

Д.С. ЮРОЧКИН, З.М. ГОЛАНТ, И.А. НАРКЕВИЧ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

doi: 10.21518/1561-5936-2019-09-6-12

Развитие рынка лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний

В результате проведенного анализа динамики развития рынка лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний, авторы предложили выводы комплексного характера, способствующие удовлетворению потребностей национальной системы здравоохранения, которые основаны на системном подходе к регулированию и развитию локального производства:

- выделить в системе лекарственного обеспечения отдельный сегмент орфанных препаратов ввиду специфики их регистрации, ценообразования и допуска на рынок;
- рекомендовать разработку отдельных нормативно-правовых документов, включая совершенствование порядка лекарственного обеспечения, с учетом интеграции в существующую систему обращения лекарственных средств;
- сформировать подпрограмму по разработке и организации производства лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний, на уровне профильной государственной программы по развитию фармацевтической промышленности Российской Федерации.

Ключевые слова:

редкие (орфанные) заболевания, орфанные препараты, система льготного лекарственного обеспечения, фармацевтическая промышленность, регулирование фармацевтической отрасли

SUMMARY

Keywords: rare (orphan) diseases, orphan drugs, subsidized drug coverage system, pharmaceutical industry, regulation of the pharmaceutical industry

As a result of the dynamic economic analysis of the rare (orphan) drug market evolution, the authors proposed comprehensive solutions that contribute to the satisfaction of needs of the national health service, which are based on a systematic approach to the regulation and development of local production:

- identify a separate segment of orphan drugs in the drug supply system for reasons of the specific features of registration, pricing and market authorization of such drugs;
- recommend the development of individual regulatory documents, including improvement of the drug provision procedure, taking into account integration into the existing drug circulation system;
- create a subprogram for the development and organization of the production of rare (orphan) drugs at the level of a specialized state program for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation.

D.S. YUROCHKIN, Z.M. GOLANT, I.A. NARKEVICH

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
DEVELOPMENT OF THE RARE (ORPHAN) DRUG MARKET

В последние десятилетия в мировой фармацевтической отрасли наблюдается рост исследований и разработок с последующим выводом на мировые рынки и интеграцией в государственные программы и формуляры особого сегмента – лекарственных препаратов (ЛП) для лечения редких заболеваний, относящихся к специализированной (персонализированной) терапии и одновременно являющихся основным фактором роста фармацевтического рынка (ежегодная регистрация 30–35 препаратов) [1].

Редкие (орфанные) заболевания (РЗ) – патологии, которые встречаются с незначительной частотой, относятся к хронически прогрессирующим и приводящим пациентов к инвалидности или летальному исходу. В мировой практике разработана количественная (статистическая) характеристика распространенности РЗ: они варьируются

от 1 до 5 на 1 500–2 500 населения [1–6]. Например, в Соединенных Штатах РЗ определяются как заболевания или состояния, которые поражают менее 200 000 пациентов в стране (то есть 6,4 на 10 000 человек) [7], в то время как Европейский союз (ЕС) идентифицирует РЗ как опасные для жизни или хронически изнурительные состояния, поражающие не более 5 из 10 000 человек. По различным оценкам, на сегодняшний день идентифицированы 7 000–8 000 РЗ, которые охватывают 6–8% мирового населения.

В 1983 г. законодательный акт США «об орфанных препаратах» [8] и аналогичные законы, принятые другими странами, предназначались для содействия в разработке лекарственных средств (ЛС), применяемых в терапии РЗ, предлагая финансовые и нефинансовые стимулы фармацевтическим компаниям [2]. В Соединенных Штатах [8], Сингапуре [9], Японии [10, 11], Австралии [12], Европейском союзе [13] существует отдельный государственный приоритет, способствующий развитию данного сегмента, и соответствующее право пациентов на оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечение. Нормативные документы разделяют общий принцип повышения доступности терапии для «редких» пациентов, которым необходимо обеспечить доступ к лечению на том же уровне, что и для пациентов с распространенными заболеваниями и расстройствами. Во всех случаях законодательство сосредоточено на стимулировании фармацевтических компаний, а именно: грантовой поддержке клинических исследований, налоговых льготах, снижении сроков и пошлин за регистрацию, а также утверждении «орфанного статуса», предлагая гарантии исключительного права на рынке и возможность применения процедуры условного и ускоренного доступа [14]. На практике перечисленные меры позволили резко стимулировать разработку ЛС, которые

в последующем обеспечивали инновационный уровень развития, что в свою очередь ускорило возврат инвестиций.

