



И. А. Комаров

**Редкие заболевания
и орфанные лекарственные
препараты.
Ограничительные перечни
и их формирование**

И. А. Комаров

**РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОРФАННЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.
ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ
И ИХ ФОРМИРОВАНИЕ**

Монография

Чебоксары
Издательский дом «Среда»
2022

УДК 614.2:615
ББК 51.1+52.8
К63

Автор

канд. фармацевт. наук, соискатель ФГБНУ «Национальный НИИ
общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (г. Москва)

Комаров И.А.

Рецензенты:

канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья
и здравоохранения с курсом организации здравоохранения ФДПО ФГБОУ

ВО «Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (г. Рязань)

Нагибин О.А.

канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ
общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (г. Москва)

Линник С.А.

Комаров И. А.

**К63 Редкие заболевания и орфанные лекарственные препараты.
Ограничительные перечни и их формирование : монография /
И.А. Комаров. – Чебоксары: ИД «Среда», 2022. – 32 с., ил.**

ISBN 978-5-907561-12-0

В настоящей монографии представлены существующая терминология в законодательной базе российского здравоохранения, определены специальные перечни, в которые включены редкие заболевания и орфанные лекарственные препараты. Также отмечаются основные этапы процедуры формирования перечней лекарственных препаратов в свете того, как имеющаяся методология адаптирована применительно к орфанным лекарственным препаратам.

Книга предназначена для организаторов здравоохранения, врачей медицинских организаций амбулаторно-поликлинического профиля, а также для ординаторов, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов и необходимости его раскрытия в материале.

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельца авторских прав.

Печатается в авторской редакции.

DOI 10.31483/a-10374

ISBN 978-5-907561-12-0

© Комаров И. А., 2022

© ИД «Среда», оформление, 2022

UDC 614.2:615
LBC 51.1+52.8
K63

Author

candidate of pharmaceutical sciences, doctor degree seeking applicant of FSSBEI «N. A. Semashko National Research Institute of Public Health» (Moscow)

Ilya A. Komarov

Peer-reviewers:

candidate of medical sciences, associate professor of the department of public health and health care with the course of the organization of health FAPE of FSBEI of HE «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Ryazan)

Nagibin A. Oleg

candidate of medical sciences, senior research fellow of FSSBEI «N. A. Semashko National Research Institute of Public Health» (Moscow)

Lynnik A. Sergey

Ilya A. Komarov

K63 Rare Diseases and Orphan Drugs. Limited Lists and its Formulation: monography / Ilya A. Komarov. – Cheboksary: PH «Sreda», 2022. – 36 p., il.

ISBN 978-5-907561-12-0

This monograph covers current terminology in Russian healthcare, existed lists of rare diseases and orphan drugs. This monograph also covers main stages of drug lists forming procedure in terms of adaptation provided in order to consider orphan drugs features.

The book is intended for healthcare organizers, doctors of outpatient clinics, as well as residents, graduate students and senior students at medical universities.

The author declares the absence of a potential conflict of interest and the need for its disclosure in the material.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced in any form or by any means without written permission from the copyright holder.

Published in the author's edition.

DOI 10.31483/a-10374
ISBN 978-5-907561-12-0

© Ilya A. Komarov, 2022
© PH «Sreda», typography,
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ПРЕДИСЛОВИЕ	7
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. МЕСТО РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	9
ГЛАВА 2. МЕСТО ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	14
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	27
ЛИТЕРАТУРА	30

CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS 6

FOREWORD 7

INTRODUCTION.....8

CHAPTER 1. RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS
IN RUSSIAN HEALTHCARE9

CHAPTER 2. ORPHAN DRUGS AND PROCEDURE OF DRUG LISTS
CREATION14

CONCLUSION 27

REFERENCES30

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛП – лекарственный препарат

МКБ-10 — международная классификация болезней Десятого пересмотра

Перечень редких заболеваний — Перечень редких (орфанных) заболеваний, формируемый уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основании статистических данных и размещаемый на его официальном сайте в сети "Интернет"

Перечень редких заболеваний Правительства — Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, установленный соответствующим Постановлением Правительства Российской Федерации

Перечень «высокозатратных нозологий» — перечень лекарственных препаратов, предназначенных для лекарственного обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей

РФ – Российская Федерация

ФЗ – Федеральный Закон

ПРЕДИСЛОВИЕ

Лечение редких заболеваний является особой моделью здравоохранения (Model List for Orphan Medicines), которая получает все большее распространение в мире. В основе данной модели находится пациент, имеющий конкретное заболевание. Ее ключевыми понятиями являются «редкое заболевание» (rare disease) и «орфанный лекарственный препарат» (orphan drug). Учитывая редкость отдельных заболеваний, а также редкость использования специальных диагностических, профилактических и лечебных методов, применения орфанных лекарственных средств, необходимо особое нормативно-правовое регулирование лекарственного обеспечения и медицинской помощи данной категории больных.

