



Výzvy pri liečbe zriedkavých ochorení pomocou ATMPs na Slovensku

Diskusný príspevok

Martin Vlachynský

Matej Bárta

INESS 2023

Podakovanie

Za cenné konzultácie ďakujeme: MUDr. Laura Gombošová, PhD; MUDr. Pavol Rusnák, MBA; MUDr. Mgr. Maroš Varga, MHA; MUDr. Andrej Vrzgula, PhD.; JUDr. Juraj Gyárfáš PhD., LL.M.; Bibiana Vallova, M.Sc.

*Vznik tohto dokumentu bol podporený spoločnosťou Takeda.
Spoločnosť Takeda je výrobcom lieku Alofisel.*

ZHRNUTIE

Zriedkavé choroby, ktorých je v súčasnosti popísaných približne 6000-8000, sprevádzajú medicínske, ale aj regulačné, administratívne, ekonomické, či logistické Tieto špecifiká postupne reflektuje aj prax. Príkladom sú nové regulácie, úhradové modely, či vznik centier excelentnosti. Medzi tieto špecifiká patrí:

- vedomosti sú koncentrované na pár miestach a odborníkoch
- nenaplnené potreby pacientov
- značné finančné náklady
- negatívne psychické dopady
- limitovaná možnosť prevencie
- pre väčšinu zriedkavých chorôb neexistuje zatiaľ účinná liečba
- využívanie centier excelentnosti prináša značné úspory

So zriedkavými chorobami sú nerozlučne späté „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs). V roku 2026 sa odhaduje cez 3100 prebiehajúcich klinických skúšaní s 355 produktami v 3. fáze. V období 2020-2025 sa v Európe očakáva ročný prílev 20 – 30 žiadostí o autorizáciu nových ATMPs. Tieto produkty majú množstvo unikátnych vlastností, ktoré si pri ich vývoji, výrobe a podávaní vyžadujú špecifický prístup:

- nemôžu byť vyrábané masovo, ani do zásoby a sú citlivé na správne skladovanie
- ich aplikácia je väčšinou netriviálna a vyžaduje si vyškolený personál, špecifické technológie a certifikované pracovisko
- časť ATMPs spadá pod reguláciu týkajúcu sa geneticky modifikovaných organizmov
- vysoké vstupné náklady na liečbu verzus dlhodobé prínosy predstavujú výzvu pre HTA. Problémom je aj neistota ohľadom dlhodobého fungovania liečby.
- väčšinou nie je možné klinické skúšanie na zvieratách, ani zdravých ľuďoch
- výrobca ATMPs musí byť zainvolvaný do procesu dopravy aj podania

Zabezpečenie hladkého chodu celej liečby pomocou ATMPs je závislé od dodržania predpísaných pracovných postupov (logistika, aplikácia, monitoring). Napĺňanie kvalitatívnych požiadaviek si v mnohých prípadoch vyžaduje špeciálnu infraštruktúru a nástroje, pričom frekvencia ich využívania je často pomerne nízka. Úspešné využitie ATMPs je navyše podmienené vysokou úrovňou expertízy zdravotníkov vykonávajúcich liečbu. ATMPs sú preto vo väčšine prípadov poskytované v centrách excelentnosti.

Európska únia už v roku 2007 prišla s nariadením č. 1394/2007, globálne úplne prvým predpisom špecificky ušitým pre ATMPs. Od roku 2011 vykonáva EMA centralizovanú autorizáciu ATMPs. Regulačnou výzvou však ostávajú „štyri A“: autorizácia (authorization), dostupnosť (availability), hodnotenie (assessment) a finančná dostupnosť (affordability). Do roku 2022 počet autorizovaných ATMPs dosiahol len 23, napriek stovkám produktov vo vývoji.

Podobne ako pre väčšinu pacientov, aj pre pacientov so zriedkavými ochoreniami znamenala pandémia predovšetkým zhoršenie prístupu ku zdravotnej starostlivosti. Prieskumy z Európy aj mimo nej ukazujú, že prišlo k spomaleniu diagnostiky, presúvaniu a rušeniu termínov liečby a rehabilitácie, či k psychickým dopadom na pacientov. Tie vyvolala nielen pandémia, ale aj pochybnosti o možnostiach liečby pri kombinácii ich diagnózy s nákazou Covid-19.

Dôvodmi boli ako všeobecné reštrikcie, napríklad zákaz cestovania, či strach zo zdravotného rizika, ale aj presunutie zdrojov na boj s pandémiou. Nešlo len o presmerovanie činnosti nemocničných kapacít na urgentné covidové prípady, ale aj znížené kapacity laboratórií, nedostatok vstupných surovín na výrobu liekov, či prerušenie klinických skúšaní. Špecifickým problémom bola vysoká premenlivosť a príliš včasná účinnosť opatrení.

Prakticky celé spektrum vyššie spomenutých problémov a ich dôvodov bolo možné odpozorovať aj na Slovensku. Rôžnila sa len intenzita, keďže niektoré aktivity na Slovensku prebiehajú v menšej miere.

Z právneho hľadiska sa obdobie pandémie vyznačovalo veľkým množstvom podzákonných predpisov a usmernení vydávaných najmä Úradom verejného zdravotníctva SR a Ministerstvom zdravotníctva SR. Výkon elektívnych zákrokov poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti bol upravený najmä v dvoch materiáloch – „Klinický protokol pre racionálny manažment pacientov vyžadujúcich operačný alebo intervenčný výkon v kontexte nepravdepodobného, pravdepodobného alebo potvrdeného ochorenia COVID-19 a Usmernenie hlavného hygienika Slovenskej republiky v súvislosti s operačnými a intervenčnými výkonmi vo vzťahu k možnému, pravdepodobnému alebo potvrdenému ochoreniu COVID-19 .

Podľa klinického protokolu sa rozhodnutie o poskytovaní plánovanej zdravotnej starostlivosti spojenej s operačným/intervenčným výkonom prijímalo na základe konzília. Usmernenie hlavného hygienika diferencovalo medzi skupinami v závislosti od naliehavosti stavu a fázy epidémie. Možno konštatovať, že neexistoval jednotný režim pre všetkých poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ale vykonávanie úkonov do veľkej miery záviselo od prístupu konkrétneho poskytovateľa, resp. ustanoveného konzília alebo lekára.

Pre získanie plnšieho obrazu o vplyve pandémie na liečbu pacientov sme vykonali niekoľko rozhovorov so slovenskými odborníkmi, ktorí okrem iného pracujú aj s ATMP, konkrétne s produktom Alofisel na liečbu perianálnych fistúl vzniknutých v dôsledku Crohnovej choroby. Všetci respondenti zdôrazňovali vysokú mieru neistoty na začiatku pandémie. Tá sa týkala nielen samotných pacientov, ale aj zdravotníckeho personálu a jeho ochrany. Pandemické inštrukcie zo strany nadradených úradov považovali dokazovaní zdravotníci za jasné. Nariadenia však ponechávali istý priestor na rozhodnutie aj pre manažment zariadení. Problémom však bola extrémne včasná účinnosť niektorých nariadení. Niektorí lekári vo svojej praxi však videli priestor na skoršie uvoľnenie liečby stavov, ktoré neboli označené ako akútne, aj o niekoľko mesiacov. No v takom prípade by v procese ostávali naďalej úzke hrdlá (napr. diagnostika), čo by rozbeh liečby komplikovalo.

Zdravotníci a manažment zariadení si však boli vedomí hrozby postihu pre poskytovateľa, ak by poskytovali nezdôvodnenú neakútnu liečbu. Obavy z právnych postihov boli rozšírené a oprávnené – minimálne jedno z oslovených zariadení zaznamenalo počas a po skončení pandémie zvýšený počet podaní na ÚDZS a aj trestných oznámení.

Poskytovanie liečby bolo sťažené aj strachom pacientov z nákazy v zariadení, ale aj zníženou aktivitou všeobecných lekárov. Špecifický problém tvorilo splnenie podmienok na uhradenie podania lieku zo strany zdravotných poisťovní. Pandemické opatrenia niekedy spôsobili „zavretie“ časového okna, počas ktorého mal pacient podstúpiť prípravné kroky (diagnostiku) a samotné podanie lieku.

Jednotliví odborníci si chválili vzájomnú spoluprácu, ktorá však vychádza najmä z iniciatívy jednotlivých zdravotníkov a z ich dlhodobejšej spolupráce, nie je koordinovaná poskytovateľom, orgánmi štátu, ani poisťovňami. Výrazným uľahčením je postupná elektronizácia procesov, aj v rámci jedného poskytovateľa (vytváranie žiadaniek na diagnostiku a spol.).

Vyzývame odborníkov na Slovensku k diskusii na viacero tém ohľadom praktickej a legislatívnej budúcnosti liečby pomocou ATMPs. Táto diskusia by sa okrem iného mala týkať: výskumu a vývoja, hodnotenia, úhrad, budovania infraštruktúry, spolupráce s poisťovňami a postavením pacienta počas mimoriadnych situácií.

SUMMARY

Rare diseases, of which there are currently approximately 6000-8000 described, are accompanied by medical, but also regulatory, administrative, economic, or logistical challenges. These specificities are gradually being reflected in practice. Examples are new regulations, reimbursement models or the emergence of centres of excellence. These specificities include:

- knowledge is concentrated in a few places and experts
- unmet patient needs
- significant financial costs
- negative psychological impact
- limited possibility of prevention
- no effective treatment for most rare diseases
- the use of centres of excellence brings significant economies of scale

Inextricably linked to rare diseases are “Advanced Therapy Medicinal Products” (ATMPs). In 2026, there are estimated to be over 3,100 ongoing clinical trials with 355 products in Phase 3. In the period 2020-2025, an annual influx of 20-30 applications for authorisation of new ATMPs is expected in Europe. These products have a number of unique characteristics that require a specific approach in their development, manufacture and administration:

- they cannot be mass produced or stocked and are sensitive to proper storage
- their application is usually non-trivial and requires trained personnel, specific technologies and a certified workplace
- a proportion of ATMPs fall under the regulation of genetically modified organisms
- the high upfront costs of treatment versus the long-term benefits pose a challenge for HTA. Uncertainty about the long-term functioning of the treatment is also an issue.
- increased risk of toxicity and serious consequences after administration
- clinical trials on animals or healthy humans are usually not feasible
- the manufacturer of ATMPs must be involved in both the transport and administration process

Ensuring the smooth running of the entire treatment with ATMPs is dependent on adherence to prescribed workflows (logistics, application, monitoring). In many cases, meeting the quality requirements requires special infrastructure and equipment, and the frequency of their use is often quite low. Moreover, the successful use of ATMPs is conditional on a high level of expertise of the healthcare professionals performing the treatment. ATMPs are therefore in most cases provided in centres of excellence.

