

Регулирование вывода орфанных лекарственных препаратов на рынок Евразийского экономического союза как механизм повышения доступности лечения редких заболеваний (обзор)

А. В. Фотеева^{1,3}, Н. А. Конева¹, О. С. Белоглазова², Н. Б. Ростова^{3,4}✉

¹ ООО «Парма Клиникал», 614042, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Причальная, зд. 16

² АО «Медисорб», 614042, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Гальперина, д. 6, корп. 2

³ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПГФА), 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

⁴ ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ПГНИУ), 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15

✉ Контактное лицо: Ростова Наталья Борисовна. E-mail: n-rostova@mail.ru

ORCID: А. В. Фотеева – <https://orcid.org/0000-0002-3752-7848>; Н. А. Конева – <https://orcid.org/0000-0001-8164-6521>;
О. С. Белоглазова – <https://orcid.org/0000-0003-3775-5557>; Н. Б. Ростова – <http://orcid.org/0000-0001-5579-394X>.

Статья поступила: 14.03.2022

Статья принята в печать: 20.04.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Обеспечение качественными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами, предназначенными для лечения редких (орфанных) заболеваний среди населения государств-членов Союза, является одним из значимых и перспективных векторов развития для производителей-разработчиков. Обеспечение доступности лекарственными препаратами (ЛП) для пациентов, страдающих редкими заболеваниями, должно регулироваться путем государственного стимулирования разработки и вывода на рынок орфанных препаратов у отечественных производителей за счет актуализации и своевременного обновления нормативно-правовых актов в сфере регистрации ЛП, а также предоставления льгот при инициировании процесса регистрации.

Текст. В статье оценивались возможности и перспективы вывода в обращение орфанных лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза для отечественных производителей.

Заключение. Обзор возможностей и перспектив вывода в обращение орфанных лекарственных препаратов для отечественных производителей говорит о необходимости развития нормативно-правового регулирования аспектов фармацевтической разработки для повышения доступности лечения пациентов с редкими заболеваниями как на уровне РФ, так и в рамках правового поля Евразийского экономического пространства.

Ключевые слова: государственная регистрация лекарственных средств, ускоренная регистрация, орфанные препараты, неудовлетворенная медицинская потребность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы совместно продумывали концепцию статьи, проводили поиск и сбор фактического материала в доступных публикациях в рецензируемых журналах, официальных интернет-сайтах, нормативно-законодательных актах; писали текст статьи и оформляли его в соответствии с общемедицинским профилем журнала. А. В. Фотеева проверяла статью. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Фотеева А. В., Конева Н. А., Белоглазова О. С., Ростова Н. Б. Регулирование вывода орфанных лекарственных препаратов на рынок Евразийского экономического союза как механизм повышения доступности лечения редких заболеваний. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):198–205. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-198-205>

Regulation of the Launch of Orphan Drugs on the Market of the Eurasian Economic Union as a Mechanism to Increase the Availability of Treatment for Rare Diseases (Review)

Alexandra V. Foteeva^{1,3}, Nataliia A. Koneva¹, Olga S. Beloglazova², Natalya B. Rostova^{3,4}✉

¹ LLC "Parma Clinical", 1b, Prichalnaya str., Perm, Perm Territory, 614042, Russia

² JSC "Medisorb", 6/2, Galperina str., Perm, Perm Territory, 614042, Russia

³ Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

⁴ Perm State National Research University, 15, Bukireva str., Perm, Perm Territory, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Natalya B. Rostova. E-mail: n-rostova@mail.ru

ORCID: Alexandra V. Foteeva – <https://orcid.org/0000-0002-3752-7848>; Nataliia A. Koneva – <https://orcid.org/0000-0001-8164-6521>;
Olga S. Beloglazova – <https://orcid.org/0000-0003-3775-5557>; Natalya B. Rostova – <http://orcid.org/0000-0001-5579-394X>.

