.
63. Orfali, M., Feldman, L., Bhattacharjee, V., Harkins, P., Kadam, S., Lo, C., Ravi, M. et al. 2012. Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different. *Clin Pharmacol Ther.* 92(2), 262–264.
64. Orofino, J., Soto, J., Casado, M. A. and Oyagüez, I. 2010. Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Appl Health Econ Health Policy.* 8(5), 301–315.
65. Orphanet. 2014. Rare Disease Registries in Europe. *Orphanet Report Series.* Available from: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf> [viewed 29.01.2014.].

66. Pavlović, N., Stanimirov, B., Stojančević, M., Paut-Kusturica, M., Stoimenova, A., Goločorbin-Kon, S. and Mikov, M. 2012. An insight on differences in availability and reimbursement of orphan medicines among Serbia, Bulgaria and Sweden. *Biotechnol Bioresour J*. 26(5), 3236–3241.
67. Picavet, E., Annemans, L., Cleemput, I., Cassiman, D. and Simoens, S. 2012. Market uptake of orphan drugs – a European analysis. *J Clin Pharm Ther*. 37(6), 664–667.
68. Picavet, E., Cassiman, D., Hollak, C. E., Maertens, J. A. and Simoens, S. 2013. Clinical evidence for orphan medicinal products – a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis*. 8, 164.
69. Picavet, E., Doooms, M., Cassiman, D. and Simoens, S. 2011. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. *Appl Health Econ Health Policy*. 9(4), 275–279.
70. Public Population Project in Genomics and Society (P3G). 2013. Genome Database of Latvian Population. P3G. Available from: <http://www.p3gobservatory.org/catalogue.htm?sessionId=ACE6E593F10B80573D64E965FA2DB3D8?measureId=18> [viewed 29.01.2014.].
71. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council (16.12.1999.) on orphan medicinal products. 2000. *Off J Eur Communities*. L18, 1–5.
72. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council (16.04.2014.) on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2014. *Off J Eur Union*. L158, 11–53.
73. Richey, E. A., Lyons, E. A., Nebeker, J. R., Shankaran, V., McKoy, J. M., Luu, T. H., Nonzee, N. et al. 2009. Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol*. 27(26), 4398–4405.
74. Rodwell, C. and Aymé, S. 2014. 2014 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe. *EUCERD*. Available from: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDAactivitiesV.pdf> [viewed 08.08.2014.].
75. Schey, C., Milanova, T. and Hutchings, A. 2011. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010–2020. *Orphanet J Rare Dis*. 6, 62.
76. Schieppati, A., Henter, J. I., Daina, E. and Aperia, A. 2008. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 371(9629), 2039–2041.
77. Schlender, M., Adarkwah, C. C. and Gandjour, A. 2015. Budget impact analysis of drugs for ultra-orphan non-oncological diseases in Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 15(1), 171–179.
78. Simoens, S. 2011. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis*. 6, 42.
79. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). 2012a. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata: Mātes un bērna veselības aprūpe. *SPKC*. Iegūts no: <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupesstatistika/> [sk. 18.04.2014.].
80. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). 2012b. Statistikas dati par bērnu veselību Latvijā. *SPKC*. Iegūts no: <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupesstatistika/> [sk. 18.04.2014.].
81. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). 2013. Onkoloģija: Statistikas dati par pacientu skaitu sadalījumā pa reģioniem, lokalizācijas veidiem, dzimuma un vecuma grupām no 2009. gada līdz 2012. gadam. *SPKC*. Iegūts no: <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupesstatistika/> [sk. 18.04.2014.].
82. Spokiene, I. 2008. Legal assessment of current situation on orphan patients in Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 44(8), 571–576.
83. Stolk, P., Willemen, M. J. and Leufkens, H. G. 2006. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ*. 84(9), 745–751.
84. Unkel, S., Röver, C., Stallard, N., Benda, N., Posch, M., Zohar, S. and Friede, T. 2016. Systematic reviews in paediatric multiple sclerosis and Creutzfeldt-Jakob disease exemplify shortcomings in methods used to evaluate therapies in rare conditions. *Orphanet J Rare Dis*. 11, 16.
85. Valsts informācijas sistēmu reģistrs. 2012. Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs. *Valsts informācijas sistēmu reģistrs*. Iegūts no: <https://www.visr.evs.gov.lv/visr/default.aspx?action=2&rid=138> [sk. 29.01.2014.].
86. Veselības ekonomikas centrs. 2009. Par Novartis Pharma Services Inc. pārstāvniecības Latvijā iesniegumiem par medikamentu Glivec apvalkotās tabletes 400 mg Nr. 30 un Glivec apvalkotās tabletes 100 mg Nr. 120 iekļaušanu Kompensējamo zāļu sarakstā un Imatinibum pacientu skaitu 2010. gadā: Veselības ekonomikas centra (22.12.2009.) lēmums Nr. 995. *Latvijas Vēstnesis*. 15(4207).