Already in 2007, the European Union came up with Regulation 1394/2007, globally the very first regulation specifically tailored for ATMPs. Since 2011, the EMA has been carrying out centralized authorization of ATMPs. However, the regulatory challenge remain, described as “four A’s”: authorization, availability, assessment and affordability. By 2022, the number of authorized ATMPs has reached only 23, despite hundreds of products in development.

As for most patients, the pandemic has meant, above all, a deterioration in access to healthcare for patients with rare diseases. Surveys from Europe and beyond show that there has been a slowdown in diagnosis, postponement and cancellation of treatment and rehabilitation appointments, or psychological impact on patients. These have been triggered not only by the pandemic, but also by doubts about treatment options when their diagnosis is combined with Covid-19 infection.

This was due both to general restrictions, such as travel bans, or fear of health risks, but also to the shifting of resources to fight the pandemic. It was not only the redirection of hospital capacity towards

acute covid cases, but also the reduced capacity of laboratories, the lack of raw materials for drug production, and the interruption of clinical trials. A specific problem was the high variability and strict timing of the pandemic measures.

Virtually the entire spectrum of the above-mentioned problems and their causes could be observed in Slovakia. Only the intensity varied, as some activities related to ATMPs in Slovakia take place to a lesser extent.

From a legal point of view, the pandemic period was characterised by a large number of sub-legislative regulations and guidelines issued mainly by the Public Health Authority of the Slovak Republic and the Ministry of Health of the Slovak Republic. The performance of electrical interventions by health care providers was regulated in particular in two materials - 'Clinical protocol for the rational management of patients requiring surgery or intervention in the context of unlikely, probable or confirmed COVID-19 disease' and 'Guideline of the Chief Hygienist of the Slovak Republic in relation to surgery and intervention in relation to possible, probable or confirmed COVID-19 disease'.

According to the clinical protocol, the decision to provide elective health care related to the surgical/interventional procedure was made on the basis of a conciliar consultation. The Chief Hygienist's guideline differentiated between the groups depending on the urgency of the condition and the phase of the epidemic. It can be stated that there was no uniform regime for all health care providers, but the performance of the acts depended largely on the approach of the individual provider or the appointed consilium or physician.

To get a fuller picture of the impact of the pandemic on the treatment of patients, we conducted several interviews with Slovak medical experts who, among other things, work with ATMPs, specifically with Alofisel for the treatment of perianal fistulas due to Crohn's disease. All interviewees stressed the high level of uncertainty at the beginning of the pandemic. This concerned not only the patients themselves, but also the healthcare staff and their protection. Pandemic instructions from higher authorities were considered clear by the health professionals interviewed. However, the regulations also left some room for decision for the management of the facilities. The problem, however, was the extreme timing of some of the regulations. Some physicians in their practices saw room for earlier relaxation of pandemic measures in regard of the treatment for conditions that were not designated as acute, even by several months. But in that case, bottlenecks would remain in the process (e.g., diagnostic capacities), which would complicate the rollout of treatments.

However, health care professionals and facility management were aware of the threat of sanctions for the provider if they provided unjustified non-acute treatment. Concerns about legal sanctions were widespread and justified - at least one of the facilities interviewed had experienced an increase in the number of referrals to the Health Care Surveillance Authority and also criminal charges during and after the pandemic.

The provision of treatment was also hampered by patients' fear of contracting the disease in the facility, as well as by reduced activity of general practitioners. A specific problem was the fulfilment of the conditions for reimbursement of the administration of the medicine by the health insurance companies. Pandemic measures sometimes caused a 'closing' of the time window during which the patient had to undergo preparatory steps (diagnosis) and the actual administration of the medicine.

The individual experts praised the mutual cooperation, which, however, is mainly based on the initiative of individual health professionals and their longer-term cooperation, not coordinated by the provider, the state authorities or the insurance companies. The gradual electronisation of processes, even within a single provider (creation of requests for diagnostics, etc.) is a significant facilitation.

We call on experts in Slovakia to discuss a number of topics regarding the practical and legislative future of treatment with ATMPs. This discussion should cover, among other things: research and development, assessment, reimbursement models, infrastructure, cooperation with insurers and the patient's position.

OBSAH

Zhrnutie	3
Summary	5
Úvod	8
Špecifika manažmentu liečby zriedkavých chorôb	9
Zdravotná starostlivosť a jej dopady	9
Diagnostika	9
Naplnenie potrieb pacientov	9
Ekonomické dopady	9
Dopady v oblasti duševného zdravia	10
Implikácie pre zdravotnú politiku	10
Klasifikácia a kódovanie zriedkavých chorôb	10
Podpora výskumu a vývoju	10
Prevencia	11
Liečba zriedkavých chorôb	11
Centrá excelentnosti pri liečbe zriedkavých ochorení	11
Advanced therapy medicinal products	13
Špecifika ATMPs	15
Európske regulácie ATMPs	16
Budúcnosť ATMPs v EÚ	16
Dopad pandémie Covid-19 na liečbu zriedkavých chorôb	17
Prístup ku zdravotnej starostlivosti	17
Dôvody	18
Poznatky zo Slovenska	20
Diskusia pre budúcnosť	22
Literatúra	23

ÚVOD

Európska únia definuje¹ zriedkavú chorobu ako chorobu, ktorá postihuje nie viac ako 1 osobu z 2000; táto definícia sa používa² aj na Slovensku. Zriedkavé choroby, ktorých je v súčasnosti popísaných približne 6000-8000, sprevádzajú isté špecifiká³: disproporčne postihujú detských pacientov (vyše 50 % chorôb postihuje už detského pacienta); približne 80 % zriedkavých chorôb má genetický pôvod⁴; a majú „závažný chronický, progresívny, degeneratívny, často život ohrozujúci charakter.“

Špecifiká zriedkavých chorôb nie sú len medicínske, ale aj regulačné, administratívne, ekonomické, či logistické. Tieto špecifiká postupne reflektuje aj prax. Príkladom sú nové regulácie, úhradové modely, či vznik centier excelentnosti.

So zriedkavými chorobami sú nerozlučne späté „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs). Ide o liečbu založenú na medicínskych produktoch postavených na jednej z troch možností: génovej terapii, somatobunkovej terapii a tkaninovom inžinierstve. Podobne ako samotné zriedkavé ochorenia, aj ATMPs sa svojím charakterom vymykajú z regulačno-logisticko-ekonomického rámca „bežných“ liekov.

Nasledujúci text je rozdelený do niekoľkých častí. Najskôr popíšeme niektoré špecifiká zriedkavých chorôb a špecifiká ATMPs. Okrem iného sa pristavíme pri úlohe centier excelentnosti. V druhej časti predstavíme niektoré dopady epidémie COVID 19 na liečbu zriedkavých chorôb a využitie ATMPs. V tretej časti predstavíme pandemické poznatky z rozhovorov so slovenskými odborníkmi liečiacimi aj pomocou ATMPs. V poslednej časti textu sme zadefinovali témy do diskusie o praktickej aj legislatívnej budúcnosti liečby pomocou ATMPs na Slovensku.

Tento dokument nemá ambíciu navrhnúť konkrétne regulačné či iné zmeny. Jeho cieľom je posilniť diskusiu odborníkov na túto problematiku a oboznámiť širšiu verejnosť s jej existenciou.

1 Európska komisia, EU Research on rare diseases

2 Slovenská aliancia zriedkavých chorôb

3 ibid

4 Zvyšné choroby sú zapríčinené degeneratívnym a proliferatívnym procesom, infekciou, autoimunitnými reakciami, nádorovým ochorením, faktormi životného prostredia, prípadne ich pôvod nie je známy

ŠPECIFIKÁ MANAŽMENTU LIEČBY ZRIEDKAVÝCH CHORÔB

Manažment zriedkavých chorôb prináša isté špecifiká nielen do zdravotnej starostlivosti a jej priamych následkov, ale aj do zdravotnej politiky. Cieľom tejto kapitoly je identifikovať a stručne popísať najvýznamnejšie charakteristiky manažmentu liečby zriedkavých chorôb na úrovni pacienta aj zdravotného systému.

ZDRAVOTNÁ STAROSTLIVOSŤ A JEJ DOPADY

Zriedkavé choroby predstavujú viacero výziev pre zdravotný systém. Môžeme ich voľne rozdeliť do nasledovných kategórií.

Diagnostika

Vzhľadom na nízku frekvenciu výskytu zriedkavých chorôb je objem vedomostí o nich často značne obmedzený a koncentrovaný na pár miestach a odborníkoch, čo sťažuje celý proces ich liečby, počnúc diagnózou. Podľa prieskumov⁵ zo Spojených štátov a Spojeného kráľovstva trvá obdržanie správnej diagnózy v prípade zriedkavej choroby v priemere 7,6, respektíve 5,6 roka. Za toto obdobie pacient so zriedkavou chorobou navštívi 8 lekárov: 4 všeobecných lekárov a 4 špecialistov. Navyše je pacientovi pred správnym určením diagnózy 2- až 3-krát diagnóza určená nesprávne.

Naplnenie potrieb pacientov

Potreby pacientov so zriedkavým ochorením často bežná zdravotná starostlivosť nevie (dostatočne) naplniť. Podľa už spomínaných prieskumov sa na tom zhoduje väčšina lekárov. Viac ako polovica pacientov uviedla, že od rôznych poskytovateľov zdravotnej starostlivosti dostali protichodné informácie o možnostiach liečby.

V zložitej situácii sa však nachádzajú aj zdravotníci. Viac ako polovica lekárov napríklad pociťuje nedostatok príležitostí pre networking s inými lekármi, ktorí liečia pacientov so zriedkavými chorobami. Takéto príležitosti pritom môžu byť kľúčové pre zdieľanie skúseností a osvedčených postupov. Komplexnosť zriedkavých chorôb a nedostatok informácií o nich navyše spôsobuje, že liečba si vyžaduje koordináciu medzi viacerými lekármi, ktorú však lekári vnímajú ako komplikovanú.

Ekonomické dopady

Liečba zriedkavých chorôb implikuje aj značné finančné náklady. V roku 2019 priemerné ročné náklady na liečbu pacienta so zriedkavou chorobou v USA podľa ICER predstavovali 32 000⁶ dolárov, no 39 % liečob zriedkavých chorôb stojí viac ako 100 000 dolárov ročne. Narastá aj počet tých, ktorých náklady presahujú hranicu 1 milióna dolárov za rok. Štúdia⁷ zo západnej Austrálie identifikovala 45 213 pacientov so zriedkavými chorobami (približne 2 % populácie regiónu) pričom zistila, že priemerná doba hospitalizácie u týchto pacientov je o 3 dni dlhšia než u zvyšku populácie, a zároveň na tieto 2 % populácie pripadá približne 4,6 % až 10,5 % celkových výdavkov na hospitalizáciu.