Сохранение высокой нагрузки на бюджеты, развитие медицинской науки и появление возможности лечения новых редких заболеваний требует дальнейшего совершенствования системы лекарственного обеспечения лиц, страдающих орфанными заболеваниями, комплексного подхода к выбору конкретных направлений и форм участия органов государственной власти Российской Федерации в гарантировании права на охрану здоровья граждан, способствующих достижению провозглашенных Конституцией Российской Федерации целей [5].

ВВЕДЕНИЕ

«Тема, которая выходит далеко за пределы сферы здравоохранения и является чувствительной для всего общества» *<О лечении детей с тяжёлыми, в том числе редкими заболеваниями >*

В.В. Путин, 2020

Редкие заболевания представляют собой особую группу болезней, которая характеризуется не только относительно малой распространенностью среди населения, но и сложностью при оказании медицинской помощи пациентам, страдающим такими заболеваниями. Регулированию вопросов оказания медицинской помощи в данном случае отводится особое место в здравоохранении. Уникальность редких болезней требует разработки специальных нормативно-правовых актов, определений и подходов к лечению. Одним из таких подходов является применение орфанных лекарственных препаратов, которые, в свою очередь, также уникальны, сложны для разработки и для использования которых необходимо особое законодательное регулирование.

В свою очередь, правила формирования ограничительных перечней лекарственных препаратов в Российской Федерации в виде отдельного Постановления Правительства были сформированы в 2014 году. С тех пор процедура пересмотра данных перечней претерпевала различные изменения. В последних редакциях нормативно-правового документа были сделаны ряд поправок в отношении орфанных лекарственных препаратов. Так, например, в последней версии балльная шкала по оценке фармакоэкономических характеристик включает отдельную составляющую применительно к таким препаратам. Это говорит об их уникальных особенностях, которые не позволяют рассматривать их наряду с лекарственными препаратами, не относящимися к орфанным.

ГЛАВА 1. МЕСТО РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Редкие заболевания представляют собой особую группу болезней, которая характеризуется не только относительно малой распространенностью среди населения, но и сложностью при оказании медицинской помощи пациентам, страдающим такими заболеваниями. Регулированию вопросов оказания медицинской помощи в данном случае отводится особое место в здравоохранении. Уникальность редких болезней требует разработки специальных нормативно-правовых актов, определений и подходов к лечению. Одним из таких подходов является применение орфанных лекарственных препаратов, которые, в свою очередь, также уникальны, сложны для разработки и для использования которых необходимо особое законодательное регулирование [1; 2].

При изучении терминологии, которая существует в отношении редких заболеваний в российском законодательстве, прежде всего необходимо отметить, что Федеральном законе № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹ дано определение редких болезней. Главный критерий, согласно которому болезни могут быть отнесены к данной категории, это распространенность, которая должна составлять не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения. В свою очередь, определение орфанным лекарственным препаратам дано в Федеральном законе № 61 «Об обращении лекарственных средств». В соответствии с принятым термином, такими препаратами являются те, которые предназначены для диагностики или лечения именно редких (орфанных) заболеваний².

Для того, чтобы определить, является ли лекарственный препарат орфанным, необходимо зайти на Государственный реестр лекарственных средств³. Далее в поисковой строке необходимо ввести название лекарственного препарата и выбрать его из выпадающего списка, а после – перейти в саму строку с названием препарата и данными о его

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2011. № 48. Ст. 6724.

² Федеральный закон от 12 декабря 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2010. №16. Ст. 1815.

³ URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

регистрации. Откроется соответствующее окно с более подробной информацией о препарате и в заключительном разделе будет отметка «дата принятия решения возможности рассматривать ЛП как орфанный» с соответствующей датой, если данный лекарственный препарат признан орфанным. Доступ на данный портал свободный, никаких действий, связанных с регистрацией, не требуется.