87. Veselības ekonomikas centrs. 2010. Par Novartis Pharma Services Inc. pārstāvniecības Latvijā medikamentu Glivec cietās kapsulas 100 mg Nr. 120, Glivec apvalkotās tabletes 400 mg Nr. 30 un Glivec apvalkotās tabletes 100 mg Nr. 120 pacientu skaitu zāļu iegādes kompensācijas sistēmā: Veselības ekonomikas centra (21.12.2010.) lēmums Nr. 686. *Latvijas Vēstnesis*. 16(4414).
88. Veselības ministrija. 2013. Plāns reto slimību jomā 2013.–2015. gadam: Veselības ministrijas (20.06.2013.) rīkojums Nr. 110. *Veselības ministrija*. Iegūts no: http://www.vm.gov.lv/images/userfiles/reto_slimibu_plans_13_15.pdf [sk. 29.01.2014.].
89. Winstone, J., Chadda, S., Ralston, S. and Sajosi, P. 2015. Review and comparison of clinical evidence submitted to support European Medicines Agency market authorization of orphan-designated oncological treatments. *Orphanet J Rare Dis*. 10:139.
90. World Bank. 2016a. Data on GDP per capita (PPP). *World Bank*. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.PP.CD> [viewed 02.03.2016.].
91. World Bank. 2016b. Data on total population. *World Bank*. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL> [viewed 02.03.2016.].
92. Ylä-Herttuala, S. 2015. Glybera's second act: the curtain rises on the high cost of therapy. *Mol Ther*. 23(2), 217–218.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

PUBLIKĀCIJAS

Publikācijas starptautiski recenzētos zinātniskos izdevumos:

- 1) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2014. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet J Rare Dis.* 9, 147.
- 2) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2016. Impact of orphan drugs on Latvian budget. *Orphanet J Rare Dis.* 11, 59.
- 3) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2018. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One.* 13(4):e0194494.
- 4) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2013. Orphan Drugs in Surgery. *Acta Chirurgica Latviensis.* 13(1), 57–62.
- 5) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2014. Trends in individual reimbursement of orphan drugs in Latvia in 2008–2011. Proceedings of the 4th International Interdisciplinary Scientific Conference “Society, Health, Welfare”. *SHS Web of Conferences.* 10: 00021.

Publikācijas Latvijas recenzētā zinātniskā izdevumā:

Logviss, K., Krieviņš, D. un Purviņa, S. 2011. Retās slimības un orfānzāles Latvijā. *RSU Zinātniskie raksti.* 1, 313–317.

ZIŅOJUMI (TĒZES, STENDA REFERĀTI UN MUTISKIE ZIŅOJUMI)

Starptautiskās zinātniskās konferencēs:

- 1) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2012. Trends in reimbursement of orphan drugs in Latvia within the framework of individual reimbursement system in 2008–2010. *International Conference in Pharmacology “Targeting Cellular Regulatory Systems”*. Rīga, Latvija, 20.–21.04.2012. Stenda referāts un tēzes.
- 2) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2012. Trends in reimbursement of orphan drugs in Latvia within the framework of individual reimbursement system in 2008–2011. *4th International Interdisciplinary Scientific Conference “Society, Health, Welfare”*. Rīga, Latvija, 22.–23.11.2012. Stenda referāts un tēzes.
- 3) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2011. Rare diseases in Latvia, current diagnostic and treatment options. *2nd South Caucasian Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs*. Tbilisi, Gruzija, 27.–28.10.2011. Tēzes.
- 4) Logviss, K., Bitina, S., Krievins, D. and Purvina, S. 2011. Rare diseases in Latvia, current diagnostic and treatment options. *6th Baltic Sea Region Conference in Medical Sciences*. Rīga, Latvija, 29.04.–01.05.2011. Stenda referāts.