Received: 14.03.2022

Revised: 20.04.2023

Published: 25.05.2023

© Фотеева А. В., Конева Н. А., Белоглазова О. С., Ростова Н. Б., 2023

© Foteeva A. V., Koneva N. A., Beloglazova O. S., Rostova N. B., 2023

Abstract

Introduction. Providing high-quality, effective and safe drugs intended for the treatment of rare (orphan) diseases among the population of the Member States of the Union is one of the most significant and promising development vectors for manufacturers-developers. Ensuring the availability of medicines (MP) for patients suffering from rare diseases should be regulated by state incentives for the development and launch of orphan drugs on the market by domestic manufacturers through updating and timely updating of regulatory legal acts in the field of drug registration, as well as providing benefits when initiating the registration process.

Text. The article assessed the possibilities and prospects for the introduction of orphan drugs into circulation within the framework of the Eurasian Economic Union for domestic manufacturers.

Conclusion. A review of the possibilities and prospects for launching orphan drugs for domestic manufacturers indicates the need to develop regulatory and legal regulation of aspects of pharmaceutical development in order to increase the availability of treatment for patients with rare diseases, both at the level of the Russian Federation and within the legal framework of the Eurasian Economic Space.

Keywords: state registration of medicines, accelerated registration, orphan drugs, unmet medical need

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. The authors jointly thought out the concept of the article, searched for and collected factual material in available publications in peer-reviewed journals, official Internet sites, regulatory and legislative acts, wrote the text of the article and designed it by the general medical profile of the journal. Alexandra V. Foteeva checked the article. All the authors participated in the discussion of the results.

For citation: Foteeva A. V., Koneva N. A., Beloglazova O. S., Rostova N. B. Regulation of the launch of orphan drugs on the market of the Eurasian Economic Union as a mechanism to increase the availability of treatment for rare diseases. *Drug development & registration*. 2023;12(2):198–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-198-205>

ВВЕДЕНИЕ

Орфанные препараты (от англ. *an orphan – сирота*) – лекарственные средства (ЛС), разработанные для лечения редких («сиротских») заболеваний. Присвоение статуса орфанности заболеваниям и лекарственным препаратам (ЛП), предназначенным для их лечения, является значимым вопросом во многих странах. Только введение государственного регулирования фармацевтической разработки и исследований орфанных ЛП привело к прорывам в медицине, которые были бы невозможны из-за экономических аспектов этих процессов.

Определение орфанных заболеваний, как и уровень распространенности заболевания на уровне населения отдельных стран, не являются едиными. Некоторые определения опираются на количество пациентов с редкими заболеваниями, другие определения основываются на иных критериях, таких как доступность лечения болезни или возможность облегчения ее течения. В США Акт о редких заболеваниях (Rare Disease Act) 2002 года определяет орфанные болезни как «болезни или состояния, затрагивающие менее 200 000 людей в США». В Японии орфанные болезни определяются как болезни, затрагивающие менее 50 000 пациентов в Японии. Евросоюз (ЕС) приводит следующее определение орфанных болезней: «Орфанное заболевание – это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных усилий для предотвращения заболеваемости, ранней смерт-

ности и повышения качества жизни больных». Частота встречаемости орфанных заболеваний в ЕС составляет 5 на 10 000 населения [1].

Следует отметить, что понятие орфанности применимо не к конкретной молекуле ЛП, а именно к тем показаниям, при которых назначаются данные препараты. Также как и не весь перечень показаний для медицинского применения регистрационного досье ЛП может иметь орфанный статус. Понятие орфанности распространяется только лишь на определенные нозологические формы заболеваний, утверждаемые уполномоченным органом на государственном уровне [2].

Значимость вопросов лекарственного обеспечения населения в РФ с орфанными заболеваниями определена рядом документов. Так, «орфанные заболевания» получили юридический статус в 2011 году с принятием 21 ноября 2011 г. ФЗ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹. В соответствии с ч. 9 ст. 83 данного ФЗ граждане РФ, страдающие жизне-угрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, имеют право на обеспечение препаратами, предназначенными для лечения этих заболеваний, за счет средств субъектов РФ, а перечень дан-

¹ Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (изм., внесенными Постановлениями КС РФ от 13.01.2020 № 1-П, от 13.07.2022 № 31-П). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Ссылка активна на 01.12.2022.