Ďalšie náklady sú napr. v podobe viac a drahších diagnostických testov, vyššou frekvenciou návštev špecialistov a zvýšenou mierou potreby psychologической podpory. Vzhľadom na ich charakteristiky môžu navyše zriedkavé choroby predstavovať väčší podiel⁸ hospitalizácií a nákladov u detí ako u dospelých.

5 Hendriks, Christian (2013)

6 Pearson C, Schapiro L, Pearson SD. (2022)

7 Walker CE a kol. (2017)

8 Valdez, R., Grosse, S. & Khoury, M. (2017)

Dopady v oblasti duševného zdravia

Zriedkavé choroby okrem negatívnych dopadov na fyzické zdravie pacientov spôsobujú⁹ negatívne dopady aj na zdravie psychické, a to ako pacientom, tak osobám, ktoré sa o nich starajú. U pacientov viedla vo väčšine prípadov táto diagnóza k depresii, úzkosti, stresu a pocitu izolácie od rodiny a priateľov. V menšej, ale stále významnej miere boli tieto dopady zaznamenané aj u osôb starajúcich sa o pacientov so zriedkavými chorobami.

IMPLIKÁCIE PRE ZDRAVOTNÚ POLITIKU

Unikátny charakter výziev zriedkavých chorôb pre zdravotný systém vytvára špeciálne požiadavky pre zdravotnú politiku. Okrem často diskutovanej problematiky úhrad (ktorej sa stručne povenujeme v kapitole venovanej ATMPs) je to aj niekoľko ďalších tém.

Klasifikácia a kódovanie zriedkavých chorôb

Úspešný manažment akýchkoľvek chorôb na (nad)národnej úrovni si vyžaduje ich správnu klasifikáciu, najmä za účelom kódovania v rámci systémov zdravotnej starostlivosti. Podľa štúdie¹⁰ z roku 2015 však práve klasifikácia zriedkavých chorôb predstavuje problém. V desiatej verzii Medzinárodnej klasifikácie chorôb (International Classification of Diseases – ICD) totiž väčšina zriedkavých chorôb nie je zahrnutá a tie, ktoré majú špecifický kód, sú často klasifikované nesprávne. V aktualizovanej 11. verzii sa už podľa WHO nachádza približne 5500¹¹ zriedkavých chorôb, avšak – aj keď nová klasifikácia situáciu zlepši – nedá sa očakávať úplné vyriešenie situácie¹².

Navyše implementácia novej klasifikácie je niekoľkoročný proces. Prijatie ICD 11 v máji 2019 znamenalo začiatok implementačnej fázy v členských štátoch WHO. V roku 2022 sa začalo vykazovanie údajov o úmrtnosti podľa ICD 11 MMS (Mortality and Morbidity Statistics), pričom prechodné obdobie bude trvať najmenej päť¹³ rokov. Rôzne nedokonalosti tak vedú, a nejaký čas ešte viesť budú, k suboptimálnym dátam o chorobnosti a úmrtnosti v dôsledku zriedkavých chorôb.

Podpora výskumu a vývoju

Už z definície zriedkavých chorôb vyplýva, že ide jednotlivo o malé trhy. R&D v tejto oblasti je tak pre mnohých aktérov v súkromnej sfére neatraktívny.

Zriedkavosť chorôb navyše vo výskume vedie k viacerým úzkym miestam¹⁴, akými je napríklad nedostatok pacientov pre klinické skúšania a (s tým súvisiaca) potreba vyvíjať alternatívne dizajny¹⁵ klinického skúšania. Nezaujím o vykonávanie výskumu v tejto oblasti bol v minulosti navyše znásobený¹⁶ spomínanou neadekvátnou klasifikáciou zriedkavých chorôb.

V posledných rokoch však prichádza ku zmenám. Vďaka „intenzívnej podpore pacientov, investíciám rizikového kapitálu, spolupráci s priemyslom, medicínskym objavom a legislatívnym stimulom“ sa trh s liekmi na zriedkavé ochorenia postupne stáva atraktívnou investičnou príležitosťou s predpokladanými „celosvetovými tržbami za lieky na zriedkavé ochorenia“ v roku 2024 v celkovej výške 262 miliárd USD¹⁷.

9 Hendriksz, Christian (2013)

10 Charlotte Rodwell, Ségolène Aymé (2015)

11 WHO

12 Svedčí o tom okrem iného aj fakt, že aj konzervatívne odhady o celkovom počte zriedkavých chorôb prevyšujú ich počet v ICD 11.

13 Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. (2021)

14 Charlotte Rodwell, Ségolène Aymé (2015)

15 Abrahamyan L, a kol. (2016)

16 Charlotte Rodwell, Ségolène Aymé (2015)

17 Fedorová (2022)

Prevenencia

Ďalším zo špecifík zriedkavých chorôb je limitovaná možnosť prevencie. Keďže väčšina zriedkavých chorôb má genetický pôvod, primárna prevencia zameraná na odstránenie alebo zníženie rizikových faktorov spôsobujúcich ochorenie je často nemožná. V prípadoch, kde primárna prevencia možná je, naberať formu napríklad snahy o zníženie vystavenia obyvateľstva toxickým látkam, akými je napríklad azbest a ortuť.

V prípadoch, kde primárna prevencia nie je možná, prichádza sekundárna prevencia, teda včasná identifikácia ochorenia za cieľom poskytnutia liečby skôr ako sa u pacienta prejaví vážne príznaky. Príklady sekundárnej prevencie zahŕňajú novorodenecké skriningové programy. Podľa štúdie¹⁸ z roku 2008 by napríklad zavedenie ACMG panelu¹⁹ pri skriningoch novorodencov vo všetkých amerických štátoch zvýšilo počet identifikovaných prípadov zriedkavých ochorení u detí o 32 %.

LIEČBA ZRIEDKAVÝCH CHORÔB

Napriek dlhodobému pozitívnemu trendu vo vývoji liečebných postupov²⁰ pre viac ako 90 % zriedkavých chorôb podľa štúdie²¹ z roku 2018 neexistuje efektívna liečba. Avšak aj v prípadoch, že liečba existuje, často sa zameriava na zmiernenie dopadov, resp. zastavenie postupu choroby, nie jej liečbu.

Centrá excelentnosti pri liečbe zriedkavých ochorení

Zriedkavé choroby si často vyžadujú vysoko špecializované²² liečebné postupy. Vzhľadom na nízku frekvenciu ich vykonávania v zdravotnom systéme (často v rádoch desiatok, prípadne jednotiek, za rok) a prípadné špeciálne/prísne podmienky, za ktorých môžu byť vykonávané, sú takéto postupy neraz vykonávané práve v centrách excelentnosti²³.

Neexistuje jednotná definícia tohto termínu, avšak vo všeobecnosti ide o expertné štruktúry²⁴, ktorých cieľom je – v prípade zriedkavých chorôb²⁵ – poskytovať vysoko špecializovanú starostlivosť pacientom so zriedkavými chorobami, rovnako ako aj vykonávať výskum v tejto oblasti.

18 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008)

19 ACMG panel – panel 29 chorôb, vytvorený Americkou akadémiou lekárskej genetiky (American College of Medical Genetics – ACMG)

20 Napríklad štúdia skúmajúca 65 vrodených chýb metabolizmu medzi rokmi 1983 a 2008 uvádza, že počet ochorení, pri ktorých nie je žiadna odpoveď na liečbu, sa postupne znižoval (Campeau a kol. 2008), z 31 v roku 1983 na 20 v roku 1993 a na 17 v roku 2008. Zvyšuje sa aj počet liekov – v marci 2020 bolo agentúrou FDA schválených (NORD 2020b) 862 výrobkov na ojedinelé ochorenia v porovnaní so 46 výrobkami na konci roka 1989.

21 Kaufmann, P., Pariser, A.R. & Austin, C (2018)

22 NHS (2022)

23 Matthew Pakizegee, PharmD. (2019)

24 EUCERD (2011)

25 Koncept centier excelentnosti nie je špecifický pre medicínu – napr. na Univerzite Komenského existujú centrá excelentnosti aj v oblasti politológie, fyziky, či ekonómie

Napríklad v ostatných rokoch silne medializovaná aplikácia génovej terapie Zolgensma²⁶ na liečbu spinálnej muskulárnej atrofie si vyžaduje intenzívnu pediatrickú starostlivosť, ale aj širokú škálu²⁷ ďalších klinických odborných znalostí v oblastiach ako sú neuromuskulárna, pediatrická respiračná medicína, imunológia, infekčné choroby, hepatológia, renológia, kardiológia a endokrinológia.

Ďalšie príklady zriedkavých ochorení a úlohy centier excelentnosti v ich liečbe ponúka napríklad dokument²⁸ britskej Národnej zdravotnej služby (National Health Service – NHS). V prípade Highly Specialised Services sa jedná o služby, ktoré sú poskytované menej ako 500 pacientom ročne. V Spojených štátoch existuje od roku 2021 sieť 31 centier excelentnosti²⁹ v rámci programu organizácie National Organization for Rare Disorders.

NHS centre	Nottingham University Hospitals NHS Trust
Expenditure	<£0.5 million
Caseload	126
Outcomes collated	• % of patients with previously unrecognised treatable or untreatable morbidity: 89% • % of patients for whom active intervention was undertaken in clinic or arranged locally: 97% • Median QOL score at transition (using PedsQL Version 4): Data not submitted
Geographical equity access	The expected numbers of patients are accessing the service from all NHSE regions

Obrázok 1:

Centrum excelentnosti („Highly Specialized Services“) pre diagnózu Ataxia telangiectasia v Anglicku. V roku 2020 boli v pôsobnosti NHS England centrá pre 73 diagnóz. Každé centrum si vykonáva ročný audit svojich služieb.

Zdroj: NHS (2022)

Špecializácia centier excelentnosti prináša viacero benefitov³⁰, a to ako pre pacienta, tak pre samotnú inštitúciu. Umožňuje napríklad využívanie inovatívnych postupov, nástrojov a technológií. Multidisciplinárny tím taktiež dokáže zabezpečiť celú liečebnú cestu pacienta, od diagnózy po prepustenie. Zameranie sa na úzky okruh ochorení zefektívňuje aj proces učenia sa, čo vedie ku koncentrácii vedomostí na jednom mieste a v konečnom dôsledku vytvára osvedčené postupy nielen v starostlivosti samotnej, ale napríklad aj v zbere dát, alebo používaní istých metrík a štandardov. V dôsledku vysokej úrovne špecializácie môžu mať centrá excelentnosti väčšiu spádovú oblasť než bežné zdravotnícke zariadenia.