Статус орфанного лекарственного препарата дает преимущества производителю в виде упрощенной процедуры регистрации. Так, не требуется проведение локальных клинических исследований. Данный аспект очень важен применительно к редким заболеваниям, поскольку набрать необходимую когорту пациентов для проведения клинических исследований зачастую невозможно ввиду малого числа людей, страдающих редким заболеванием.

Важно отметить, что регистрация орфанного лекарственного препарата и присвоение соответствующего статуса дают преимущества в процессе регистрации в нашей стране, но не связаны с дополнительными государственными гарантиями в плане лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями. Для последнего аспекта важно изучить, какие приняты инициативы в российском здравоохранении, позволяющие таким пациентам получить бесплатно необходимое лечение орфанными лекарственными препаратами [3; 4]. Прежде всего, необходимо обратить внимание, какие существуют перечни редких заболеваний и какие социальные гарантии имеются применительно к каждому из них.

Так, было установлено, что в настоящее время фактически существует три перечня редких заболеваний:

1. Перечень редких (орфанных) заболеваний, формируемый уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основании статистических данных и размещаемый на его официальном сайте в сети «Интернет» (далее – Перечень редких заболеваний).

2. Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, установленный соответствующим Постановлением Правительства Российской Федерации (далее – Перечень редких заболеваний Правительства).

3. Перечень «высокозатратных нозологий». Для организации лекарственного обеспечения при данных нозологиях принят перечень лекарственных препаратов, предназначенных для лекарственного

обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей. На сегодняшний день в этом перечне из 14 заболеваний и состояний 11 относятся к редким.

При этом важно отметить, что цель создания данных перечней отличается друг от друга равно как и социальные гарантии, которые предоставляются пациентам, страдающим данными редкими заболеваниями.

Перечень редких заболеваний утверждается статьей 44 упомянутого выше Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹. Данный перечень редких заболеваний размещается на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) и представляет собой таблицу в формате Microsoft Excel, в которой содержится на сегодняшний день информация о более чем 269 редких заболеваниях (Рисунок 1).

Заболевание / группа по МКБ-10	Синонимы и названия редких болезней, принятые в русскоязычной литературе и справочниках, входящие в данную группу	Нозологическая форма/группа болезней	Категория	Код по МКБ-10
Кандидоз кожи и ногтей	Хронический слизистый кандидоз (Дефицит CARD9 , дефицит IL17F , дефицит IL17RA)	группа	Болезни кожи и подкожной клетчатки	B37.2
Зигомикоз	Зигомикоз, мукормикоз	группа	Микозы	B46.0-B46.9
Соплдные опухоли со слияниями генов NTRK	Опухоли содержащие химерный белок TRK	группа	новообразования	C00-C80
ЗНО губы	Рак губы	нозологическая форма	новообразования	C00
ЗНО полости рта	Рак полости рта, рак языка, рак слизистой оболочки щек, рак слизистой оболочки твердого неба, рак слизистой альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярного отростка нижней челюсти, опухоли больших слюнных желез, рак миндалин	группа	новообразования	C01-09

Рис. 1. Фрагмент Перечня редких заболеваний

Как видно из представленного рисунка, для каждого редкого заболевания, которое содержится в списке, выделено название болезни согласно МКБ-10, а также приведены синонимы и названия редких патологий, которые приняты в русскоязычной литературе и справочниках и которые относятся к представленным группам. Кроме того, в данном перечне присутствуют нозологическая форма или группа болезней, соответствующая категория и, наконец, код по МКБ-10. При

этом важно отметить, что в нормативно-правовом регулировании российского здравоохранения для редких заболеваний из Перечня редких заболеваний не существует дополнительных государственных гарантий в виде оказания медицинской помощи, в том числе лекарственного обеспечения, кроме тех, что установлены для специальных категорий граждан или применительно к отдельным заболеваниям.

При этом в этой же статье 44 Федерального закона № 323 сказано, что Перечень редких заболеваний Правительства утверждается из числа заболеваний, входящих в Перечень редких заболеваний. Однако в отличие от последнего списка, Перечень редких заболеваний Правительства связан с дополнительными мерами по организации лекарственного обеспечения пациентам, страдающим данными болезнями. Такой мерой является обязательство регионов РФ обеспечить граждан лекарственными препаратами для лечения патологий из Перечня редких заболеваний Правительства¹. При этом отдельного перечня препаратов, которыми регионы РФ обязаны обеспечить пациентов с заболеваниями из Перечня редких заболеваний Правительства, не существует. Таким образом, если согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, утвержденной Министерством здравоохранения РФ, в разделе, посвященном показаниям к применению, указаны редкие заболевания из данного перечня, субъект РФ обязан обеспечить пациентов необходимым лечением за счет средств региона.