ных заболеваний определен Постановлением Правительства РФ¹.

При этом изучение проводимой политики в части регламентации определения орфанных заболеваний и обращения ЛП для их лечения в РФ и в Европе позволяет определить следующие аспекты, требующие особо внимания и решения:

- ✓ многие ЛП для лечения орфанных заболеваний, зарегистрированные в Европе, не зарегистрированы в России;
- ✓ препараты, имеющие статус орфанности в Европе, не имеют такого статуса в России;
- ✓ большая часть ЛП, закупаемых органами исполнительной власти субъектов РФ, для лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, не имеет статус орфанного препарата;
- ✓ в РФ не регламентированы специальные государственные стимулирующие меры по разработке орфанных ЛП отечественными производителями;
- ✓ большой перечень ЛП из Европейского официального списка орфанных ЛП может быть перспективным направлением для разработки и регистрации отечественными организациями-производителями² [3].

Орфанные ЛП не являются вектором направления инвестиций для крупных фармацевтических компаний по ряду причин, связанных с фармацевтической разработкой, клиническими исследованиями (КИ) и регистрацией. Одна из причин почему нет большого интереса производителей к данным ЛП – это отсутствие большого количества пациентов, которые являются потенциальными потребителями этого ЛП. Крупная фармацевтическая промышленность оценивает разработку и продажу маленьких партий орфанных ЛП как экономически не выгодный процесс и весьма трудозатратный. Окупаемость всех затрат на фармацевтическую разработку, доклинические и клинические исследования редких ЛП невозможно достигнуть за короткий временной промежуток, зачастую это занимает годы [4].

Данных по разработке и исследованиям ЛП для лечения редких заболеваний недостаточно в мировой практике, основанных на проведенных исследованиях самих производителей-разработчиков с орфанными ЛП.

В связи с этим имеется много проблем, связанных с количеством серий ЛП и качеством орфанных

ЛП, выводимых как на российский фармацевтический рынок, так и на рынок Евразийского экономического союза.

Организация клинических исследований в условиях ограниченности субъектов исследования

Для обеспечения вывода орфанных ЛП на рынок государства-члена ЕАЭС с целью удовлетворения медицинских потребностей пациентов и обеспечения защиты определенных групп населения возможна регистрация ЛП без полных данных по клиническим исследованиям с исполнением особых обязательств перед уполномоченным органом [5]. Для производителя-разработчика это облегчает инициацию процедуры регистрации в государстве-члене и ускоряет процесс вывода редких препаратов на рынок. Однако при проведении клинических исследований (КИ) на данных пациентах возникает ряд проблем:

- для проведения исследований могут потребоваться пациенты, не получавшие ранее лечения;
- при этом возникает вопрос об этичности использования плацебо как контрольного препарата у части исследуемой популяции пациентов. Авторами работы J. Mitsumoto был проведен анализ более 33 клинических исследований на 19 «редких» препаратах. Без препаратов сравнения и плацебо были проведены 33 % случая КИ, двойное слепое КИ – 27 %, нерандомизированные КИ – 12 % [6];
- при отсутствии проведенных КИ возникают сложности с выбором критериев для оценки эффективности КИ.

Ранее автором R. L. A. de Vruh уже было отмечено, что все завершённые клинические исследования редких препаратов носят «пилотный характер». Количество участников таких исследований составило менее 100 человек. Таким образом, критерии эффективности препаратов считаются малообоснованными [7].

Присвоение орфанного статуса. Данный статус ЛП присваивается в РФ при соответствии его следующим критериям:

1. ЛП применяется для лечения заболевания, встречающегося с частотой не более 10 на 100 000 населения.
2. ЛП применяется для лечения заболеваний, перечень которых регламентирован Правительством РФ³.
- в Республике Казахстан 1 случай на 10 000 населения⁴;

³ Перечень редких (орфанных) заболеваний от 31 марта 2022 года. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9700-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Ссылка активна на 01.12.2022.

⁴ Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 304 от 10 июня 2009 г. «О Порядке формирования Перечня орфанных (редко применяемых) лекарственных средств». Доступно по: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30437668. Ссылка активна на 01.12.2022.