Starptautiskā konferencē (kongresā):

Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2011. Rare diseases in Latvia, current diagnostic and treatment options. *BaltPharm Forum*. Ventspils, Latvija, 28.05.2011. Stenda referāts.

Vietēja mēroga zinātniskās konferencēs:

- 1) Logviss, K., Krieviņš, D. un Purviņa, S. 2011. Retās slimības un orfānmedikamenti Latvijā. *RSU 10. zinātniskā konference*. Rīga, Latvija, 14.–15.04.2011. Mutisks ziņojums un tēzes.
- 2) Logviss, K., Krieviņš, D. un Purviņa, S. 2012. Reto slimību ārstēšanai domāto zāļu kompensēšanas tendences Latvijā individuālās kompensācijas ietvaros 2008.–2010. gadā. *RSU 11. zinātniskā konference*. Rīga, Latvija, 29.–30.03.2012. Stenda referāts un tēzes.
- 3) Logviss, K., Krievins, D. and Purvina, S. 2013. Clinical trials of orphan drugs in Latvia. *RSU 12. zinātniskā konference*. Rīga, Latvija, 21.–22.03.2013. Stenda referāts un tēzes.

PIELIKUMI

Latvijā veiktie klīniskie pētījumi reto slimību jomā (05.2004.–05.2016.)

#	EudraCT numurs	INN (zāļu kods)	Tīmekļa saite
1.	2007-004462-40	Bedaquiline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004462-40/LV
2.	2008-008444-25	Bedaquiline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008444-25/LV
3.	2011-000653-23	Bedaquiline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000653-23/LV
4.	2007-005229-31	Delamanid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005229-31/LV
5.	2010-022271-59	Delamanid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022271-59/LV
6.	2009-014944-13	Delamanid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014944-13/LV
7.	2008-005107-26	Delamanid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005107-26/LV
8.	2004-000795-14	Meropenem	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000795-14/LV
9.	2009-010787-42	Dopastatin (BIM-23A760)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010787-42/LV
10.	2009-013222-16	Dopastatin (BIM-23A760)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013222-16/LV
11.	2008-000500-83	Dopastatin (BIM-23A760)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000500-83/LV
12.	2008-002318-22	Tobramycin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002318-22/LV
13.	2008-004764-39	Tobramycin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004764-39/LV
14.	2009-016734-26	Tobramycin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016734-26/LV
15.	2013-002892-16	Somapacitan (NNC0195-0092)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002892-16/LV
16.	2011-005285-38	Claudiximab (IMAB362)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005285-38/LV
17.	2009-017365-36	Claudiximab (IMAB362)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017365-36/LV
18.	2010-019066-92	Lanreotide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019066-92/LV
19.	2007-005838-37	Lanreotide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005838-37/LV
20.	2007-000375-42	Recombinant microbial lipase (SLV339)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000375-42/LV
21.	2005-005177-29	Temozolomide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005177-29/LV
22.	2004-000723-15	Catumaxomab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000723-15/LV
23.	2011-000177-31	Autologous dendritic cells pulsed with recombinant human-fusion protein (mucin 1 – glutathione S transferase) coupled to oxidised polymannose (CVac)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000177-31/LV

24.	2005-000346-36	Somatropin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-000346-36/LV
25.	2007-003780-50	Bosutinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003780-50/LV
26.	2013-000691-15	Bosutinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000691-15/LV
27.	2013-004659-19	Ciprofloxacin, DPI (BAYQ3939)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004659-19/LV
28.	2011-004208-39	Ciprofloxacin, DPI (BAYQ3939)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004208-39/LV
29.	2013-002405-61	Duvelisib (IPI-145)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002405-61/LV
30.	2013-003639-31	Duvelisib (IPI-145)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003639-31/LV
31.	2005-004078-25	Pazopanib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004078-25/LV
32.	2006-002381-18	Pazopanib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002381-18/LV
33.	2006-006748-76	Sildenafil	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006748-76/LV
34.	2008-002668-32	Paclitaxel, micellar (Paclical, OAS-PAC-100)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002668-32/LV
35.	2010-022313-25	Eprodinate disodium (Kiacta, NC-503)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022313-25/LV
36.	2013-000087-29	Obinutuzumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000087-29/LV
37.	2004-000367-98	Eltrombopag	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000367-98/LV
38.	2011-005186-20	Dinaciclib (MK-7965, SCH 727965)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005186-20/LV
39.	2006-001623-18	Lapatinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001623-18/LV
40.	2008-000972-25	Masitinib (AB1010)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000972-25/LV
41.	2010-021781-29	Octocog alfa (BAY 81-8973)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021781-29/LV
42.	2007-002584-27	Clazosentan (AXV-034343)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002584-27/LV
43.	2009-017775-19	Nilotinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017775-19/LV
44.	2005-003770-23	Ibandronic acid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003770-23/LV
45.	2008-005945-46	Turoctocog alfa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005945-46/LV
46.	2006-002457-69	Teplizumab (MGA031)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002457-69/LV
47.	2011-005677-23	Fingolimod	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005677-23/LV
48.	2010-020151-31	Tivantinib (ARQ 197)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020151-31/LV
49.	2010-019361-28	Brivaracetam	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019361-28/LV
50.	2010-020345-27	Brivaracetam	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020345-27/LV
51.	2015-004068-13	Pegylated recombinant human hyaluronidase PH20 (PEGPH20)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004068-13/LV