Наконец, последним перечнем в российском здравоохранении, в котором содержатся редкие заболевания, является Перечень «высокозатратных нозологий». Для данного перечня заболеваний существует сформированный отдельный список лекарственных препаратов, которые закупаются за счет средств федерального бюджета для лечения таких болезней. Основным критерий, по которому был сформирован данный перечень нозологий – имеющееся дорогостоящее лечение в виде лекарственных препаратов, для применения которого было принято решение создать отдельное направление в здравоохранении с выделенным бюджетом на федеральном уровне.

При этом далеко не каждый лекарственный препарат включается в список препаратов для лечения болезней из Перечня «высокозатратных нозологий». Существует установленная процедура, согласно которой для того, что препарат был включен в список, необходимо сформировать специальное досье, которое включает в себя данные о кли-

нической эффективности препарата, сведения о безопасности, основные результаты фармакоэкономических исследований, проведенных с целью оценки клинико-экономической эффективности препарата и влияния на бюджет вследствие его применения и пр.⁴ При этом поданное досье проходит различные процедуры экспертной оценки, в ходе которых его определенным составляющим присваиваются баллы в соответствие с установленными рейтинговыми шкалами. Также экспертами выносятся заключения, согласно которым заявленный лекарственный препарат рекомендуется к включению в отмеченный ограничительный список или признается не соответствующим имеющимся требованиям.

Орфанные лекарственные препараты, которые не входят в перечень препаратов для лечения болезней из Перечня «высокозатратных нозологий», а также не имеющие показаний для применения при редких заболеваниях из Перечня редких заболеваний Правительства, могут быть бесплатно предоставлены пациентам только в рамках существующих государственных гарантий. Чаще всего, это пациенты, имеющие определенную группу инвалидности.

⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» // *Собрание законодательства РФ*. 2014. № 36. Ст. 4855

ГЛАВА 2. МЕСТО ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Правила формирования ограничительных перечней лекарственных препаратов в Российской Федерации в виде отдельного Постановления Правительства были сформированы в 2014 году. С тех пор процедура пересмотра данных перечней претерпевала различные изменения. В последних редакциях был сделан ряд поправок в отношении орфанных лекарственных препаратов. Так, например, в последней версии балльная шкала по оценке фармакоэкономических характеристик включает отдельную составляющую применительно к таким препаратам. Это говорит об их уникальных особенностях, которые не позволяют рассматривать их наряду с лекарственными препаратами, не относящимися к орфанным. К таким особенностям относятся прежде всего ограниченная популяция пациентов, для лечения которых применяются данные препараты, а также их высокая стоимость [1; 2].

Прежде чем перейти к рассмотрению особенностей оценки орфанных лекарственных препаратов при формировании соответствующих ограничительных перечней лекарственных препаратов, стоит отметить какие списки существуют согласно действующему нормативно-правовому регулированию. Процедура пересмотра перечней, о которых пойдет речь в настоящей статье, регламентируется Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»⁵. К таким перечням, согласно утвержденному нормативно-правовому документу, относятся:

а) перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения;

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/. Ссылка активна на 09.09.2021.

б) перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее - перечень дорогостоящих лекарственных препаратов);

в) минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи⁵.

Применительно к орфанным лекарственным препаратам актуальными для изучения являются первые 2 отмеченных перечня поскольку последний список предназначен для различных видов аптечных организаций и индивидуальных предпринимателей, что не применимо к дорогостоящим орфанным лекарственным препаратам. Также стоит отметить, что для того, чтобы лекарственный препарат был включен в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, он должен быть рекомендован к включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

При рассмотрении действующей процедуры формирования перечней лекарственных препаратов установили, что существуют 3 рейтинговые шкалы, для которых имеются пороговые балльные значения, набрав которые поданное досье на лекарственный препарат будет не рекомендовано к положительному рассмотрению на финальной комиссии. При этом для каждой шкалы кроме порогового значения баллов для всех лекарственных препаратов, сделано исключение для орфанных лекарственных препаратов, для которых необходимое к набору количество баллов ниже. Рассмотрим каждую шкалу в отдельности.

Прежде всего, обратим внимание на интегральную количественную оценку качества клинического исследования лекарственного препарата (таблица 1).