В Российской Федерации бурный рост фармацевтического рынка в сегменте лекарственных препаратов для лечения РЗ начал наблюдаться с 2011 г. Орфанные лекарственные препараты (ОЛП) с очень узкими показаниями к применению, монопольным положением на рынке по причине действия патентов, крайне высокой ценой по сравнению с традиционными видами лекарственной терапии демонстрируют сложность интеграции инновационных дорогостоящих препаратов в сложившуюся систему лекарственного обеспечения, ориентированную на социально значимые заболевания и препараты широкого спектра действия [15]. По сравнению с постепенным ростом стоимости лекарственной терапии в других группах заболеваний в связи с появлением более эффективных ЛС регистрация каждого нового ОЛП существенно увеличивает затраты государства и общества на лекарственное обеспечение различных групп населения.

В РФ ОЛП получили свой нормативный статус в результате внедрения термина «редкие (орфанные) заболевания» и установления критерия распространенности «не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения» [16]. Обращение ОЛП, как и других лекарственных препаратов, регулируется федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а термин «орфанные лекарственные препараты» введен в 2014 г. Порядок обращения и предъявляемые требования к обращению ОЛП, как показывает мировая практика, имеют существенные особенности и отличия, связанные с проведением клинических исследований, условиями допуска на рынок, регистрационными процедурами, государственной политикой в области регулирования прав на интеллектуальную

собственность. Распространение на эту группу препаратов общего порядка конкурентного и антимонопольного законодательства, порядка обращения лекарственных средств и общего порядка льготного лекарственного обеспечения уже привело к резкому увеличению финансовой нагрузки на систему здравоохранения и потенциально способно привести к экспоненциальному росту такой нагрузки.

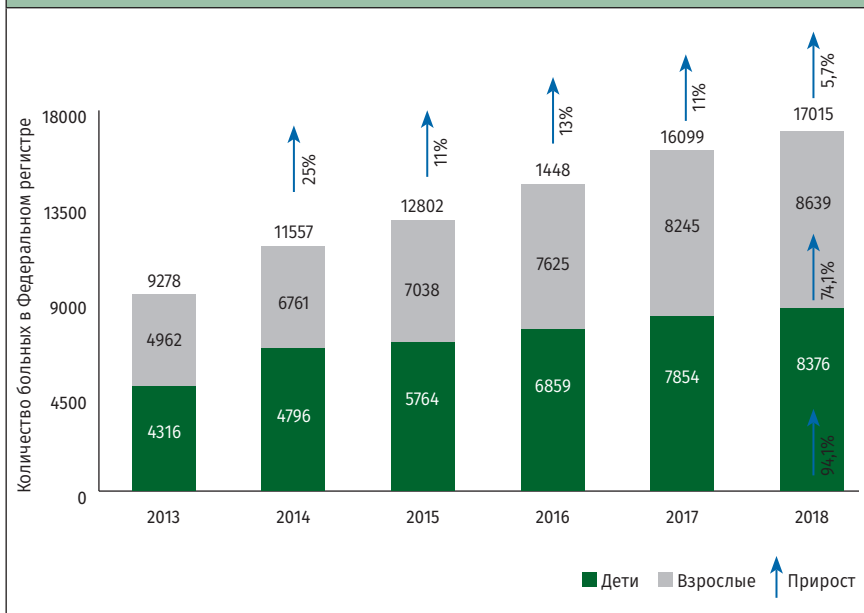
Правовое поле в области РЗ в России состоит из незначительного количества нормативных документов и включает организацию обеспечения граждан лекарственными препаратами по Перечню жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (Перечень-24 нозологий), что предусмотрено частью 3 статьи 44 ФЗ-323 [16, 17]. С 1 января 2019 г. финансирование пяти групп редких заболеваний из Перечня-24 нозологий передано на уровень федерального бюджета, что снижает нагрузку на региональные бюджеты. Таким образом, на сегодняшний день Перечень составляет 17 нозологий. Отдельно стоит отметить, что в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации [17], содержащим перечень РЗ, не указывается терапия конкретными международными непатентованными наименованиями (МНН), которые необходимо назначать в соответствии с клиническими протоколами в формате утвержденных Минздравом России Требований к разработке клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, что в свою очередь не позволяет достаточным образом оценить расходы бюджетов системы здравоохранения на лечение всех групп РЗ на территории РФ. По итогам 2018 г. в РФ на основании данных Комитета Государственной думы по охране здоровья [18] количество больных РЗ, включенных в региональные сегменты