Latvijā veiktie kliniskie pētījumi biežāk sastopamām slimībām (kontroles grupa) (05.2004.–05.2016.)

#	EudraCT numurs	INN (zāļu kods)	Tīmekļa saite
1.	2011-003719-42	Onartuzumab (MetMAb)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003719-42/LV
2.	2009-010613-68	Irosustat (BN83495)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010613-68/LV
3.	2007-004349-13	Teverelix (ARD-03)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004349-13/LV
4.	2007-001703-38	Dutasteride	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001703-38/LV
5.	2008-005182-66	Tanezumab (RN624)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005182-66/LV
6.	2005-003945-16	Lapatinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003945-16/LV
7.	2007-003738-40	Erlotinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003738-40/LV
8.	2006-001619-31	ONY-P vaccines (ONY-P1, ONY-P2, OnyCap-23)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001619-31/LV
9.	2012-001279-35	Triptorelin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001279-35/LV
10.	2015-000972-88	Pembrolizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000972-88/LV
11.	2005-005887-97	Bevacizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005887-97/LV
12.	2007-000528-42	Picoplatin (NX 473)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000528-42/LV
13.	2012-002814-38	Autologous dendritic cell vaccine (DCVAC/PCa)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002814-38/LV
14.	2014-005324-10	Rituximab (CT-P10)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005324-10/LV
15.	2010-021870-12	Tasquinimod (ABR-215050)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021870-12/LV
16.	2006-006507-36	Bevacizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006507-36/LV
17.	2009-011899-30	Pegfilgrastim	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011899-30/LV
18.	2010-023526-21	Vemurafenib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023526-21/LV
19.	2007-002997-72	Pertuzumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002997-72/LV
20.	2014-005438-69	Onartuzumab (MetMAb)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005438-69/LV
21.	2009-017946-30	Trebananib (AMG-386)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017946-30/LV
22.	2009-011299-32	Denosumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011299-32/LV
23.	2004-000617-19	Doxorubicin (pegylated liposomal doxorubicin)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000617-19/LV
24.	2009-012709-20	Talactoferrin alfa (TLF)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012709-20/LV

25.	2011-001965-42	Trastuzumab (Hercules)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001965-42/LV
26.	2011-002114-36	Denosumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002114-36/LV
27.	2008-002072-10	Nintedanib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002072-10/LV
28.	2007-005182-35	Bevacizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005182-35/LV
29.	2014-001473-14	Pembrolizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001473-14/LV
30.	2006-001511-30	Triptorelin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001511-30/LV
31.	2006-002529-21	Bevacizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002529-21/LV
32.	2007-003224-38	Zibotentan (ZD4054)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003224-38/LV
33.	2010-019821-32	Trebananib (AMG-386)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019821-32/LV
34.	2014-005060-15	Avelumab (MSB0010718C)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005060-15/LV
35.	2013-005020-42	Veliparib (ABT-888)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005020-42/LV
36.	2008-001168-35	Figitumumab (CP-751, 871)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001168-35/LV
37.	2010-022951-49	Panitumumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022951-49/LV
38.	2007-005828-32	Bevacizumab plus Capecitabine	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005828-32/LV
39.	2009-015476-98	Afatinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015476-98/LV
40.	2013-003820-36	Darolutamide (ODM-201, BAY1841788)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003820-36/LV
41.	2013-001539-35	Imeglimin (PXL008)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001539-35/LV
42.	2014-003511-11	Omega-3-carboxylic acids	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003511-11/LV
43.	2004-004193-91	Denagliptin (GW823093)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004193-91/LV
44.	2008-007938-21	Empagliflozin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007938-21/LV
45.	2010-022193-13	Omarigliptin (MK-3102)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022193-13/LV
46.	2012-004045-33	Imeglimin (PXL008)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004045-33/LV
47.	2008-006719-20	Sitagliptin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006719-20/LV
48.	2012-002117-19	Exenatide, continuous subcutaneous delivery (ITCA 650)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002117-19/LV
49.	2013-004136-30	Velcalcetide (AMG 416)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004136-30/LV
50.	2004-002549-11	Tesaglitazar (AZ242)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002549-11/LV
51.	2011-001456-11	Romozumab (AMG785)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001456-11/LV
52.	2007-001041-17	Denosumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001041-17/LV