¹ Постановление Правительства РФ № 403 от 26 апреля 2012 г. «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (с изм. от 5 июня 2020 г.). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129078/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/ Ссылка активна на 01.12.2022.

² Orphan Medical Product Designation. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2021_en.pdf. Accessed: 01.12.2022.

- в Республике Беларусь не более 1 случая на 10 000 населения¹;
- в Республике Киргизия 10 случаев на 100 000 населения²;
- в Республике Армения в законе «О лекарственных средствах» от 2016 года с изменениями и дополнениями отсутствует термин «орфанный препарат»³.

В Союзе заявитель располагает несколькими возможными подходами для ускорения регистрации ЛП на основании, вступивших в силу 28.03.2022 г., изменений в Правила регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения, утвержденных Советом ЕЭК № 36⁴ [5]. Все эти подходы имеют свои особенности и соответствующие процедуры. При положительном решении рассмотрения о возможности присвоения статуса орфанного ЛП следует процесс регистрации с оценкой соотношения «польза-риск» и оценка методов контроля качества. Положительным моментом для производителя-разработчика можно считать возможность использования результатов доклинических (ДКИ) и КИ. Такие ДКИ и КИ могут быть проведены за пределами РФ, но в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и правилами надлежащей клинической практики. Такая практика для стран ЕС считается общепринятым правилом, однако для РФ данный момент считается исключением из правил и привилегией [8]. На сегодняшний день законодательство ЕАЭС дает возможность производителю или разработчику проводить регистрацию орфанных ЛП по нескольким процедурам:

- регистрации в исключительных случаях;
- ускоренной процедуре;
- условной регистрации;
- регистрации с установлением дополнительных требований.

Регистрация в исключительных случаях может быть осуществлена в случае, если заявитель сможет показать, что он не способен предоставить исчерпы-

вающие данные об эффективности и безопасности ЛП в нормальных условиях его применения в силу объективных проверяемых причин. Регистрационное удостоверение (РУ) ЛП выдается при условии выполнения особых обязательств в случае, если заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно предоставить полные данные об эффективности и безопасности ЛП при обычных условиях его применения по одной из следующих причин:

- показания к применению, по которым предлагается применять ЛП, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности ЛП;
- при текущем состоянии научных знаний не может быть представлена исчерпывающая информация об эффективности или безопасности ЛП;
- получение информации об эффективности или безопасности ЛП будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Указанные обязательства включают в себя следующее:

- заявитель должен завершить в срок, установленный уполномоченным органом референтного государства (УО РГ), определенную программу исследований безопасности или эффективности, результаты которой позволяют провести повторную оценку соотношения «польза/риск»;
- для рассматриваемого ЛП должна быть установлена категория отпуска «рецептурные препараты» и применение в определенных случаях только под строгим медицинским наблюдением (например, в стационаре), а для радиофармацевтических ЛП – применение под наблюдением имеющего соответствующее разрешение лица;
- общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП), листок-вкладыш (ЛВ), РУ и любая медицинская информация должны содержать привлекающую внимание пользователя информацию о том, что имеющиеся данные о ЛП являются недостаточными в части подтверждения определенных аспектов безопасности и эффективности.

Продолжение нахождения ЛП, являющегося объектом процедур, описанных в настоящем пункте, на рынке Союза должно зависеть от переоценки таких условий, ежегодно проводимой УО референтного государства, с подготовкой экспертного отчета об оценке ЛП. Процессуальные особенности применения настоящего пункта приведены в приложении № 25 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения⁵.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1222 от 19.11.2020 г. «О перечне орфанных (редких) заболеваний». Доступно по: <https://normativka.by/lib/document/91783/> Ссылка активна на 12.01.2022.

² В Кыргызстане утвержден Перечень орфанных заболеваний для повышения доступности ЛП. Доступно по: <https://gxpnews.net/2019/06/v-kyrgyzstane-utverzhdenn-perechen-orfannyx-zabolevanij-dlya-povysheniya-dostupnosti-lp/> Ссылка активна на 01.12.2022.