Федерального регистра, достигло 17 015 человек, из которых 8 639 – дети (50,8%). Совокупный прирост количества граждан, включенных в Федеральный регистр, за период с 2013 по 2018 г. составил 83,0%. При этом наиболее значительно выросло количество взрослых (на 94,1%). Численность пациентов детского возраста увеличилась на 74,1% (рис. 1). Анализ количества летальных случаев среди пациентов, включенных в региональные сегменты Федерального регистра в 2013–2014 и 2016–2017 гг., показал, что абсолютное количество умерших пациентов увеличилось в 1,8 раза (с 175 до 315 человек). Показатель среди пациентов детского возраста увеличился в 1,43 раза (с 51 до 73 человек), взрослых – в 1,95 раза (с 124 до 242 человек).

Количественно оценивать текущую ситуацию по каждому заболеванию, а также прогнозировать возможное ее развитие позволяет такой статистический показатель, как распространенность заболевания, который описывает число уже выявленных пациентов с определенным заболеванием на конкретный момент времени, на определенной территории, относительно общей популяции. Отталкиваясь от данных средне-европейских и среднемировых показателей распространенности РЗ, а также от численности населения РФ (146,9 млн человек [19] по состоянию на 2018 г.), можно предположить, что потенциальное количество пациентов с редкими заболеваниями может составлять десятки тысяч человек [18]. Фактическое количество больных с указанными заболеваниями в РФ на настоящий момент может быть существенно ниже расчетного потенциального уровня, что связано с низким уровнем диагностирования таких заболеваний – значительное количество пациентов может просто не доживать до постановки диагноза.

Министерством здравоохранения Российской Федерации опубликован Перечень редких (орфанных) заболеваний (Перечень-226) [20],

РИСУНОК 1 Количество лиц, включенных в Федеральный регистр больных жизнеугрожающими и хронически прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, в Российской Федерации по данным Министерства здравоохранения РФ



распространенных на территории Российской Федерации, который включает 226 групп и нозологических форм, которым присвоен соответствующий код Международной классификации заболеваний (МКБ-10). Перечень-226 является статистическим и не предполагает за собой государственных гарантий. У пациентов, которым диагностировано заболевание из Перечня-226 (исключая ряд нозологий в соответствии с Перечнем-24), в настоящий момент отсутствуют нормативно закрепленные государственные гарантии по льготному лекарственному обеспечению. Следовательно, формируется значительная группа граждан, не включенных в действующие льготные программы и формуляры федерального и регионального уровней.

Лечение пациентов с РЗ, не включенных в льготные государственные программы, перечни и формуляры различных уровней, зарегистрированной на территории РФ патогенетической терапией происходит за счет средств самих пациентов, благотворительных источников

или регионального бюджета субъекта РФ (при наличии у пациента инвалидности или по жизненным показаниям). 55 субъектов РФ предоставляли данные о наличии пациентов по 10 «редким» группам и нозологическим формам, которые не включены в программу государственных гарантий, и нуждающихся в обеспечении ОЛП [18].