Интегральная количественная оценка качества
клинического исследования лекарственного препарата⁵

Характеристика исследования	Уровень доказательности данных	Уровень убедительности доказательств	Общая оценка исследования (баллов)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Систематический обзор рандомизированных клинических исследований и мета-анализ с низкой или средней вероятностью ошибок	I	A	определяется как произведение оценки исследования (баллов) уровня доказательности данных и оценки исследования (баллов) уровня убедительности доказательств
Рандомизированные клинические исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	II	A	
Сетевой мета-анализ (в том числе не прямые сравнения и смешанные сравнения) с низкой или средней вероятностью ошибок	III	A	
Когортные исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	IV	B	

Окончание таблицы 1

1	2	3	4
Исследования «случай-контроль» с низкой или средней вероятностью ошибок	V	B	
Описание случаев, серий случаев	VI	C	
Мнение экспертов	VII	C	
Исследования любого дизайна с высокой вероятностью ошибок (низкого методического качества)	I	C	
	II	C	
	III	C	
	IV	C	
	V	C	
	VI	C	
	VII	C	

Каждому исследованию, которое было приложено в структуре досье при подаче лекарственного препарата на рассмотрение к включению в ограничительные списки, присваивается балльное значение. При оценке уровня доказательности данных баллы выставляются в следующем соответствии:

- Систематические обзоры и мета-анализы – 10.
- Рандомизированные слепые клинические исследования – 9.
- Рандомизированные открытые клинические исследования – 8.
- Сетевой мета-анализ (в том числе не прямые сравнения и смешанные сравнения) – 7.
- Когортные исследования – 6.
- Исследования "случай-контроль" – 5.
- Описание случаев и серии случаев – 4.
- Мнение экспертов – 3.

Затем присвоенное балльное значение умножается на соответствующий коэффициент, присвоенный в зависимости от уровня убедительности доказательств:

- А – доказательства убедительны: имеются веские доказательства предлагаемого утверждения – 3.

- В – относительная убедительность доказательств: имеются достаточные доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать предложенный лекарственный препарат для включения в соответствующий перечень лекарственных препаратов – 2.

- С – достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств – 1.

Затем полученные балльные показатели суммируются по всем данным в рамках досье исследованиям и рассчитывается среднее арифметическое значение. Данное значение должно превышать принятый минимальный порог баллов: не менее 18 – для рекомендации к включению лекарственного препарата; не менее 12 – для рекомендации к включению для орфанного лекарственного препарата.

В результате данная особенность призвана учесть характерные черты доказательной базы орфанных лекарственных препаратов, а именно малые когорты пациентов в проведенных клинических исследованиях, немногочисленные сравнительные испытания и пр. Более низкий балльный порог может быть удовлетворительным по отношению к ограниченным результатам клинической эффективности таких препаратов, в то время как для других лекарственных препаратов это уже считается недопустимым с точки зрения действующей методологии.

Следующей балльной рейтинговой шкалой является раздел, посвященный оценке фармакоэкономических характеристик лекарственных препаратов, поданных для рассмотрения на предмет включения в ограничительные перечни. Действующей методологией утверждены шкалы клинико-экономической оценки лекарственного препарата и оценки влияния лекарственного препарата на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации (таблицы 2 и 3).

Таблица 2

Шкала клинико-экономической оценки лекарственного препарата

	Результат оценки	Процент отклонения	Шкала оценки (балл)
1	2	3	4
1.	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60	+10
		от 40 до 60	+9
		от 20 до 40	+8
		от 10 до 20	+7
2.	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется несущественными различиями с затратами на применение препарата сравнения	до 10	+6
3.	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата сопоставима клинической эффективности препарата сравнения (статистически значимые различия отсутствуют)	-	-
3.1.	применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60	+8
		от 40 до 60	+6
		от 20 до 40	+4
		от 10 до 20	+2

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
3.2.	применение лекарственного препарата характеризуется незначительными различиями с затратами на применение препарата сравнения	до 10	0
3.3.	применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения	от 10 до 20	-2
		от 20 до 40	-4
		от 40 до 60	-6
		более 60	-8
4.	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения		
4.1.	инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности для предлагаемого лекарственного препарата ниже, чем инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности препарата сравнения	более 60 (более 40)	+9
		от 40 до 60 (от 20 до 40)	+8
		от 20 до 40 (от 10 до 20)	+7
		от 10 до 20 (от 5 до 10)	+6
4.2.	инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности предлагаемого лекарственного препарата сопоставим с инкрементным показателем соотношения затрат и эффективности препарата сравнения	до 10 (до 5)	+5
4.3.	инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности предлагаемого лекарственного препарата выше инкрементного показателя соотношения затрат и эффективности препарата сравнения	более 60 (более 40)	+1
		от 40 до 60 (от 20 до 40)	+2