³ Закон Республики Армения № ЗР-86 от 13 июня 2016 г. «О лекарственных средствах». Доступно по: http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=89529/ Ссылка активна на 01.12.2022.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 36 от 17 марта 2022 г. «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err_18032022_36. Ссылка активна на 01.12.2022.

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 36 от 17 марта 2022 г. «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err_18032022_36. Ссылка активна на 01.12.2022.

Регистрация в исключительных случаях предполагает:

- ✓ принципиальную невозможность предоставления полного объема данных по эффективности и безопасности;
- ✓ ежегодный пересмотр со стороны УО.

Если ситуация меняется и заявитель сможет представить полные данные, регистрация становится постоянной. Раздел 11, часть 2, приложение № 1 описывает специальные процедуры (обязательства), которые могут включать в себя:

- ✓ программу исследований ЛП;
- ✓ условия назначения или введения ЛП;
- ✓ обязанности по уведомлению УО;
- ✓ обязанности по изменению информации о ЛП.

Ускоренная экспертиза. Данный регуляторный процесс имеет особую значимость при регистрации ЛП, в том числе орфанных, а также ЛП, необходимых для поддержания здоровья населения, в частности при отсутствии эффективных методов оказания медицинской помощи в ГЧ, определяемых Экспертным комитетом по ЛС, на основании обращения УО ГЧ, в котором подано обращение заявителя об особой значимости ЛП до подачи заявления на регистрацию. Предусмотрена возможность особого обозначения статуса препарата – «прорывная терапия», которая позволяет также существенно сокращать необходимый объем клинических данных для получения разрешения на регистрацию.

Условная регистрация. В случае обоснования необходимости обеспечения неудовлетворенных медицинских потребностей для ЛП, предназначенных для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний, регистрация может быть осуществлена до представления на момент подачи заявления о регистрации исчерпывающих клинических данных, предусмотренных разделом 5, приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения, при условии, что польза от более ранней доступности рассматриваемого ЛП на рынке превышает риск, связанный с отсутствием исчерпывающих данных. При экстренной необходимости в подобных ЛП их регистрация может быть проведена без предоставления исчерпывающих доклинических или биофармацевтических данных. В целях настоящего подраздела под «неудовлетворенными медицинскими потребностями» понимается состояние, для которого:

- в Союзе нет одобренного УО разрешенного и признанного эффективного метода диагностики, профилактики или лечения;
- либо применение подаваемого на условную регистрацию ЛП будет обладать существенным преимуществом перед уже одобренным УО методом диагностики, профилактики или лечения. Условная регистрация может осуществляться только если соотношение «польза/риск» ЛП положительное, а также если заявитель вероятно сможет после проведения процедуры условной регист-

рации представить исчерпывающие недостающие данные по безопасности, эффективности и качеству ЛС. Условная регистрация должна сопровождаться выполнением держателем РУ особых условий. Эти особые условия и предельный срок их выполнения в качестве условий регистрации устанавливаются УО государства-члена и подлежат ежегодной оценке этим УО. В рамках особых условий ДРУ необходимо обязать завершить проводимые исследования или провести новые исследования с целью подтверждения положительного соотношения «польза/риск». ОХЛП и ЛВ должны содержать понятную формулировку о том, что регистрация ЛП осуществлена с условием выполнения особых условий в соответствии с Правилам регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения. В отношении определенных категорий ЛП в целях обеспечения неудовлетворенных медицинских потребностей пациентов и защиты интересов здоровья населения может потребоваться регистрация на основании менее полных, чем обычно данных, но при выполнении установленных особых обязательств. Условная регистрация применима к ЛП с таким соотношением «польза/риск», для которого польза от допуска на рынок рассматриваемого ЛП будет превышать риск, связанный с отсутствием части данных о безопасности и эффективности ЛП на момент его регистрации (т. е. к ЛП с доказанной способностью обеспечивать неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения). При этом необходимо соблюсти ВСЕ следующие условия:

- ✓ положительное соотношение «польза/риск» ЛП;
- ✓ заявитель способен в последующем (после регистрации ЛП) представить полные клинические данные (а также при необходимости доклинические данные и данные о качестве) – отличие от регистрации в исключительных случаях;
- ✓ регистрация ЛП позволит обеспечить неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения;
- ✓ польза для здоровья населения от допуска на рынок ЛП превысит риск, связанный с отсутствием части данных о безопасности и эффективности ЛП на момент его регистрации (при условии предоставления таких данных в дальнейшем).