53.	2009-012852-26	Lixisenatide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012852-26/LV
54.	2013-000192-33	Velcalcetide (AMG 416)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000192-33/LV
55.	2007-004438-18	Nebivolol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004438-18/LV
56.	2015-002417-29	Liraglutide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002417-29/LV
57.	2010-021069-63	Exenatide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021069-63/LV
58.	2008-002053-20	Testosterone undecanoate	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002053-20/LV
59.	2012-004984-27	Liraglutide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004984-27/LV
60.	2008-001153-17	Alendronic acid/Cholecalciferol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001153-17/LV
61.	2007-003109-28	Iclaprim (AR-100)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003109-28/LV
62.	2004-000406-51	Phospholipid emulsion (GR270773)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000406-51/LV
63.	2008-000412-33	Tigecycline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000412-33/LV
64.	2004-002798-21	Tomopenem (CS-023, RO4908463)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002798-21/LV
65.	2009-011865-10	Finafloxacin (FINA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011865-10/LV
66.	2010-022548-19	Eravacycline (TP-434)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022548-19/LV
67.	2014-000914-76	Siderophore cephalosporin (S-649266)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000914-76/LV
68.	2011-005707-32	Relebactam (MK-7655)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005707-32/LV
69.	2005-002239-29	Tomopenem (CS-023, RO4908463)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002239-29/LV
70.	2011-003812-22	Ceftaroline fosamil	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003812-22/LV
71.	2013-004154-22	Tedizolid phosphate	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004154-22/LV
72.	2009-016069-27	Doripenem	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016069-27/LV
73.	2013-004556-38	Eravacycline (TP-434)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004556-38/LV
74.	2005-001548-21	Iclaprim (AR-100)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001548-21/LV
75.	2011-003893-97	Ceftazidime Avibactam (CAZ104) plus Metronidazole	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003893-97/LV
76.	2004-001730-17	Ceftobiprole Medocartil	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001730-17/LV
77.	2012-004006-96	Ceftazidime Avibactam (CAZ104)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004006-96/LV
78.	2015-003026-14	Delafloxacin (RX-3341-83)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003026-14/LV
79.	2015-001588-37	Plazomicin (ACHN-490)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001588-37/LV
80.	2014-000419-15	Dalbavancin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000419-15/LV

81.	2010-024477-39	Peginterferon beta-1a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024477-39/LV
82.	2014-002320-27	Ozanimod (RPC1063)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002320-27/LV
83.	2008-006333-27	Peginterferon beta-1a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006333-27/LV
84.	2008-004753-14	Dimethyl fumarate	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004753-14/LV
85.	2011-000265-12	Perampanel	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000265-12/LV
86.	2010-019765-28	Lacosamide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019765-28/LV
87.	2006-000758-29	Edoxaban	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000758-29/LV
88.	2012-001836-72	Factor XI Antisense Oligonucleotide (ISIS 416858)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001836-72/LV
89.	2007-001517-41	Iron polymaltose complex with folic acid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001517-41/LV
90.	2011-001866-17	Ferumoxylol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001866-17/LV
91.	2006-006707-36	Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006707-36/LV
92.	2006-003173-27	Darbepoetin alfa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003173-27/LV
93.	2008-007689-52	Ezetimibe and Simvastatin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007689-52/LV
94.	2008-004104-31	Aliskiren	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004104-31/LV
95.	2006-005513-35	Ezetimibe and Simvastatin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005513-35/LV
96.	2008-005012-41	Vildagliptin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005012-41/LV
97.	2008-007944-33	Indacaterol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007944-33/LV
98.	2009-013235-38	Indacaterol and Glycopyrrolate	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013235-38/LV
99.	2009-010110-30	Mometasone and Formoterol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010110-30/LV
100.	2011-002142-13	Mometasone and Formoterol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002142-13/LV
101.	2006-003398-28	Golimimumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003398-28/LV
102.	2015-001942-28	Etrasimod (APD334)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001942-28/LV