Окончание таблицы 2

	2	3	4
		от 20 до 40 (от 10 до 20)	+3
		от 10 до 20 (от 5 до 10)	+4
5.	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60	+1
		от 40 до 60	0
		от 20 до 40	-1
		от 10 до 20	-2
6.	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже клинической эффективности препарата сравнения, при этом затраты на применение лекарственного препарата характеризуются несущественными различиями по сравнению с затратами на препарат сравнения	до 10	-3
7.	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами по сравнению с затратами на препарат сравнения	от 10 до 20	-4
		от 20 до 40	-5
		от 40 до 60	-6
		более 60	-7

Шкала оценки влияния лекарственного препарата на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации

1.	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к снижению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой терапии	более 60	+8
		от 40 до 60	+6
		от 20 до 40	+4
		от 10 до 20	+2
2.	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к незначительному изменению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой терапии	до 10	+1
3.	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к увеличению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой терапии	от 10 до 20	0
		от 20 до 40	-1
		от 40 до 60	-2
		более 60	-3

При этом важно обратить внимание, что процент отклонения, который в Таблице 2 указан в скобках после основного приведенного значения, относится к орфанным лекарственным препаратам. Таким образом, в случае оценки таких препаратов для набора тех же баллов потребуется «менее строгое» значение соотношения затрат и эффективности, чем в случае рассмотрения лекарственных препаратов, не относящихся к орфанным. На данную особенность необходимо обратить внимание, т.к. для представленных балльных шкал утверждено минимальное пороговое значение, требуемое для рекомендации о включении лекарственного препарата в соответствующий перечень.

Согласно действующему нормативно-правовому регулированию, для рекомендации ко включению лекарственного препарата в перечень итоговая фармакоэкономическая оценка должна быть не менее 2 баллов для орфанных лекарственных препаратов и не менее 6 баллов для иных лекарственных препаратов. При этом в методике, утвержденной Постановлением Правительства РФ, «баллы по шкале клинико-экономической оценки лекарственного препарата и шкале оценки влияния лекарственного препарата на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации

суммируются»¹. Следовательно, подобно оценке убедительности и доказательности клинической эффективности лекарственного препарата, для оценки фармакоэкономических характеристик также выделен меньший порог по отношению к орфанным лекарственным препаратам.

Наконец, заключительной шкалой, в которой выделен специальный балльный порог для орфанных лекарственных препаратов является шкала количественной оценки дополнительных данных о лекарственном препарате (таблица 4).

Таблица 4

Шкала количественной оценки дополнительных данных о лекарственном препарате

Критерии оценки	Результат оценки	Шкала оценки (балл)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Необходимость применения лекарственного препарата для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации при оказании медицинской помощи в случае заболеваний и состояний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности граждан Российской Федерации, на основании данных государственного статистического наблюдения	да	+2
	нет	0
Наличие зарегистрированных в Российской Федерации воспроизведенных или биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов	да	+1
	нет	0

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Наличие лекарственного препарата в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации	нет	0
	да	+1
Наличие лекарственного препарата в перечнях лекарственных препаратов, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации	нет	0
	да	+1
Наличие производства (локализация) лекарственного препарата на территории Российской Федерации	нет	0
	вторичная упаковка и (или) выпускающий контроль качества – да	+1
	вторичная упаковка и (или) выпускающий контроль качества при наличии заключенного специального инвестиционного контракта, предполагающего создание в Российской Федерации производства готовой лекарственной формы, включая производство фармацевтической субстанции, – да	+2
	первичная и вторичная упаковка, выпускающий контроль качества – да	+2

Продолжение таблицы 4

1	2	3
	первичная и вторичная упаковка, выпускающий контроль качества при наличии заключенного специального инвестиционного контракта, предполагающего создание в Российской Федерации производства готовой лекарственной формы, включая производство фармацевтической субстанции, – да	+3
	все стадии производства, включая производство готовой лекарственной формы (без производства фармацевтической субстанции), – да	+4
	все стадии производства, включая производство готовой лекарственной формы (без производства фармацевтической субстанции), при наличии заключенного специального инвестиционного	+5