Регистрация с установлением дополнительных требований. Уполномоченным органом РГ в отношении ЛП при его регистрации и осуществлении процедур, связанных с регистрацией, могут устанавливаться следующие дополнительные требования, которые указываются в РУ, Едином реестре, ОХЛП, ЛВ:

- проведение пострегистрационных исследований эффективности ЛП, при необходимости – исследований различных аспектов эффективности ЛП,

которые не могут быть исследованы до начала реализации ЛП;

- другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения ЛП в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Союза.

Условием регистрации и подтверждения регистрации (перерегистрации) ЛП уполномоченной организацией может быть установлено обязательство по проведению ДРУ:

- пострегистрационных исследований безопасности ЛП в случае наличия опасений по поводу рисков, связанных с применением данного ЛП. В случае, если риски относятся более чем к одному ЛП, УО государства-члена способствуют проведению ДРУ таких ЛП совместных пострегистрационных исследований безопасности;
- пострегистрационных исследований эффективности ЛП, если понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра.

Как видно из таблицы 1, регламентированная многовариантность процедур, по которым можно регистрировать орфанный ЛП, облегчает организациям разработчикам и производителям процесс вывода орфанных ЛП на фармацевтический рынок, обеспечивая доступ к лечению пациентов с редкими заболеваниями.

Процедуры проведения клинических исследований и регистрации орфанных препаратов, основанные на неполных данных о качестве, эффективности и безопасности, могут привести к развитию терапии осложнений у пациентов с «редкими» заболеваниями. Проведенные КИ на малых группах пациентов и ускоренный процесс регистрации может влиять на контроль за безопасным обращением орфанных ЛП. Небольшая выборка пациентов и ускоренный процесс внедрения в систему здравоохранения с целью применения на пациентах таких препаратов несут в себе потенциальный риск безопасного применения. Зачастую это связано с необходимостью очень быстрого вывода таких препаратов на рынок и их применение в медицинской практике из-за отсутствия альтернативных принципов лечения орфанных заболеваний. Но, несмотря на «ускорение» процесса фармацевтической разработки и регистрации, имеющее негативные моменты, существует преобладающее достоинство процесса [9]. Оправданием такого риска становится обеспечение пациентов единственно возможным способом лечения орфанных заболеваний, который положительно влияет на качество жизни пациентов с этими заболеваниями.

Отсутствие аналогов на мировом рынке приводит к тому, что орфанные препараты становятся уникальными и эксклюзивными в своем роде. Фармацевтические компании, разработавшие и выпускающие такие ЛП, могут считаться монополистами за счет того, что нет конкурирующих компаний [10]. Такие условия создают возможность обладания разработчи-

ка-производителя эксклюзивными маркетинговыми правами на орфанный препарат и возможность для него необоснованно завышать стоимость редких препаратов.

Развитие регуляторных процедур ЕАЭС имеет принципиальное значение для интересов национальных фармацевтических предприятий в области разработки и регистрации орфанных препаратов. С одной стороны, это возможность ускорения темпа вывода на рынок редких лекарств. Однако, с другой стороны, надо отметить, что руководствуясь приоритетом здоровья пациентов, разработчик-производитель несет определенные риски. Поэтому по мере развития требований по разработке орфанных ЛП необходимо сближать интересы фармацевтических организаций и потребности пациентов, страдающих орфанными заболеваниями. Это важно и с точки зрения решения важнейших медицинских задач государства – повышения качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит ЛП для лечения орфанных заболеваний в сочетании с недоступностью существующих методов значительно ухудшают жизнь пациентов с орфанными болезнями. Инновационная терапия позволяет людям с редкими заболеваниями вести полноценную, активную жизнь. Поэтому важно продолжать исследования редких заболеваний, вести разработку новых ЛП и повышать их ассортиментную и ценовую доступность для пациентов, ставя во главу угла жизнь и здоровье пациента.