Datu statistiskā analīze reto slimību klīnisko pētījumu salīdzinājumam ar klīniskajiem pētījumiem biežāk sastopamām slimībām

Aprakstošā statistika

Klīnisko pētījumu parametri	N	Vidējais aritmētiskais (<i>Mean</i>)	Standartnovirze (<i>Std. Deviation</i>)	Minimums (<i>Minimum</i>)	Maksimums (<i>Maximum</i>)
Primārie mērķparametri	153	0,12	0,331	0	1
Randomizācija	153	0,76	0,426	0	1
Maskēšana	153	1,16	0,988	0	2
Kontrole	118	0,59	0,558	0	2
GRUPA	153	0,67	0,473	0	1

Fišera precīzais tests (*Fisher's exact test*)

Klīnisko pētījumu parametri	p-vērtība (<i>p-value</i>)	Alternatīvā hipotēze (<i>Alternative Hypothesis</i>)	95 % ticamības intervāls (<i>Confidence Interval – CI</i>)	Izredžu attiecība (<i>Odds Ratio – OR</i>)
Primārie mērķparametri	0,608	Patiesa izredžu attiecība nav vienāda ar 1 (<i>true OR is not equal to 1</i>)	0,46–5,51	1,46
Randomizācija	0,008		1,28–6,89	2,95
Maskēšana	0,035	Abpusējā (<i>two sided</i>)	–	–
Kontrole	0,052		–	–

T-tests

Grupu statistika (Group Statistics)

Klīnisko pētījumu parametri	GRUPA	N	Vidējais aritmētiskais (Mean)	Standartnovirze (Std. Deviation)	Vidējās vērtības standartklūda (Std. Error Mean)	Mediāna (Median)
Ilgums (mēneši)	Kontroles grupa	102	36,42	27,412	2,714	27,300
	Retās slimības	51	38,32	24,484	3,429	36,000
Pacientu skaits Latvijā	Kontroles grupa	102	40,21	56,481	5,592	25,000
	Retās slimības	51	18,33	17,140	2,400	13,000
Pacientu skaits EEZ	Kontroles grupa	102	626,94	1019,519	100,947	300,000
	Retās slimības	51	181,00	187,212	26,215	129,000
Kopējais pacientu skaits	Kontroles grupa	102	1406,25	2635,819	260,985	669,500
	Retās slimības	51	335,78	260,409	36,465	280,000

Neatkarīgu izlašu tests (*Independent Samples Test*)

Klīnisko pētījumu parametri	Dispersijas (<i>Variances</i>)	Levenes tests (<i>Levene's Test for Equality of Variances</i>)		T-tests (<i>T-Test for Equality of Means</i>)	df	Sig. (<i>2-tailed</i>)	Vidējā atšķirība (<i>Mean Difference</i>)	Standartklāda (<i>Std. Error Difference</i>)	Ticamības intervāls (<i>95 % Confidence Interval of the Difference</i>)	
		<i>F</i>	<i>Sig.</i>						<i>Ap. (Lower)</i>	<i>Aug. (Upper)</i>
Ilgums (mēneši)	a	0,204	0,652	-0,417	151	0,677	-1,895	4,541	-10,867	7,077
	b	–	–	-0,433	110,771	0,666	-1,895	4,373	-10,560	6,770
Pacientu skaits Latvijā	a	6,200	0,014	2,700	151	0,008	21,873	8,101	5,868	37,878
	b	–	–	3,594	132,549	0,000	21,873	6,086	9,835	33,910
Pacientu skaits EEZ	a	15,624	0,000	3,093	151	0,002	445,941	144,186	161,059	730,824
	b	–	–	4,276	114,034	0,000	445,941	104,296	239,333	652,550
Kopējais pacientu skaits	a	14,074	0,000	2,889	151	0,004	1070,471	370,591	338,257	1802,684
	b	–	–	4,062	104,901	0,000	1070,471	263,520	547,953	1592,988

a – dispersijas būtiski neatšķiras (*equal variances assumed*)

b – dispersijas būtiski atšķiras (*equal variances not assumed*)