Окончание таблицы 4

1	2	3
	контракта, предполагающего создание в Российской Федерации производства готовой лекарственной формы, включая производство фармацевтической субстанции, – да	
	все стадии производства, включая производство готовой лекарственной формы и производство фармацевтической субстанции, – да	+7

При этом, согласно действующему законодательству, итоговая оценка прочих данных по предложению должна составлять не менее 2 баллов для рекомендации к включению для орфанного лекарственного препарата и не менее 4 баллов для рекомендации к включению других препаратов. Кроме того, итоговое значение сравнивается с данным порогом «с учетом баллов, выставленных главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Российской Федерации в пункте 10 научно обоснованных рекомендаций, приведенных в приложении N 9 к Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. N 871»⁵. Таким образом, если поданное досье на лекарственный препарат не набирает нужного количества баллов согласно представленной в Таблице 4 шкале, остается еще возможность получить их на этапе оценки главным внештатным специалистом. Тем не менее, минимальный порог в 2 балла сохраняется для орфанных лекарственных препаратов в любом случае, в том числе и с учетом данной экспертизы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая система по признанию препарата орфанным может быть усовершенствована созданием отдельного перечня соответствующих лекарственных препаратов. На сегодняшний день определить данный статус можно только при помощи Государственного реестра лекарственных средств при поиске каждого конкретного препарата. Кроме того, для лекарственных препаратов, которые не были признаны орфанными на этапе регистрации, но для которых в последствии появились новые показания к применению в отношении редких болезней, не существует процедуры, по которой им можно было бы присвоить статус орфанных.

Также важно обратить внимание, что, как было отмечено ранее, в нормативно-правовом регулировании российского здравоохранения для редких заболеваний из Перечня редких заболеваний не существует дополнительных государственных гарантий в виде оказания медицинской помощи, в том числе лекарственного обеспечения, кроме тех, что установлены для специальных категорий граждан или применительно к отдельным заболеваниям. Таким образом, несмотря на то, что данные редкие заболевания официально признаны таковыми в нашей стране, не разработано дополнительных мер поддержки пациентов, страдающих такими болезнями, несмотря на их уникальный статус, сложности с организацией медицинской помощи и лекарственного обеспечения. Данное направление по разработке таких мер является одной из важнейших задач в области совершенствования регулирования российского здравоохранения.

Наконец, несмотря на то что в законодательстве отмечена особенность формирования Перечня редких заболеваний Правительства на основе Перечня редких заболеваний за все время существования Перечня редких заболеваний Правительства, в него не была включена ни одна редкая патология из более широкого списка. С одной стороны, включение новых заболеваний в Перечень редких заболеваний Правительства приведет к наложению дополнительного бюджетного бремени на субъекты РФ, в обязанность которых входит организация лекарственного обеспечения для пациентов, страдающих данными заболеваниями, а значит потребуются выделение дополнительных средств. С другой стороны, требуется разработка четких критериев, по которым новые болезни могут быть включены в данный список.

В целом, необходимо отметить, что задача по организации оказания медицинской помощи пациентам, страдающим редкими заболеваниями, представляет собой очень сложный, кропотливый процесс. Однако от того, как будет решена эта задача, зависит жизнь и здоровье пациентов с уникальными сложными заболеваниями, для которых качественная и своевременно оказанная медицинская помощь, является критически важной.

Также необходимо отметить, что уникальные особенности орфанных лекарственных препаратов нашли свое отражение в существующем законодательном регулировании относительно процесса формирования ограничительных перечней лекарственных препаратов. Учитывая более специфическую доказательную базу относительно эффективности препаратов, высокую стоимость лечения и другие особенности, регуляторами российского здравоохранения было принято решение об установлении специальных минимальных балльных порогов, которые должно набрать каждое поданное досье. Безусловно, принятые отличительные особенности делают процесс включения орфанных лекарственных препаратов в ограничительные перечни более легким в сравнении с другими лекарственными препаратами.

Однако даже принятые меры могут быть недостаточными для целого ряда орфанных лекарственных препаратов. В случае очень высокой стоимости последних и/или ограниченной доказательной базы, включение в перечни будет невозможным по формальному критерию недобора необходимого количества баллов. Например, +2 балла, которые необходимо набрать за счет фармакоэкономических характеристик, включают в себя в том числе результаты анализа «влияния на бюджет». Очевидно, что применение инновационных орфанных лекарственных препаратов всегда будет приводить к тому, что потребуются дополнительные бюджетные средства. При этом для многих редких болезней такое лечение является безальтернативным, единственно-возможным для спасения жизни пациентов.