В 2008 г. при внедрении Программы по высокочрезвычайным нозологиям (Программа 7 ВЗН) на федеральном уровне был утвержден порядок лекарственного обеспечения, в целом подходящий и для обеспечения ОЛП [21]. Однако ответственность за обеспечение ОЛП была возложена на субъекты РФ при их очевидной организационной и финансовой неспособности выдерживать такую нагрузку. В регионах отсутствовало понимание того, что обеспечение по Перечню-24 не будет работать аналогично Программе 7 ВЗН и что федеральные органы власти, возложив на субъекты данную обязанность, не будут и не имеют права принимать подзаконные нормативные акты, которые регулируют

деятельность внутри субъекта РФ по реализации данной программы. Таким образом, в 2012 г. в регионах не были предусмотрены средства для обеспечения ОЛП по Перечню-24, что привело к снижению доступности лекарственных препаратов для населения и возникновению последующих судебных разбирательств со стороны пациентов. Реализация программы обеспечения пациентов с РЗ напрямую стала зависеть от финансового благополучия региона, а право на лекарственное обеспечение граждан стало зависеть от того, где гражданин проживает. В настоящий момент ситуация кардинально не изменилась, что приводит к дополнительным сложностям при реализации программ по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан.

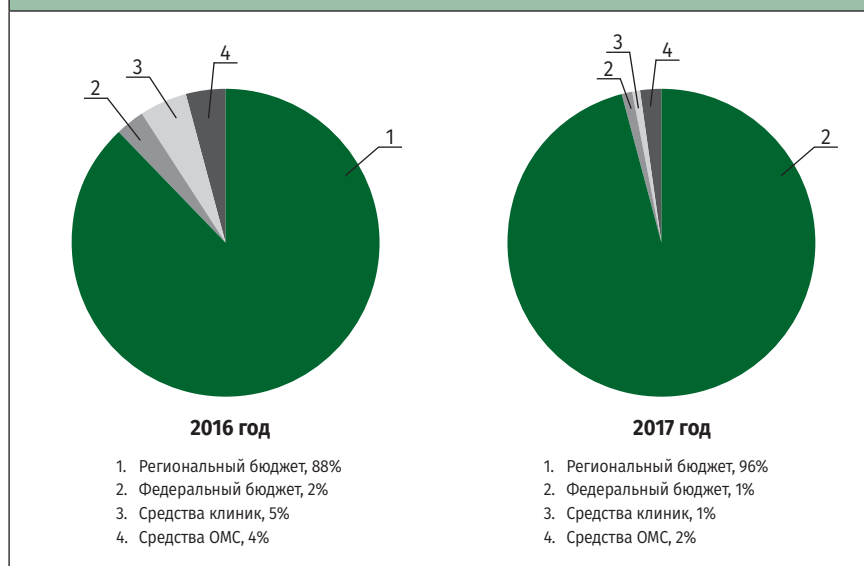
Во исполнение возложенных на субъекты РФ полномочий основным источником финансирования Перечня-24 стали бюджеты регионов (рис. 2), где:

- под «средствами лечебных учреждений (или учреждений здравоохранения)» подразумеваются средства регионального бюджета, поступившие в клиники региона для покрытия лекарственного обеспечения «редких» пациентов;

- под средствами федерального бюджета понимаются средства от экономии в рамках программы «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами отдельных категорий граждан» (программа ОНЛП) или средства из дотаций на выравнивание бюджетной обеспеченности регионов.

Начиная с 2013 г. стало возможно объективно оценить совокупные расходы бюджетов на финансирование закупок лекарственных препаратов и специализированных продуктов лечебного питания для пациентов с РЗ, объем которых составил 5,3 млрд руб. на 9 278 человек, внесенных в Федеральный регистр (рис. 3). К 2018 г. соответствующие расходы выросли до 19,4 млрд руб. Стабильным сохранялся дефицит финансирования от общей

РИСУНОК 2 Источники финансирования и доли закупок лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний из Перечня-24 в 2016–2017 гг.