Centrá excelentnosti môžu mať aj vzdelávaciu³¹ rolu. Podľa prieskumu uskutočneného v UK mnohé centrá vzdelávajú študentov medicíny, ktorým v osnovách výučba o zriedkavých chorobách často chýba. Niektoré z centier navyše majú vlastné výskumné zariadenia, do ktorých sú zapojení študenti bakalárskeho a postgraduálneho výskumu. Okrem šírenia vedomostí si centrá excelentnosti týmto spôsobom vedia zabezpečiť aj vlastnú kontinuitu.

26 EMA/173982/2020

27 NHS (2021)

28 NHS (2022)

29 NORD (nedatované)

30 Rogers (2013)

31 Rare Disease UK (2013)

Okrem primárneho benefitu v podobe špičkovej starostlivosti prinášajú centrá excelentnosti pacientom aj rôzne sekundárne benefity, napríklad v podobe stretávania³² sa s ďalšími pacientmi so zriedkavými ochoreniami. Ako popisuje prvá kapitola, zriedkavé ochorenia často spôsobujú aj zvýšenú psychickú záťaž – ošetrovanie v centre excelentnosti ju môže do istej miery znížiť, a to nielen prostredníctvom kontaktu s pacientmi s podobnou skúsenosťou, ale napríklad aj vďaka jednoduchšiemu prístupu k lepším informáciám, ktoré experti vedia poskytnúť.

Vytváranie centier za každých okolností však naráža aj na kritiku. Napríklad slovenskú realitu okomentoval onkológ Patrik Palacka: „Indikačné centrá pre lieky v rámci výnimkových režimov boli kreované ad hoc, pritom absolútne nebola reflektovaná organizačná a kompetenčná štruktúra. Implementáciou novelizovanej legislatívy musí dôjsť k odstráneniu takýchto absurdít. Výnimkový režim musí byť naozaj určený iba pre finančne mimoriadne náročnú liečbu raritných ochorení³³.“

Advanced therapy medicinal products

Nové možnosti v liečbe (nielen) zriedkavých chorôb však v posledných rokoch čoraz častejšie prinášajú tzv. „Advanced Therapy Medicinal Products³⁴“ (ATMPs). Ide o liečbu založenú na jednej z troch možností:

- Génová terapia – v tejto možnosti sú do tela vložené tzv. „rekombinantné“ gény. Ide o úsek DNA, ktorý sa vytvára v laboratóriu spojením DNA z rôznych zdrojov
- Somatobunková terapia – ide o lieky obsahujúce bunky alebo tkanivá, ktoré boli manipulované s cieľom zmeniť ich biologické vlastnosti, alebo bunky alebo tkanivá, ktoré nie sú určené na používanie na tie isté základné funkcie v tele
- Tkaninové inžinierstvo – ide o lieky obsahujúce bunky alebo tkanivá, ktoré boli upravené tak, aby sa mohli použiť na opravu, regeneráciu alebo náhradu ľudského tkaniva

ATMPs často predstavujú nádej na liečbu tých chorôb, pre ktoré v súčasnosti neexistuje žiadna, prípadne len veľmi limitovaná, liečba. Zároveň sa však s touto skupinou liekov spájajú isté špecifiká, pričom niektoré charakteristiky na jednej strane síce zabezpečujú efektivitu lieku, na strane druhej však ich zabezpečenie prináša aj rôzne výzvy³⁵:

VYBRANÉ CHARAKTERISTIKY ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

Výhody

Adresujú komplexné ochorenia

Vysoko personalizovaná liečba

Zlepšenie kvality života v súvislosti so zdravím

Dlhodobý účinok

Menej hospitalizácií, komorbidít a pridružených liečob

Výzvy

Špecifické regulačné a farmakovigilančné požiadavky

Komplexná výroba

Veľmi špecifické požiadavky na skladovanie (špecifické prostredie, krátka doba skladovania a pod.)

Zložitá aplikácia

Komplikované / neadekvátne regulačné prostredie

Zdroj: Goula a kol. 2020, Pizevska a kol. 2022, ten Ham a kol. 2018

³² Rare Disease UK (2013)

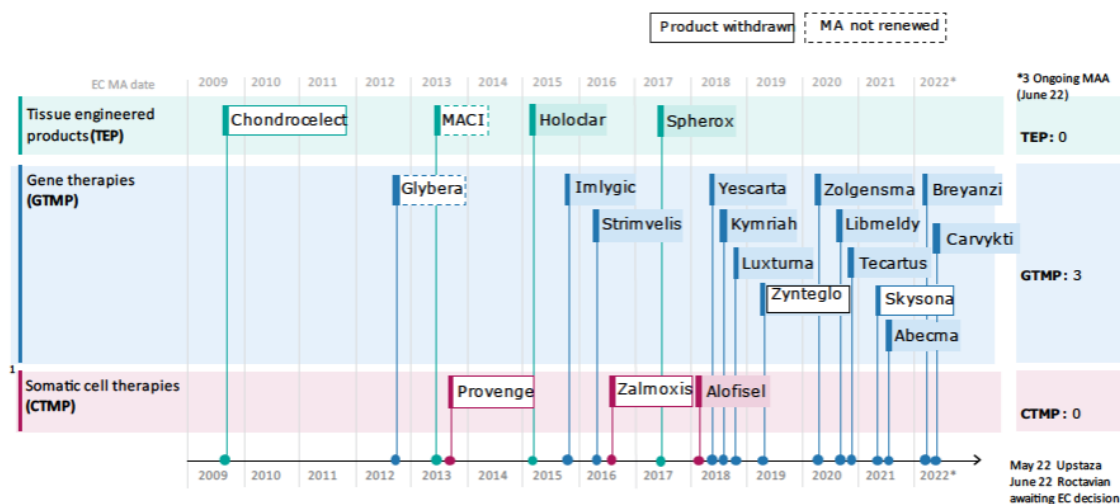
³³ Palacka (2022)

³⁴ European Medicines Agency (EMA)

³⁵ Goula a kol. (2020)

Do júla 2022 bolo EMA autorizovaných 23 ATMPs, stále platnú autorizáciu v tom čase malo 14³⁶ z nich.

Approved ATMPs 2009-2022



Obrázok 2:

autorizované ATMPs. Biele položky boli stiahnuté, položky s prerušovanou čiarou si neobnovili autorizáciu.

Zdroj: EMA (2022)

Podľa pharma.be³⁷ bolo v roku 2021 zhruba 2600 prebiehajúcich klinických skúšaní ATMPs vo fáze 1-3³⁸. Vývoj vykonáva zhruba 450 biomedicínskych spoločností³⁹. Z nich sa 60 % zameriavalo na zriedkavé choroby a polovica na onkologické diagnózy (prekryv oboch skupín). Až 95 % produktov spadalo do skupín genetických a bunkových terapií. V roku 2026 sa odhaduje cez 3100 prebiehajúcich klinických skúšaní s 355 produktami v 3. fáze. V období 2020-2025 sa v Európe očakáva ročný prílev 20 – 30 žiadostí o autorizáciu nových ATMPs⁴⁰.

³⁶ EMA (2022)

³⁷ Pharma.be (2022)

³⁸ Iný zdroj tento počet odhaduje konzervatívnejšie na 1000 klinických skúšaní (Horgan a kol.) (2022)

³⁹ Horgan a kol. (2022)

⁴⁰ Horgan a kol. (2022)

Špecifiká ATMPs

Tieto produkty majú množstvo unikátnych vlastností, ktoré si pri ich vývoji, výrobe a podávaní vyžadujú špecifický prístup⁴¹:

- Sú postavené na upravenom biologickom materiáli odobratom z pacienta, alebo darcu. Nemôžu byť preto vyrábané masovo, ani do zásoby a sú citlivé na správne skladovanie. Výrobu nie je možné v drvivej väčšine prípadov škálovať a je mimoriadne nákladná. Chýba aj štandardizácia⁴² pri výrobe vstupných komodít (virálne vektory a pod.). Mnoho produktov sa vyrába priamo na univerzitách, či v nemocniciach a nie je jednoduché ich previesť na úroveň komerčnej výroby.
- Pacientovi sú aplikované len raz, nanajvýš niekoľko málo krát. Ich aplikácia je však väčšinou netriviálna a vyžaduje si vyškolený personál, špecifické technológie a certifikované pracovisko.
- Časť ATMPs spadá pod reguláciu týkajúcu sa geneticky modifikovaných organizmov.
- Často sú určené pacientom s nepokrytými zdravotnými potrebami (doteraz len symptomatická liečba).
- Vysoké vstupné náklady na liečbu verzus dlhodobé prínosy. Tento časový nesúlad predstavuje výzvu ako z hľadiska optimálneho modelu úhrad, tak z pohľadu HTA. Problémom je však aj neistota ohľadom dlhodobého fungovania liečby^{43 44}.
- Podobne ako pri iných zložitých liečbach s relatívne malým množstvom pacientov, aj v prípade niektorých ATMP je väčší priestor na cezhraničnú spoluprácu (medzinárodné centrá).
- Zvýšené riziko toxicity a závažných následkov po podaní⁴⁵ – nutnosť intenzívneho monitoringu s možnosťou rýchleho zásahu (napr. blízka dostupnosť JIS⁴⁶).
- Väčšinou nie je možné klinické skúšanie na zvieratách, ani zdravých ľuďoch. Vzhľadom k často neexistujúcej inej liečbe a malému počtu pacientov sú klinické skúšky často jednoramenné, s veľmi malým množstvom pacientov⁴⁷. Problém je aj demonštrovať homogenitu produktu, nielen z hľadiska výroby jednotlivých kusov, ale aj z hľadiska podania. Napríklad tkanivové produkty sú podávané často chirurgicky a výkon rôznych chirurgov môže ovplyvniť výsledok⁴⁸.
- Aj z týchto dôvodov je nevyhnutné, aby výrobca ATMPs bol úzko zainvolovaný⁴⁹ do celého procesu, od výroby, cez transport, až po podanie a monitoring.