Евразийская экономическая комиссия принимает меры, цель которых – оперативное реагирование на угрозу жизни и здоровью пациентов с орфанными заболеваниями. Принимаемые решения помогают стабилизировать ситуацию с лекарствами на фармацевтическом рынке и имеют важное значение для населения стран Союза. Кроме того, регулирующие органы продолжают работать над новыми мерами к ускорению выхода в обращение препаратов для пациентов с орфанными заболеваниями.

Ускорение выведения на отечественный рынок новых препаратов для применения в тех областях, где существует неудовлетворенная лекарственная потребность, станет положительным вектором развития отечественного законодательства в сфере регулирования обращения ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев А. А. Бремя орфанных болезней. *Газета. Медицинская газета*. 7 марта 2012. № 16. С. 10.
2. Рождественский Д. А. Регистрация орфанных и биотехнологических препаратов по правилам ЕАЭС. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2018;2(95):76–81.
3. Фотеева А. В., Ростова Н. Б., Исупова А. Д., Гербергаген Е. С. Орфанные препараты: международные подходы и национальное регулирование. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(6):1490–1497. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1490-1497.

Таблица 1. Сопоставление процедуры регистрации в исключительных случаях, ускоренной экспертизы, условной регистрации и регистрации с установлением дополнительных требований в ЕАЭС

Table 1. Comparison of the procedure for registration in exceptional cases, accelerated examination, conditional registration and registration with the establishment of additional requirements in the EAEU

Регистрация в исключительных случаях Registration in exceptional cases	Ускоренная экспертиза Accelerated examination	Условная регистрация Conditional Registration	Регистрация с установлением дополнительных требований Registration with additional requirements
Процедура может быть применена: • для орфанных ЛП. Исчерпывающие данные по эффективности и безопасности не представлены, но регистрация обоснована в связи с исключительными обстоятельствами. В рамках такой регистрации будут рассматриваться результаты КИ, проведенных в любой стране мира, вне зависимости от даты их начала/завершения The procedure can be applied: • for orphan drugs. Comprehensive data on efficacy and safety are not presented, but registration is justified due to exceptional circumstances. As part of such registration, the results of clinical trials conducted in any country of the world will be considered, regardless of their start/end date	Процедура может быть применена: • для орфанных ЛП; • для препаратов, применяемых исключительно несовершеннолетними гражданами; • для ЛП, представляющих особую значимость для здоровья населения (данные ЛП определяет экспертный комитет при ЕЭК). Если препарат заявлен на регистрацию с целью обращения в одном только референтном государстве для лечения орфанного заболевания, включенного в перечень, которые ведутся в соответствии с законодательством этого государства, то исключается необходимость проведения отдельной процедуры установления орфанного статуса. Заявитель вправе запросить проведение ускоренной и условной регистрации The procedure can be applied: • for orphan drugs; • for drugs used exclusively by minors; • for medicinal products that are of particular importance for public health (these medicinal products are determined by the expert committee under the EEC). If a drug is applied for registration for the purpose of circulation in only one reference state for the treatment of an orphan disease included in the lists maintained in accordance with the legislation of that state, then the need for a separate orphan status determination procedure is eliminated. The applicant has the right to request an accelerated and conditional registration	Процедура может быть применена: • для орфанных ЛП; • ЛП применяется для лечения тяжелых, инвалидизирующих или опасных для жизни заболеваний; • ЛП используется в чрезвычайных ситуациях The procedure can be applied: • for orphan drugs; • medicines is used to treat severe, disabling or life-threatening diseases; • medicines is used in emergency situations	Процедура может быть применена: • для ЛП, обладающих прорывным эффектом в отношении лечения ранее трудноизлечимых заболеваний; • для ЛП, в которых имеется высокая потребность у систем здравоохранения стран ЕАЭС; • для орфанных ЛП The procedure can be applied: • for medicines that have a breakthrough effect in the treatment of previously intractable diseases; • for medicines in which there is a high demand among the healthcare systems of the EAEU countries; • for orphan drugs
• РУ выдается на 5 лет; • ежегодная переоценка «польза/риск»; • выдача бессрочного РУ в случае подтверждения регистрации заявителем • MA is issued for 5 years; • annual benefit/risk reassessment; • issuance of an unlimited MA in case of confirmation of registration by the applicant	• РУ выдается на 5 лет • MA is issued for 5 years	• РУ выдается на 1 год; • ежегодная переоценка «польза/риск»; • выдача РУ на 5 лет в случае выполнения особых условий; • после перерегистрации выдача бессрочного РУ • MA is issued for 1 year; • annual benefit/risk reassessment; • issuance of MA for 5 years in case of fulfillment of special conditions • after re-registration, issuance of an indefinite MA	• РУ выдается на 5 лет в случае подтверждения обязательств • MA is issued for 5 years in case of confirmation of obligations