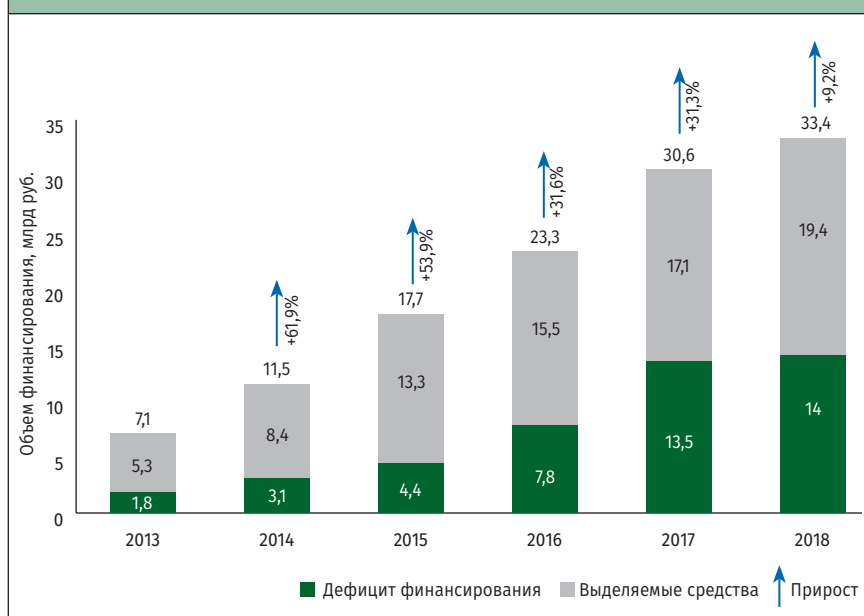


потребности на лекарственное обеспечение пациентов из Перечня-24 в диапазоне 25–35%, а по результатам 2017 г. он достиг рекордных для программы 46% [17].

В этой связи было принято решение о федерализации закупок для 5 нозологий, что лишь частично позволяет снизить нагрузку на региональные бюджеты и повысить доступность лекарственных средств

для некоторых РЗ (гемолитико-уремический синдром, юношеский артрит с системным началом, мукополисахаридоз I, II и VI типов) [22]. Решение об изменении порядка финансирования позволило передать затраты с региональных бюджетов на федеральный уровень лишь для 12% пациентов Регистра. В соответствии со Стратегией лекарственного обеспечения населения

РИСУНОК 3 Объемы финансирования лекарственного обеспечения граждан, страдающих редкими заболеваниями из Перечня-24 в 2013–2018 гг., млрд руб.



Российской Федерации на период до 2025 года, принятое решение недостаточным образом влияет на достижение цели по повышению доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов для медицинского применения и удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации [23].

Рост расходов за период 2013–2018 гг. составил 226%, при этом в три раза превышая рост числа пациентов в Федеральном регистре, что прежде всего связано с наличием соответствующей патогенетической терапии. Помимо роста расходов на высокочрезвычайные нозологии, увеличение финансового бремени лекарственного обеспечения больных РЗ является следствием естественного прироста числа пациентов в региональном сегменте Федерального регистра и повышения уровня обеспеченности лекарственными препаратами пациентов, уже внесенных в него.

Как показывает анализ, практически все лекарственные препараты, применяемые для лечения РЗ, являются оригинальными препаратами, не имеют дженериков и не производятся на территории России. Исключение составляет МНН бозентан (дата регистрации 21.03.2017) и МНН эзулизумаб (дата регистрации 11.03.2019) [24]. Производство бозентана локализовано до стадии готовой лекарственной формы, однако в своей технологии использует фармацевтическую субстанцию иностранного происхождения (бозентана моногидрат, ФС 001488–240816, производитель Cadila Pharmaceuticals Limited, Индия). В соответствии с базой данных «Курсор» в 2018 г. бозентан закупался различными субъектами Российской Федерации на сумму 6,97 млн руб. (6,76% от общего рынка МНН бозентан в денежном выражении) в количестве 907 упаковок (4,66% от общего

рынка МНН бозентан в натуральном выражении). Общий рынок РФ в рамках рассматриваемого МНН составляет 102,85 млн руб. и 19 471 упаковку.