Zabezpečenie hladkého chodu celej liečby pomocou ATMPs je závislé od dodržania predpísaných pracovných postupov, a to od prevzatia lieku, cez jeho transport a uskladňovanie, až po samotnú aplikáciu a následné rozsiahle sledovanie pacienta po podaní lieku. Napĺňanie náročných kvalitatívnych požiadaviek⁵⁰ si v mnohých prípadoch vyžaduje špeciálnu infraštruktúru a nástroje, pričom frekvencia ich využívania je často – vzhľadom na nízky výskyt zriedkavých chorôb – pomerne nízka.

Úspešné využitie ATMPs je navyše podmienené vysokou úrovňou expertízy zdravotníkov vykonávajúcich liečbu. Často je pritom potrebný tím zložený z lekárov z rôznych špecializácií.

ATMPs sú preto vo väčšine prípadov⁵¹ poskytované v centrách excelentnosti. Ich špecifické zameranie umožňuje koncentráciu potrebnej infraštruktúry a ľudských zdrojov (multidisciplinárny tím, špecializovaní lekári). Vďaka tomu môžu centrá excelentnosti zabezpečiť správnu aplikáciu ATMPs.

41 Pharma.be (2022)

42 Horgan a kol. (2022)

43 Horgan a kol. (2022)

44 K téme úhrad nákladných inovatívnych liekov pozri publikácie Vlachynský (2020) a Vlachynský (2022)

45 Zaznamenané sú prípady akútnej leukémie, či smrteľného zlyhania pečene po podaní gémovej terapie, prípadne vážny septický šok. (Pizevska a kol. 2022; Liu 2022; Horgan a kol. 2022)

46 Pizevska a kol. (2022)

47 Iglesias-Lopez (2021)

48 Salvatore (2020)

49 Qiu a kol. (2021)

50 The Committee for Advanced Therapies (CAT) (2010)

51 Alliance for Regenerative Medicine (2019)

Európske regulácie ATMPs

Európska únia bola z pohľadu regulácie ATMPs jedným z najproaktívnejších hráčov. Už v roku 2007 prišla s nariadením č. 1394/2007, globálne úplne prvým predpisom⁵² špecificky ušitým pre ATMPs. Od roku 2011 vykonáva EMA centralizovanú autorizáciu ATMPs. Posudok pre ne vypracováva Committee for Advanced Therapies (CAT – zároveň rozhoduje o tom, či produkt spadá pod ATMP reguláciu), ktorý ho následne posúva primárnemu Committee for Medicinal Products for Human Use.

Pôvodné nariadenie ustanovilo vznik CAT, vytvorilo centralizovanú cestu pre nové produkty, klasifikáciu a certifikačné procedúry. V roku 2017 bol vytvorený (neskôr viac krát aktualizovaný) európsky akčný plán⁵³, zameraný na podporu vzniku nových ATMPs⁵⁴. Postupne pribudli špecifické regulácie a rámce zamerané na kvalitu, preklinické a klinické aspekty ATMPs, Good Laboratory Practice a ďalšie.

Nariadenie umožňuje využívať „nemocničnú výnimku“ (hospital exemption) pre ATMPs. Na základe nej je možné podať neautorizovanú liečbu mimo štandardnú komerčnú cestu, pripravenú pacientovi na mieru priamo v nemocnici (resp. vyrobenú podľa národných predpisov, bez absolvovania cesty cez EMA)⁵⁵.

Na medzinárodnej úrovni vzniklo diskusné fórum pre ATMPs, kde má okrem EMA zastúpenie FDA, Health Canada a japonské PMDA⁵⁶.

V rámci širšieho vývoja regulácie inovatívnych liekov v EÚ v novembri 2020 vznikla Farmaceutická stratégia pre Európu⁵⁷. V januári 2022 bolo schválené (s účinnosťou od januára 2025) európske nariadenie pre HTA⁵⁸.

Budúcnosť ATMPs v EÚ

Európska únia začala ako líder v reguláciách ATMPs, ale postupne sa ozývajú hlasy, že začína zaostávať za USA aj Áziou⁵⁹. Regulačnou výzvou sú „štyri A“: autorizácia (authorization), dostupnosť (availability), hodnotenie (assessment) a finančná dostupnosť (affordability).

V období 2009-2017 prebehlo zhruba 500 klinických skúšaní ATMPs, ale len 19 produktov podalo žiadosť o autorizáciu EMA a iba 10 (údaj z roku 2020) ju dostalo⁶⁰, no 4 o ňu nakoniec prišli, alebo sa z trhu stiahli. Do roku 2022 počet autorizovaných ATMPs narástol na spomínaných 23. No aj tento počet naznačuje, že napriek na mieru ušitej európskej regulácii je cesta od vývoja k pacientovi je v prípade ATMPs mimoriadne dlhá.

Jednou z regulačných prekážok sú napríklad pravidlá o geneticky modifikovaných organizmoch⁶¹. Tie boli primárne ušité pre účely poľnohospodárstva, čoraz viac však zasahujú aj do vývoj a výroby liekov. Ďalšou prekážkou je fragmentácia európskeho trhu s 27 členskými štátmi.

52 Salvatore (2020)

53 EMA (2017)

54 Horgan a kol. (2020)

55 EuropaBio (2020)

56 EMA (2017)

57 EC (2020)

58 EC (2021)

59 Smith (2022)

60 Horgan a kol. (2020)

61 ARM (nedatované)

DOPAD PANDÉMIE COVID-19 NA LIEČBU ZRIEDKAVÝCH CHORÔB

Podobne ako pre väčšinu pacientov, aj pre pacientov so zriedkavými ochoreniami znamenala pandémia predovšetkým zhoršenie prístupu ku zdravotnej starostlivosti.

PRÍSTUP KU ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI

Dopady koronavírusu skúmal napríklad prieskum⁶² organizácie EURORDIS⁶³ a prieskum⁶⁴ americkej organizácie NORD⁶⁵, oba ešte z roku 2020. Výsledky oboch prieskumov naznačujú, že situácia pacientov so zriedkavými chorobami sa následkom pandémie výrazne zhoršila. EURORDIS informuje, že koronavírus narušil liečbu 83 % respondentom. Z tejto kohorty pacientov nemalo 6 z 10 pacientov prístup k diagnostickým nástrojom ako sú krvné testy a lekárske zobrazovacie metódy. Ide pritom o procedúry, ktoré sú často dôležitou súčasťou ich každodennej starostlivosti. Taktiež 6 z 10 pacientom nebolo umožnené dostávať liečbu, akou sú napríklad infúzie alebo chemoterapia. Podobný fenomén identifikoval aj prieskum NORD-u, ktorý uvádza, že 18 % respondentov indikovalo problémy s prístupom k liekom, najčastejšie z dôvodu ich nedostatku. A do tretice, opäť 6 z 10 pacientom bol zrušený zákrok (napr. operácia alebo transplantácia).

Pri 7 z 10 pacientov bol zrušený alebo presunutý termín u lekára. Podobné číslo uvádza aj NORD, podľa ktorého bol termín u lekára zrušený 74 % respondentom. U pacientov so zriedkavými chorobami pritom ani za bežných okolností nie je výnimkou dlhé čakanie na termín, s ktorým sa spája dlhodobé plánovanie praktických aspektov (napr. cestovanie). Až 8 z 10 pacientov bola taktiež zrušená alebo odložená rehabilitácia (napr. fyzioterapia). V prípade väčšiny zriedkavých chorôb pritom liečba neexistuje, a rehabilitácia je jediný prostriedok, ktorý dokáže zabrániť, resp. spomaliť zhoršovanie zdravotného stavu. A v neposlednom rade – 60 % respondentov uviedlo, že prerušenie zdravotnej starostlivosti z dôvodu pandémie koronavírusu ohrozuje ich zdravie (resp. zdravie osoby, o ktorú sa starajú). Až 30 % respondentov navyše uviedlo, že prerušenie starostlivosti bude pravdepodobne (21 %) alebo určite (9 %) život ohrozujúce.

Tento vzorec sa opakoval vo väčšine členských krajín. Napríklad v prvom výrazne postihnutom štáte – Taliansku – behom úvodných týždňov lockdownu viac ako polovica pacientov so zriedkavými chorobami zastavila akékoľvek návštevy lekárov a rehabilitácie, 16 % malo problém dostať sa k liekom⁶⁶. Vo Francúzsku⁶⁷ pri porovnaní rokov 2019 a 2020 prišlo k zníženiu aktivít spojených so starostlivosťou o pacientov so zriedkavými chorobami o 12 % a počet pacientov spotrebúvajúcich zdravotnú starostlivosť klesol o 9 %. K veľkému prepadu prišlo pri nových diagnózach, ktoré klesli o 47 %. V Británii prišlo v apríli-júni 2020 k viac ako 50% poklesu odporúčaní na využitie služieb klinickej genetiky⁶⁸. Celkovo prišlo k zhruba štvrtinovému poklesu využitia diagnostických služieb medzi rokmi 2019 a 2020.

62 Prieskum bol uskutočnený medzi aprílom a májom 2020; zúčastnilo sa ho 6945 respondentov naprieč Európou. EURORDIS (2020)

63 Nezisková organizácia združujúca viac ako 1000 organizácií pacientov so zriedkavými chorobami. EURORDIS

64 Prieskum bol uskutočnený v apríli 2020; zúčastnilo sa ho 772 respondentov zo všetkých štátov USA (okrem Južnej Dakoty). NORD (2020)

65 Organizácia združujúca viac ako 330 organizácií na podporu pacientov naprieč USA. NORD

66 Taruscio a kol. (2022)

67 Soussand a kol. (2022)

68 Hampson a kol. (2022)

K podobným záverom prišli aj prieskumy v nečlenských štátoch. Napríklad prieskum medzi patientskymi organizáciami v Turecku⁶⁹ zdôraznil spomalenú diagnostiku pre pacientov so zriedkavými chorobami, horší až žiaden prístup k niektorým výkonom (injekčné podávanie liekov pri SMA), či nedostupnosť rehabilitácie. Panázijský prieskum medzi patientskymi organizáciami označil pre 43 % z nich ako hlavný problém zníženú dostupnosť zdravotnej starostlivosti⁷⁰. Podľa prieskumu z Hong Kongu z leta 2020 pandémie ovplyvnila využitie zdravotných služieb 71 % dotazovaných pacientov so zriedkavými chorobami, 79 % ovplyvnila psychické zdravie⁷¹.

Neprekvapí, že pandémie mala aj psychické dopady na pacientov s chronickými diagnózami. Podľa prieskumu medzi pacientmi so zriedkavými chorobami z leta 2020⁷² až dve tretiny respondentov mali minimálne jeden rizikový faktor z pohľadu Covid-19. To v nich vytváralo obavu nielen zo samotnej choroby, ale aj neistotu ohľadom toho, či ich poskytovatelia v prípade infekcie v spojení s ich diagnózou budú vedieť liečiť. Ďalším faktorom bola obava, ako sa dokážu bez prítomnosti príbuzných (v prípade obmedzení) navigovať zdravotným systémom.