4. Мищенко М. А., Сыбатова Е. П., Мищенко Е. С. Современное состояние и перспективы развития рынка орфанных лекарственных препаратов. *MODERN SCIENCE*. 2022;3–2:223–228.
5. Нефидова О. Г., Бабаскин Д. В., Сазонов А. Д., Камалетдинова А. А. Анализ основных изменений в правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):222–226. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-222-226.
6. Mitsumoto J., Dorsey E. R., Beck C. A., Kiebertz K., Griggs R. C. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurology*. 2009;66(2):184–190. DOI: 10.1002/ana.21676.
7. De Vruet R. L. A. Why R&D into Rare Diseases Matter. In: Bali R. K., Bos L., Gibbons M. C., Ibell S., editors. *Rare Diseases in the Age of Health 2.0*. London: Springer Nature; 2014. P. 3–20. DOI: 10.1007/978-3-642-38643-5_1.
8. Кугач А. А., Кугач В. В. Экспертиза и регистрация орфанных лекарственных препаратов. *Вестник фармации*. 2021;1(91):20–35. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.1.20.
9. Brabers A. E. M., Moors E. H. M., van Weely S., de Vruet R. L. A. Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe? *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):59. DOI: 10.1186/1750-1172-6-59.
10. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(12):921–929. DOI: 10.1038/nrd3275.
2. Rozhdestvenskiy D. A. Registration of orphan and biotechnological products under the rules of eurasian economic UNITY. *Issues of organization and informatization of healthcare*. 2018;2(95):76–81. (In Russ.)
3. Foteeva A. V., Rostova N. B., Isupova A. D., Gerbergagen E. S. The orphan drugs: international approaches and national regulation. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2021;29(6):1490–1497. (In Russ.) DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1490-1497.
4. Mishchenko M. A., Sybatova E. P., Mishchenko E. S. Current state and development prospects of the orphan drug market. *MODERN SCIENCE*. 2022;3–2:223–228. (In Russ.)
5. Nefidova O. G., Babaskin D. V., Sazonov A. D., Kamaletdinova A. A. Analysis of the Main Changes in Assessment and Approval of Medicines for Human Use in the Eurasian Economic Union. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):222–226. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-222-226.
6. Mitsumoto J., Dorsey E. R., Beck C. A., Kiebertz K., Griggs R. C. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurology*. 2009;66(2):184–190. DOI: 10.1002/ana.21676.
7. De Vruet R. L. A. Why R&D into Rare Diseases Matter. In: Bali R. K., Bos L., Gibbons M. C., Ibell S., editors. *Rare Diseases in the Age of Health 2.0*. London: Springer Nature; 2014. P. 3–20. DOI: 10.1007/978-3-642-38643-5_1.
8. Kugach A. A., Kugach V. V. Expertise and registration of orphan medicinal preparations. *Bulletin of Pharmacy*. 2021;1(91):20–35. (In Russ.) DOI: 10.52540/2074-9457.2021.1.20.
9. Brabers A. E. M., Moors E. H. M., van Weely S., de Vruet R. L. A. Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe? *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):59. DOI: 10.1186/1750-1172-6-59.
10. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(12):921–929. DOI: 10.1038/nrd3275.

REFERENCES