В соответствии с Государственным реестром предельных отпускных цен, зарегистрированная цена на идентичную дозировку и фасовку отечественного дженерика на 20% ниже цены оригинатора и составляет 93 600,00 руб. (без НДС) в сравнении с оригинальным препаратом (117 000,00 руб. без НДС).

Несмотря на снижение цены препарата, использование иностранной субстанции ставит отечественного производителя в зависимость от импортной субстанции и цены готовой лекарственной формы для плательщика, что соответствующим образом сказывается на лекарственном обеспечении пациентов. Актуальной задачей для развития российской фармацевтической промышленности является освоение технологий и повышение локальных компетенций в химическом и биологическом синтезе фармацевтических субстанций, используемых для производства ОЛП.

Реальные инновации будут иметь место в случае совместных усилий со стороны образования, науки, разработки и производства фармацевтической продукции, ориентируясь на развитие технологических компетенций и прорывных технологий, способных обеспечивать стабильность в удовлетворении потребностей системы здравоохранения Российской Федерации.

Развитие локального производства и, как следствие, повышение доступности лекарственных препаратов для лечения РЗ способно обеспечить адекватную медицинскую помощь, за счет которой снижается развитие необратимых инвалидирующих и жизнеугрожающих осложнений, повышается качество жизни пациентов, что в ряде случаев способно обеспечить улучшение показателей долгосрочной выживаемости (вплоть до сопоставимой со здоровой популяцией соответствующего пола и возраста).

Как уже отмечалось, обеспечение высокочрезвычайных нозологий и РЗ вынужденно требует все более существенных затрат со стороны федерального и региональных бюджетов, что при сохранении прежнего порядка формирования бюджетов на лекарственное обеспечение сохраняет перераспределение средств от прочих групп пациентов, прежде всего в сегментах социально значимых заболеваний. Увеличение этого разрыва диктует необходимость скорейшего изменения порядка формирования бюджетов и порядка самого лекарственного обеспечения РЗ. Баланс расходов и дефицита значительно варьируется от субъекта к субъекту, что негативно сказывается на льготном лекарственном обеспечении не только пациентов с РЗ, но и других декретированных групп, преимущественно пациентов, страдающих социально значимыми заболеваниями. Обеспечение пациентов с РЗ не должно одновременно приводить к перераспределению финансовых средств от остальных групп заболеваний льготных категорий граждан как в амбулаторном, так и в госпитальном сегменте.

Долгосрочной перспективой, в соответствии со Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и планом ее реализации, для пациентов с РЗ является выравнивание доступности лекарственных препаратов и специализированных продуктов лечебного питания, в т. ч. инновационных препаратов, вне зависимости от региона проживания. В странах с высоким уровнем развития систем здравоохранения вопросы обеспечения пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, включены в государственные приоритеты, сформировано отдельное законодательство по разработке и обращению ОЛП, разработаны

механизмы обеспечения доступной лекарственной помощью пациентов. С учетом возрастающих темпов появления препаратов для терапии РЗ решения с целью удовлетворения потребностей национальной системы здравоохранения должны иметь комплексный характер, в противном случае нагрузка на бюджеты системы здравоохранения будет нарастать экспоненциально. Комплексный подход должен обеспечиваться за счет:

- всестороннего анализа существующих в мировой практике методов лечения РЗ по всем нозологическим группам и формам с целью оценки не только текущей, но и перспективной оценки нагрузки на бюджет здравоохранения РФ;
- совершенствования механизмов допуска на рынок новых лекарственных средств (регистрации) с параллельным решением вопроса о ценообразовании и порядке обеспечения конкретной группы пациентов;
- применения альтернативных способов обеспечения пациентов с РЗ в рамках контрактной системы, в частности механизмов разделения затрат (cost-sharing), разделения рисков (risk-sharing), оценки технологий здравоохранения (ОТЗ), с учетом специфики препаратов для терапии РЗ;
- создания специальных механизмов взаимодействия государства с держателями патентов на препараты для лечения РЗ в рамках совершенствования государственной политики по охране и защите прав на интеллектуальную собственность, включая развитие механизмов принудительного лицензирования, в случае невозможности согласия за счет других механизмов.