DÔVODY

Zhoršenie prístupu k zdravotnej starostlivosti je výsledkom vývoja udalostí vo viacerých oblastiach. V prvom rade išlo o všeobecné reštrikcie, ktoré krajiny zavádzali v reakcii na pandémiu, ako napr. povinné karantény, testovania, prípadne obmedzenia týkajúce sa cestovania. Práve reštrikcie ohľadom cestovania⁷³ predstavovali dôležitý faktor, keďže sú pacienti so zriedkavými chorobami v mnohých prípadoch liečení v centrách s veľkými spádovými oblasťami. Okrem vládnych nariadení pritom bariéru pri cestovaní pre pacientov predstavoval aj strach vyplývajúci z väčšieho rizika⁷⁴ (v porovnaní s bežnou populáciou), ktoré sa pre týchto pacientov spájalo s koronavírusom. Dôležitú úlohu zohral aj fakt, že pomerne často sa meniace opatrenia znemožňovali plánovanie liečby, ktorá je často oveľa menej flexibilná než pri bežných ochoreniach a pozostáva z viacerých úkonov.

Druhým zdrojom komplikácií bol presun zdrojov na boj s pandémiou. Zatiaľ čo presmerovanie zdravotníckych a byrokratických kapacít bolo pochopiteľné, tento vývoj udalostí mal zároveň negatívny dopad na pacientov so zriedkavými chorobami. Mnohé liečebné centrá prestali byť k dispozícii, pretože čelili reštrikciám⁷⁵ na poskytovanie neurgentnej starostlivosti. Presun sa navyše týkal⁷⁶ ako ľudských, tak finančných zdrojov, a neodohrával sa len v oblasti zdravotníckych systémov, ale aj v štátnej správe a v medzinárodných organizáciách. Regulačné orgány presunuli svoju pozornosť presunúť⁷⁷ na koronavírus. Následkom bolo odloženie prístupu nových ATMPs na trh, resp. predĺženie celého procesu. Vzhľadom na inovatívny charakter týchto liečob je taktiež potrebné vytvárať nové/aktualizovať existujúce usmernenia. Následkom pandémie však došlo aj ku komplikáciám vo vytváraní harmonizovaných regulácií pre ATMPs.

Tretou kategóriou komplikácií sú problémy, ktoré pandémie spôsobila vo výrobe a dodávaní liekov. Už pred pandémiou pritom boli dodávateľské reťazce výrobcov ATMPs komplikované, nástup pandémie však znamenal narušenie prakticky všetkých ich aktivít.

69 Aktas, P. (2021)

70 Ching Yan Chung a kol. (2021)

71 Cy Chung a kol. (2020)

72 Halley a kol. (2021)

73 Qiu a kol. (2021)

74 Chowdhury a kol. (2021)

75 Gleason (2022)

76 Qiu a kol. (2021)

77 Qiu a kol. (2021)

Pandémia preto z pohľadu ATMPs:

- Spôsobila nedostatok materiálu⁷⁸ – ATMPs sú založené na aplikácii tkanív/buniek/génov, v dôsledku čoho je táto liečba závislá na dostatku darcov. Pandémia viedla k poklesu darcovstva, okrem iného aj preto, že mnohé darcovské centrá počas pandémie prerušili svoju činnosť. Problémy spôsobilo aj presmerovanie špecifických surovín⁷⁹ na vývoj a výrobu vakcín proti Covid 19. Až tretina spoločností s bunkovými terapiami musela spomaliť, alebo úplne zastaviť výrobu⁸⁰.
- Viedla k narušeniu prepravy⁸¹ materiálu – biologický materiál musí byť, vzhľadom na krátku dobu použiteľnosti, v krátkom časovom horizonte po odobratí prepravený do výrobného miesta a následne do administratívneho centra. Reštrikcie ohľadom cestovania mnohé zásielky ohrozili. Niektorí výrobcovia síce prišli s alternatívnymi riešeniami, nie všetky firmy však boli finančne a technicky spôsobilé takýmto prekážkam čeliť.
- Obmedzenia v pohybe ľudí sťažili prístup pacientom, ktorí často musia cestovať do vzdialených centier.
- Narušila výskum⁸² – mnohé klinické štúdie boli pozastavené, prípadne nemohli byť spustené. Pandémia spôsobila komplikácie s nachádzaním účastníkov do štúdií, zdravotnícky personál bol presmerovaný na boj proti pandémie, alebo štúdia skrátka nemohla pokračovať / byť pustená kvôli riziku prenosu koronavírusu. V prieskume McKinsey⁸³ až 55 % spoločností tvrdilo, že muselo vynechať niektoré z hodnotení pacienta po podaní lieku v rámci klinických skúšaní. Niektoré trhy však ukázali značnú odolnosť⁸⁴ aj napriek pandémie a počet klinických skúšaní sa dramaticky nezmenil.
- Narušila poskytovanie liečby⁸⁵ pacientom – došlo k zníženiu kapacít na podávanie ATMPs, keďže veľká časť bola presunutá na boj proti pandémie. Aplikovať liečbu pritom nemôže hocikto – personál musí byť špeciálne vytrénovaný. Navyše, samotní pacienti sa v niektorých prípadoch do centier nemohli dopraviť.
- Problémom nebolo len podanie liečby, ale aj následný monitoring. Ako sme popisovali vyššie, ATMPs so sebou často prinášajú riziko vyššej toxicity a vyžadujú si preto intenzívne pozorovanie.

Prerušenie, respektíve odloženie liečby pomocou ATMPs má závažné dôsledky. Napríklad podľa štúdie⁸⁶, ktorá skúmala dopad koronavírusu na liečbu pomocou T-buniek s chimérickým antigénovým receptorom („Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy“), nie je pre väčšinu pacientov odloženie liečby reálnou možnosťou z dôvodu obáv ohľadom progresie ochorenia, resp. úmrtia pacienta. Z tohto dôvodu je potrebné zabezpečiť, aby čo najväčšie množstvo pacientov malo ATMP liečbu prístup aj za menej priaznivých podmienok.

78 Qiu a kol. (2021)

79 Pike (2022)

80 McKinsey (2020)

81 Qiu a kol. (2021)

82 Qiu a kol. (2021)

83 McKinsey (2020)

84 Balfour (2021)

85 Qiu a kol. (2021)

86 Bachanova a kol. (2020)

POZNATKY ZO SLOVENSKA

Pandémia zásadným spôsobom ovplyvnila aj fungovanie slovenského zdravotníctva. Prakticky celé spektrum vyššie spomenutých problémov a ich dôvodov bolo možné odpozorovať aj na Slovensku. Rôznila sa len intenzita, keďže niektoré aktivity na Slovensku prebiehajú v menšej miere (klinické skúšania ATMPs, či ich výroba).

Z právneho hľadiska sa obdobie pandémie vyznačovalo veľkým množstvom podzákonných predpisov a usmernení vydávaných najmä Úradom verejného zdravotníctva SR (ÚVZ) a Ministerstvom zdravotníctva SR (MZ). Výkon elektívnych zákrokov poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti bol upravený najmä v dvoch materiáloch – „Klinický protokol pre racionálny manažment pacientov vyžadujúcich operačný alebo intervenčný výkon v kontexte nepravdepodobného, pravdepodobného alebo potvrdeného ochorenia COVID-19⁸⁷ a Usmernenie hlavného hygienika Slovenskej republiky v súvislosti s operačnými a intervenčnými výkonmi vo vzťahu k možnému, pravdepodobnému alebo potvrdenému ochoreniu COVID-19⁸⁸.

Podľa klinického protokolu sa rozhodnutie o poskytovaní plánovanej zdravotnej starostlivosti spojené s operačným/intervenčným výkonom prijímalo na základe konzília. Pri poskytovateľoch ambulantnej a jednodňovej zdravotnej starostlivosti mohlo byť konzílium nahradené rozhodnutím na úrovni indikujúceho lekára, prípadne vedúcich alebo riadiacich pracovníkov. V rámci posudzovania sa prihliadalo na stupeň naliehavosti a doby už trvajúceho odkladu plánovanej zdravotnej starostlivosti, vplyv indikujúcej diagnózy na zdravotný stav pacienta a riziko následkov prípadného ďalšieho odloženia zdravotnej starostlivosti. Zároveň sa prihliadalo na kontext celkovej regionálnej a celoslovenskej epidemiologickej situácie.

Usmernenie hlavného hygienika diferencovalo medzi skupinami v závislosti od naliehavosti stavu a fázy epidémie. Napr. v prípade stredne naliehavých stavov odložiteľných do 3 mesiacov a zároveň v kontexte úvodnej fázy epidémie bola podmienkou pre prijatie do zdravotníckeho zariadenia a naplánovanie operačného/intervenčného zákroku 14-dňová domáca izolácia a čestné prehlásenie o tom, že pacienti nebola nariadená karanténa.

V prípade naliehavých stavov v kontexte fázy nekontrolovateľného nárastu epidémie sa operačné/intervenčné zákroky obmedzovali a v prípade nutnosti bolo podmienkou pre prijatie testovanie na COVID-19.

Možno teda konštatovať, že neexistoval jednotný režim pre všetkých poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ale vykonávanie úkonov do veľkej miery záviselo od prístupu konkrétneho poskytovateľa, resp. ustanoveného konzília alebo lekára.

Pre získanie plnšieho obrazu o vplyve pandémie na liečbu pacientov sme vykonali niekoľko rozhovorov so slovenskými odborníkmi, ktorí okrem iného pracujú aj s ATMP, konkrétne s produktom Alofisel na liečbu perianálnych fistúl vzniknutých v dôsledku Crohnovej choroby. Ten patrí medzi bunkové (cell) terapie a má niekoľko špecifik. Medzi ne patrí individuálna výroba, ktorá sa v období 15 dní pred podaním už nedá zastaviť, a tiež jej časové zosúladenie s plánovanými termínmi na podanie lieku na chirurgickom pracovisku. Výrobný proces pozostáva z expanzie ľudských alogénnych mezenchymálnych dospelých kmeňových buniek, ktoré sú extrahované z tukového tkaniva zdravých dobrovoľníkov. Medzi špecifiká patrí aj náročná logistika (životnosť buniek 72 hodín), prísny výber pracovísk, kde je liek podávaný (centrá musia byť spoločnosťou Takeda certifikované a musí prebehnúť zaškolenie chirurgov a farmakológov), dlhodobá príprava pacienta (niekoľko mesiacov) spojená s prístrojovou diagnostikou a multidisciplinárnou spoluprácou (na úrovni gastroenterológa, rádiológa a chirurga). Pacient musí mať potvrdenú neaktívnu alebo mierne aktívnu lúminálnu Crohnovu chorobu v trvaní minimálne 6 mesiacov na základe kolonoskopického vyšetrenia realizovaného za posledných

⁸⁷ Ministerstvo zdravotníctva SR (2020)

⁸⁸ Úrad verejného zdravotníctva SR (ÚVZSR) (2020)

3-6 mesiacov, perianálnu fistulu potvrdenú jedným zobrazovacím vyšetrením (prioritne MRI alebo USG/CT malej panvy) a všetky trakty perianálnej fistuly musia byť drénované neprerezávajúcim setom minimálne 6 týždňov pred aplikáciou. Tieto špecifiká a výkony musí pacient absolvovať pred samotným chirurgickým podaním lieku vyškoleným chirurgom na certifikovanom pracovisku. Tie boli počas pandémie na Slovensku certifikované tri a aktívne boli dve centrá.