Представляется целесообразным рассмотреть подход, при котором для оценки орфанных лекарственных препаратов анализ «влияния на бюджет» будет исключен из процедуры. Соотношения профиля затрат и эффективности, которое проводится в рамках клинико-экономического анализа, видится достаточным для такой уникальной группы препаратов. Формальное ограничение, которое сделает невозможным включение орфанного лекарственного препарата в перечень, может

стать не просто барьером для доступа к нему пациентов с соответствующим редким заболеванием, но и стать причиной, по которому компания-производитель не станет выводить его на российский фармацевтический рынок.

Таким образом, на сегодняшний день была проделана большая и кропотливая работа по формированию особенностей рассмотрения орфанных лекарственных препаратов в рамках процедуры пересмотра ограничительных перечней лекарственных препаратов. Принятые возможности способствуют более легкому включению орфанных лекарственных препаратов в соответствующие списки. Тем не менее, остается ряд направлений по дальнейшему совершенствованию данного механизма, от быстроты и полноты принятия которого зависят жизнь и здоровье российских пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taruscio D., Vittozzi L., Stefanov R. National plans and strategies on rare diseases in Europe // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. № 686. P. 475–491.

2. Miller K.L., Lanthier M. Investigating the landscape of US orphan product approvals // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018. № 13:183. P. 1–8.

3. Соколов А.А., Волгина С.Я., Нагибин О.А. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2019. № 7–8. С. 51–62.

4. Соколов А.А., Александрова О.Ю., Комаров И.А. Проблемы оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам, страдающим редкими заболеваниями // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2019. № 7–8. С. 63–72.

5. Соколов А.А., Александрова О.Ю. Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями. Стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2019; 7-8: 3-16. DOI: 10.26347/1607-2502201907-08003-016.

REFERENCES

1. Taruscio D., Vittozzi L., Stefanov R. National plans and strategies on rare diseases in Europe // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. № 686. P. 475–491.

2. Miller K.L., Lanthier M. Investigating the landscape of US orphan product approvals // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018. № 13:183. P. 1–8.

3. Sokolov A.A., Volgina S.Ya., Nagibin O.A. Analysis of rendering of specialized medical care to patients with rare diseases. *Problemy standartizacii v zdravookhranenii [Health care Standardization Problems]*. 2019. No. 7–8. P. 51–62 (in Russian).

4. Sokolov A.A., Aleksandrova O.Yu., Komarov I.A. Issues of high-technology medical service providing for patients with orphan diseases. *Problemy standartizacii v zdravookhranenii [Health care Standardization Problems]* 2019. No. 7–8. P. 63–72 (in Russian).

5. Sokolov A.A., Aleksandrova O.Yu. Legal regulation of medical care to patients with rare diseases. Standards of medical care and clinical guidelines. *Health care Standardization Problems*. 2019; 7-8: 3-16. DOI: 10.26347/1607-2502201907-08003-016.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Комаров Илья Александрович – кандидат фармацевтических наук, соискатель ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

Адрес: 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д.12, стр. 1.

E-mail: iliya_komarov@mail.ru

Author ID (РИНЦ) 658291

SPIN 1616-1632

Researcher ID (WoS) ААН-1580-2020

Author ID (SCOPUS) 57218315195

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1518-184X>

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ilya A. Komarov – N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, MSc, Moscow, Russian Federation.

E-mail: iliya_komarov@mail.ru

Author ID (РИНЦ) 658291

SPIN 1616-1632

Researcher ID (WoS) ААН-1580-2020

Author ID (SCOPUS) 57218315195

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1518-184X>

Научное издание

Комаров Илья Александрович

**РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОРФАННЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.
ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ
И ИХ ФОРМИРОВАНИЕ**

Монография

Чебоксары, 2022 г.

Ответственный редактор *И.А. Комаров*
Компьютерная верстка *Д.И. Ларионова*
Дизайн обложки *Н.В. Фирсова*

Подписано в печать 16.03.2022 г.
Дата выхода издания в свет 18.03.2022 г.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 1,86. Заказ К-954. Тираж 1000 экз.

Издательский дом «Среда»
428005, Чебоксары, Гражданская, 75, офис 12
+7 (8352) 655-731
info@phsreda.com
<https://phsreda.com>

Отпечатано в Студии печати «Максимум»
428005, Чебоксары, Гражданская, 75
+7 (8352) 655-047
info@maksimum21.ru
www.maksimum21.ru