Рост количества и стоимости современных схем терапии очень убедительно подтверждает тенденцию перенасыщения эксклюзивной и дорогостоящей лекарственной терапией. Одновременно анализ федеральных тендеров на поставку препаратов для лечения пяти РЗ по итогам 2018 г., закупка которых ранее осуществлялась субъектами

РФ [25], свидетельствует о необходимости развития локальных производственных мощностей в сегменте ОЛП.

Отдельные преференции для приоритетных областей разработки фармацевтической продукции, в частности ускоренные сроки регистрации для орфанных или следующих в классе лекарственных препаратов, могут создавать достаточные стимулы для сокращения сроков регистрации, связанных с этим издержек, способствовать скорейшему доступу к терапии для пациентов.

В настоящее время в России проводятся клинические исследования инновационных препаратов, в т. ч. для лечения РЗ, которые еще не зарегистрированы нигде в мире. Предоставление для инновационных препаратов режима условной регистрации может позволить заблаговременное согласование с производителями условий допуска на рынок и включения в государственные программы с последующим внедрением в медицинскую практику, включая согласование цены. Более того, транспарентные процедуры такого обсуждения и согласования на этапе регистрации крайне необходимы, поскольку в противном случае позволяют компаниям устанавливать монопольно высокие цены в период действия патентной защиты.

Из этого следует, что необходимо дальнейшее совершенствование нормативно-правовой базы в сегменте ОЛП, включающей специальные механизмы стимулирования локальной фармацевтической промышленности:

- выделение в системе лекарственного обращения отдельного сегмента, включающего ОЛП, с учетом специфики их регистрации, ценообразования, допуска на рынок и интеграции в существующую систему обращения лекарственных средств;
- формирование на уровне профильной государственной программы по развитию фармацевтической промышленности Российской Федерации специальной подпрограммы

«Разработка технологий и запуск производства инновационных лекарственных средств для лечения редких (орфанных) заболеваний», направленной на развитие локальных компетенций в области промышленного биологического и химического синтеза, разработки инновационной фармацевтической продукции, допуска такой продукции на рынок на основании взаимных гарантий, компенсации части затрат, связанных с разработкой и производством такой продукции;

- разработка нормативной правовой базы и специального государственного регулирования в сфере обращения ОЛП и инновационных методов терапии;
- анализ и актуализация перечня лекарственных препаратов, применяемых для лечения РЗ;
- анализ современных видов прорывных терапий, существующих в мировой практике, с последующей оценкой экономической эффективности при локализации производства;
- разработка критериев оценки включения прорывной терапии в приоритетные списки и государственные формуляры;
- разработка методов, методологии, критериев поиска и подбора перспективных соединений, обладающих «орфанным статусом»;
- формирование перечней орфанных лекарственных препаратов/фармацевтических субстанций, не имеющих аналогов, производство которых необходимо освоить на территории РФ;
- разработка процедуры условной регистрации, дополняющей процедуру ускоренной регистрации и вывода на рынок лекарственных препаратов, предназначенных для фармакотерапии РЗ;
- совершенствование порядка ведения регистров пациентов с РЗ;
- внедрение персонализированных схем лечения и последующего размещения системой лекарственного обеспечения;
- разработка особых методов проведения клинических испытаний

ОЛП с учетом безопасности, эффективности, инфекционного контроля, надлежащего использования человеческих клеток и тканей человека;

- разработка рекомендаций в отношении клинических протоколов исследований ОЛП, в т. ч. протоколов для долгосрочного наблюдения за пациентом;
- разработка механизмов стимулирования проведения локальных клинических исследований в сегменте ОЛП;

- разработка особенностей и новых подходов системы фармаконадзора в отношении ОЛП;
- обеспечение подготовки специалистов для фармацевтической отрасли в сегменте ОЛП;
- разработка новых инструментов и мер государственной поддержки отечественных фармацевтических производителей ОЛП.