Všetci respondenti zdôrazňovali vysokú mieru neistoty na začiatku pandémie. Tá sa týkala nielen samotných pacientov, ale aj zdravotníckeho personálu a jeho ochrany. Túto neistotu spočiatku posilňoval nedostatok ochranného materiálu a najmä testov.

Pandemické inštrukcie zo strany nadradených úradov považovali dokazovaní zdravotníci za jasné. Nariadenia však ponechávali istý priestor na rozhodnutie aj pre manažment zariadení. Problémom však bola extrémne včasná účinnosť niektorých nariadení. V niektorých prípadoch večerné nariadenie malo začať platiť na druhý deň ráno. Niektoré zariadenia si postupne vypracovali vlastný covid-manuál a vlastné interné guidelines.

Počas najťažších častí pandemických vĺn bol nedostatok personálu (najmä anesteziológov), príslušnej techniky (ventilátorov), ale aj lôžok. Aj keď lôžka neboli fyzicky zaplnené, odkladali sa ako pandemická rezerva. Podľa oslovených zdravotníkov sa vtedy musela odkladať liečba aj pomerne vážnych diagnóz. Niektorí lekári vo svojej praxi však videli priestor na skoršie uvoľnenie liečby stavov, ktoré neboli označené ako akútne, aj o niekoľko mesiacov. No v takom prípade by v procese ostávali naďalej úzke hrdlá (napr. diagnostika), čo by rozbeh liečby komplikovalo. Niektoré neakútne stavy sa v prípade komplikácií „zakútnovali“ (napríklad pri vzniku abscesu a pod.) a boli liečené. Zdravotníci a manažment zariadení si však boli vedomí hrozby postihu pre poskytovateľa, ak by poskytovali nezdôvodnenú neakútnu liečbu. Obavy z právnych postihov boli rozšírené a oprávnené – minimálne jedno z oslovených zariadení zaznamenalo počas a po skončení pandémie zvýšený počet podaní na ÚDZS a aj trestných oznámení.

Poskytovanie liečby bolo sťažené aj strachom pacientov z nákazy v zariadení, ale aj zníženou aktivitou všeobecných lekárov, čo napríklad komplikovalo odber krvi a ďalšiu diagnostiku. Sledovanie pacientov však od počiatku prebiehalo aj telefonicky a už po prvej vlne bolo možné obnoviť niektoré kontroly pacientov aj napriek pretrvávajúcemu obmedzeniu zdravotnej starostlivosti len na akútnu. Pokiaľ to okolnosti umožňovali, zdravotníci si pacientov vopred pripravovali na moment povolenia neakútnej liečby. Výsledkom odkladanej liečby sú však podľa slov zdravotníkov vyššia miera hospitalizácií pacientov po odznení pandémie z dôvodu zhoršeného zdravotného stavu, ako aj „zmiznutie“ niektorých diagnóz (znížený záchyt).

Špecifický problém tvorilo splnenie podmienok na uhradenie podania lieku zo strany zdravotných poisťovní. Pandemické obdobie spôsobilo oddialenie podania lieku pacientom, čo pre niektorých z nich znamenalo „zavretie“ časového okna, počas ktorého mal pacient podstúpiť prípravné kroky (diagnostiku) a samotné podanie lieku. V súčasnosti to znamená zopakovanie celého procesu pre pacienta a aj jeho ošetrojúceho lekára. Zastavenie podávania niektorých liekov zároveň viedlo k nečerpaniu rozpočtu na tieto lieky.

K rozbehnutiu odloženej multiodborovej liečby po odznení pandémie prichádza postupne. Jednotliví odborníci si chválili vzájomnú spoluprácu, ktorá však vychádza najmä z iniciatívy jednotlivých zdravotníkov a z ich dlhodobejšej spolupráce, nie je koordinovaná poskytovateľom, orgánmi štátu, ani poisťovňami. Výrazným uľahčením je postupná elektronizácia procesov, aj v rámci jedného poskytovateľa (vytváranie žiadaniek na diagnostiku a spol.).

Vo výsledku znamenalo obdobie pandémie kompletný odklad inovatívnej liečby pacientov pomocou diskutovaného ATMP lieku Alofisel. Toto bolo zdôvodnené pandemickými obmedzeniami a potrebou zdravotníkov a infraštruktúry na liečbu covidových a ďalších akútnych stavov. Je však možné, že v záverečnej časti pandémie sa otváral priestor na skorší rozbeh liečby, ktorému však bránila neistota a zotrvačnosť pandemických obmedzení. Vzhľadom k náročnému logistickému reťazcu ATMP liekov a dlhobodej príprave pacientov na ich podanie však existuje regulačný priestor na jasnejšie vymedzenie ich pozície v situáciách, akou bola pandémia a s ňou spojené obmedzenia.

DISKUSIA PRE BUDÚCNOSŤ

Pokrok v biológii a medicíne umožňuje naplňovať stále rozsiahlejšiu škálu potrieb pacientov. Tieto potreby môžeme voľne rozdeliť do troch vetiev: infekčné choroby, chronické (civilizačné) ochorenia a zriedkavé choroby. Pri infekčných chorobách musí byť systém nastavený na čo najväčšiu rýchlosť a škálovateľnosť reakcie. Druhou vetvou sú chronické ochorenia. Pri nich je kľúčová včasná diagnostika, a spolupráca pacienta na zmene vlastného životného štýlu.

Tretou vetvou sú zriedkavé ochorenia, ktorých špecifiká sme predstavili v tejto publikácii. Hoci jednotlivé diagnózy zasahujú relatívne malé množstvo pacientov, celková suma existujúcich diagnóz robí aj z týchto ochorení významnú výzvu pre zdravotné systémy. Liečba mnohých týchto diagnóz je spätá s využitím ATMPs, čo z týchto dvoch fenoménov robí spojené nádoby.

Hoci teleso regulácií spätých s ATMPs sa v EÚ rozvíja už od roku 2007, mnohé otázky ostávajú otvorené. Ide najmä o:

Výskum a vývoj.

Nízka početnosť pacientov a individuálna príprava produktov komplikujú klinické skúšanie takýchto produktov. O veľmi dlhej ceste medzi vývojom a dostupnosťou lieku na trhu svedčí aj nepomer medzi počtom vyvíjaných produktov a počtom autorizovaných produktov.

Hodnotenie.

Vysoké vstupné jednorazové náklady kombinované s dlhodobým efektom na pacienta sú ďalej komplikované pomalým pribúdaním dát o skutočnej účinnosti lieku o konkrétného pacienta. Na túto realitu budú musieť reagovať aj zodpovedné HTA inštitúcie.

Úhrady.

Vysoká cena v kombinácii malým počtom pacientov a menej dátami si vyžaduje inovatívne riešenia v prípade úhrad takýchto liekov. Bude potrebné vybudovať priestor pre výkonnostné MEA, splátkové modely a iné spôsoby zdieľania rizika.

Budovanie infraštruktúry.

Podávanie mnohých liekov stojí a padá na zopár centrách excelentnosti. Tie sú na Slovensku často postavené na osobnej iniciatíve jednotlivcov, čo v budúcnosti môže vytvárať problém s kontinuitou. Dôležitá je aj otázka cezhraničnej spolupráce v prípade raritnejších diagnóz.

Spolupráca s poisťovňami.

Indikácia a podanie niektorých liekov si z hľadiska úhrady zdravotnou poisťovňou vyžaduje značnú a zdĺhavú administratívu, náchylnú na vznik chýb, ktoré následne oddávajú liečbu.

Postavenie pacienta počas mimoriadnych situácií.

Pandémia viedla k prerušeniu mnohých procesov pri liečbe pacientov. Toto prerušenie viedlo nielen ku potenciálnym zdravotným následkom, ale aj k pretrhaniu niekoľko mesiacov budovaných procesov diagnostiky, prípravy a podania lieku pre pacientov. Ostáva preto otázkou, či jednoduché delenia na akútnu a neakútnu starostlivosť je pre mimoriadne situácie do budúcnosti postačujúce. Táto otázka nie je spätá len s prípadnou budúcou pandémiou, ale aj s oveľa realističnejšími situáciami nedostatku zdravotníckeho personálu a všeobecného predĺženia čakacích lehôt.

LITERATÚRA

Abrahamyan L, Feldman BM, Tomlinson G, Faughnan ME, Johnson SR, Diamond IR, Gupta S. (2016). Alternative designs for clinical trials in rare diseases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016 Dec;172(4):313-331. doi: 10.1002/ajmg.c.31533. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27862920.

Aktas, P. (2021). Chronic and rare disease patients' access to healthcare services during a health crisis: The example of the COVID-19 pandemic in Turkey.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444723/>

Alliance for Regenerative Medicine (2019). Getting Ready for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe.
<https://alliancerm.org/sector-report/market-access-report/>

ARM (nedatované). Meeting the moment: Harnessing the full potential of ATMPs for European patients.
<http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2022/11/ARM-Call-to-Action-FINAL.pdf>

Bachanova, V. a kol. (2020). Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy During the COVID-19 Pandemic. *Biology of blood and marrow transplantation*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194685/>

Balfour, H. (2021). How has COVID-19 impacted the development of cell and gene therapies?
<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/148034/how-has-covid-19-impacted-the-development-of-cell-and-gene-therapies/>

Campeau, P. M., Scriver, C. R., Mitchell, J. J. (2008). A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701331/>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008) Impact of expanded newborn screening--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Sep 19;57(37):1012-5. PMID: 18802410.

Charlotte Rodwell, Ségolène Aymé. (2015). Rare disease policies to improve care for patients in Europe, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, Volume 1852, Issue 10, Part B, Pages 2329-2335
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.02.008>.