Таким образом, необходимо структурное изменение механизмов системы здравоохранения в рассматриваемом

сегменте, что потребует новых подходов обеспечения доступа к терапии для пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями в системе лекарственного обеспечения. Совершенствование нормативно-правовой базы в сегменте ОЛП позволит успешно реализовать мероприятия стратегических документов, достигнуть заявленных целевых показателей и необходимого уровня развития системы здравоохранения России.



ИСТОЧНИКИ

1. Pharmaceutical Products & Market. Statistics and facts on pharmaceutical market and products. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://www.statista.com/markets/412/topic/456/pharmaceutical-products-market/>.
2. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2014 Annual Novel New Drugs Summary (January 2015). [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf> (дата обращения: 01.03.2018 г.).
3. Melnikova I. Rare diseases and orphan drugs. Nature Reviews. 2012;11(4): 267–268.
4. Соколов А.А., Александрова О.Ю. Новая модель здравоохранения, связанная с редкими заболеваниями. Обзор законодательства в области редких болезней в Российской Федерации. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2016;(3-4):10–14.
5. COMP. Report to the commission in relation to article 10 of regulation 141/2000 on orphan medicinal products. Doc.Ref. EMEA/35218/2005. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.emea.eu.int>.
6. EURORDIS – The Voice of Rare Disease Patients in Europe. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://www.eurordis.org/ru/publication/concept-paper-improving-access-orphan-drugs-11th-ertc-workshop>.
7. Franco P. Orphan Drugs: the regulatory environment. Drug Discovery today. 2013;18(3):163–72.
8. Orphan Drug Act of 1983 «An Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes». [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM517741.pdf> (дата обращения: 01.03.2018 г.).
9. Medicines act (chapter 176, section 9) medicines (orphan drugs) (exemption) order о 12 г.н. №. S 470/1991 revised edition 2005 (31st March 2005) [4th November 1991] Singapore govt. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://sso.agc.gov.sg/SL-Rev/MA1975-OR12/Published/20050331?DocDate=20050331>.
10. The Ministry of Health and Welfare Japanese (MHW). [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.mhw.go.jp/index.html>.
11. Song P., Tang W., Kokudo N. Rare diseases and orphan drugs in Japan: developing multiple strategies of regulation and research. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2013;1(9):681–683.
12. Orphan Drug Policy Therapeutic Goods Act and Regulations. 1998. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consultation-orphan-drugs-program.pdf>.
13. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1). [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf.
14. Pollack A. Orphan Drug Law Spurs Debate. The New York Times. 1990. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https://www.researchgate.net/publication/280614135_ORPHAN_DRUGS_-_AN_UPSHOT_FOR_THE_REMEDY_OF_RARE_DISEASES.
15. Юрочкин Д.С. Современная характеристика орфанных заболеваний. Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург. 23–24 апреля 2018 г. СПб.: Изд-во СПбХФУ, 2018:850–853.
16. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Текст]: Федеральный закон РФ от 21 нояб. 2001 г. № 323-ФЗ.
17. 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 [Текст]: Постановление Правительства РФ от 26 апр. 2012 № 403.
18. Морозов Д.А., Жулев Ю.А., Красильникова Е.Ю. и др. Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям. М., 2019. 196 с.
19. База данных «Численность населения», Федеральная служба государственной статистики [Электронный доступ]. Режим доступа: URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный доступ]. Режим доступа: URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
21. О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей [Текст]: Постановление Правительства РФ от 26 дек. 2011 № 1155.
22. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам совершенствования лекарственного обеспечения [Текст]: Постановление Правительства РФ от 20 нояб. 2018 г. № 1390.
23. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации [Текст]: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 фев. 2013 г. № 66.
24. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный доступ]. Режим доступа: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
25. О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами 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, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации [Текст]: Постановление Правительства РФ от 26. нояб. 2018 г. № 1416.