Ching Yan Chung, C., Nga Chung Ng, Y., Jain, R., Hon Yin Chung, B. (2021). A thematic study: impact of COVID-19 pandemic on rare disease organisations and patients across ten jurisdictions in the Asia Pacific region.
<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01766-9>

Chowdhury, S. F., Sanjana F., Sium, S. M. A., Anwar, S. (2021). Research and Management of Rare Diseases in the COVID-19 Pandemic Era: Challenges and Countermeasures. *Frontiers in public health*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.640282/full>

Cy Chung, C., Hs Wong, W., Lf Fung, J., Rare Disease Hong Kong, Hy Chung, B. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on patients with rare disease in Hong Kong.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931946/>

EC (2020). A pharmaceutical strategy for Europe.
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en

EC (2021). Regulation on Health Technology Assessment.
https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment_en

EMA (2017). New action plan to foster development of advanced therapies.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-action-plan-foster-development-advanced-therapies>

EMA/173982/2020, Zolgensma (onasemnogén abeparvovek). Prehľad o lieku Zolgensma a prečo bol povolený v EÚ.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_sk.pdf

EMA (2022). CAT quarterly highlights and approved ATMPs.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-july-2022_en.pdf

EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. 2011.
https://vsop.nl/media/uploads/file/EUCERD_recommendations.pdf

EuropaBio (2020). Application of the ATMP Hospital Exemption in the EU.
<https://www.europabio.org/application-of-the-atmp-hospital-exemption-in-the-eu/>

European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>

EURORDIS (2020a). How has Covid-19 impacted people with rare diseases?
http://download2.eurordis.org/rbv/covid19survey/covid_infographics_final.pdf

EURORDIS. Who we are.
<https://www.eurordis.org/who-we-are/our-vision-mission/>

Európska komisia, EU research on rare diseases
https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en

Fedorová (2022). Inovatívne lieky - právne a etické otázky.

<https://iness.sk/sk/book/inovativne-lieky-pravne-eticke-otazky>

Gleason, P. (2022). Unexpected impacts of COVID-19 go deep in health care, affecting the progress of gene therapy.

<https://www.primetherapeutics.com/news/2022-unexpected-impacts-of-covid-19-go-deep-in-health-care-affecting-the-progress-of-gene-therapy/>

Goula A., Gkioka V., Michalopoulos E., Katsimpoulas M., Noutsias M., Sarri E. F., Stavropoulos C., Kostakis A. (2020) Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine. J Clin Med Res. 2020 Dec; 12(12): 780-786.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781285/>

Halley, M. C., Stanley, T., Maturi, J., Goldenberg, A. J., Bernstein, J. A., Wheeler, M. T., Tabor, H. K. (2021). "It seems like COVID-19 now is the only disease present on Earth": living with a rare or undiagnosed disease during the COVID-19 pandemic.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7792915/>

Hampson, C., Evans, W., McKay, L., Menzies, L. (2022). Editor's Pick: Measuring the Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnostic Delay in Rare Disease.

<https://www.emjreviews.com/innovations/article/measuring-the-impact-of-the-covid-19-pandemic-on-diagnostic-delay-in-rare-disease/>

Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. (2021). ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. BMC Med Inform Decis Mak. 2021 Nov 9;21(Suppl 6):206. doi: 10.1186/s12911-021-01534-6. PMID: 34753471; PMCID: PMC8577172.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8577172/>

Hendriks, Christian. (2013). Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community.

Horgan a kol. (2022). Propelling Healthcare with Advanced Therapy Medicinal Products: A Policy Discussion.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987187/>

Iglesias-Lopez, Carolina, et al. Current Landscape of Clinical Development and Approval of Advanced Therapies. Molecular Therapy – Methods & Clinical Development, vol. 23, Dec. 2021, pp.606-18.

<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.11.003>.

Kaufmann, P., Pariser, A.R. & Austin, C. From scientific discovery to treatments for rare diseases – the view from the National Center for Advancing Translational Sciences – Office of Rare Diseases Research. Orphanet J Rare Dis 13, 196 (2018).

<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0936-x>

Liu, A. (2022). 2 deaths after Novartis' Zolgensma put gene therapy's liver safety in the spotlight once again.

<https://www.fiercepharma.com/pharma/two-deaths-after-novartis-zolgensma-bring-gene-therapys-liver-safety-spotlight-again>

Matthew Pakizegee, PharmD. (2019). Centers of Excellence: Criteria and Comprehensive Clinical Pathways. Journal of Clinical Pathways

<https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jcp/article/centers-excellence-criteria-and-comprehensive-clinical-pathways>

McKinsey (2020). COVID-19 and cell and gene therapy: How to keep innovation on track.

<https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/covid-19-and-cell-and-gene-therapy-how-to-keep-innovation-on-track>

Ministerstvo zdravotníctva SR (2020). KLINICKÝ PROTOKOL pre racionálny manažment pacientov vyžadujúcich operačný alebo intervenčný výkon počas priaznivej epidemiologickej situácie v Slovenskej republike (verzia 3).

https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/tlacove_spravy/coronavirus/Klinicky-protokol-operacne-intervencne-vykony.pdf

NHS. (2022). Highly specialised services 2019/20.

https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2022/06/B1769_Highly-specialised-services-2019-20_June-2022.pdf

NHS. NHS England strikes deal on life-saving gene-therapy drug that can help babies with rare genetic disease move and walk. 8 March 2021.

<https://www.england.nhs.uk/2021/03/nhs-england-strikes-deal-on-life-saving-gene-therapy-drug-that-can-help-babies-with-rare-genetic-disease-move-and-walk/>

NORD (2020a). COVID-19 COMMUNITY SURVEY REPORT 95% of Rare Disease Patients Affected.

https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2020/05/NRD-2061-RareInsights-CV19-Report_v2-2.pdf

NORD (2020b). Barriers to rare disease diagnosis, care and treatment in the US: A 30-year Comparative Analysis.

https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2020/11/NRD-2088-Barriers-30-Yr-Survey-Report_FNL-2.pdf

NORD (nedatované). NORD Rare Disease Centers of Excellence.

<https://rarediseases.org/rare-disease-centers-of-excellence/>

NORD. About us.

<https://rarediseases.org/about-us/>

Palacká (2022). Kandidát na riaditeľa Národného onkologického ústavu: Na špičkovú onkológiu potrebujeme aj správne motivovaný personál.

<https://mediweb.hnonline.sk/zdn/rozhovory/96055212-kandidat-na-riaditeľa-narodného-onkologického-ustavu-na-spickovu-onkologiu-potrebuje-aj-spravne-motivovaný-personal>

Pearson C, Schapiro L, Pearson SD. (2022). The next generation of rare disease drug policy: ensuring both innovation and affordability. J Comp Eff Res.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35946484/>

Pharma.be (2022). Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMPs) in Belgium: a roadmap for the future.

https://pharma.be/sites/default/files/202203/20220222_pharmabe_ATMP_white_paper.pdf

Pike, R. (2022). Driving Cell and Gene Therapy Development During COVID-19 Pandemic.
<https://www.thermofisher.com/blog/behindthebench/cell-and-gene-therapy-development-covid-19/>

Pizevska, M., Kaeda, J., Fritsche, E., Elazaly, H., Reinke, P., Amini, L. (2022) Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective. *Frontiers in medicine*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.757647/full>

Qiu, T., Wang, Y., Liang, S., Han, R., Toumi, M. (2021) The impact of COVID-19 on the cell and gene therapies industry: Disruptions, opportunities, and future prospects. *Drug discovery today*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8057929/>

Rare Disease UK. Centres of Excellence for Rare Diseases. 2013.
<https://www.raredisease.org.uk/media/1601/centres-of-excellence.pdf>

Rogers, Marcy T. Hospital Centers of Excellence. *H&HN*. April 11, 2013.
<https://www.hnsmag.com/articles/5974-hospital-centers-of-excellence>

Salvatore, V. (2020). Exploring Solutions to Foster ATMP Development and Access to Patients in Europe.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652396/>

Slovenská aliancia zriedkavých chorôb
<https://sazch.sk/zriedkave-choroby/vseobecne-informacie/>

Smith, J. (2022). To avoid stagnation, the EU must refine its ATMP regulation.
<https://www.labiotech.eu/in-depth/atmp-eu-regulation/>

Soussand, L., Kuchenbuch, M., Messiaen, C., Sandrin, A., Jannot, A.-S., Nabbout, R. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on the care of rare and undiagnosed diseases patients in France: a longitudinal population-based study.
<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02580-7>

Taruscio, D., Scopinaro, A., Limongelli, G. (2022). COVID-19 and the rare disease organization response during pandemic: the 'Italian model'.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8989368/>

Ten Ham, R. M. T., Hoekman, J., Hövels, A. M., Broekmans, A. W., Leufkens, H. G. M., Klungel, O. H. (2018). Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Molecular therapy. Methods & clinical development*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050118300998>

The Committee for Advanced Therapies (CAT) (2010). Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them.
<https://www.nature.com/articles/nrd3052>

Valdez, R., Grosse, S. & Khoury, M. (2017). The need for a next-generation public health response to rare diseases. *Genet Med* 19, 489–490.
<https://doi.org/10.1038/gim.2016.166>

Úrad verejného zdravotníctva SR (ÚVZSR) (2020). Usmernenie hlavného hygienika Slovenskej republiky v súvislosti s operačnými a intervenčnými výkonmi vo vzťahu k možnému, pravdepodobnému alebo potvrdenému ochoreniu COVID-19.
https://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4225:usmernenie-hlavneho-hygienika-slovenskej-republiky-v-suvlosti-s-operanymi-a-intervenymi-vykonmi-vo-vzahu-k-monemu-pravdepodobnemu-alebo-potvrdenemu-ochoreniu-covid-19&catid=250:koronavirus-2019-ncov&Itemid=153

Vlachynský, Martin. (2020). Zázračné lieky: ako ich zaplatiť a neskrachovať. *INESS*.
https://iness.sk/sites/default/files/documents/pdf/IPN/zazracne_lieky_iness_2020.pdf

Vlachynský, Martin. (2022). Inovatívne lieky potrebujú inovatívne financovanie. *INESS*.
https://iness.sk/sites/default/files/documents/pdf/IPN/inovativne_lieky_potrebuju_inovativne_financovanie.pdf

Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, Sun W, Rath A, Aymé S, Zubrick SR, Baynam GS, Molster C, Dawkins HJS, Weeramanthi TS. (2017). The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. *Genet Med*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27657686/>

WHO, Rare diseases
<https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/rare-diseases>