

# Редкие и очень дорогие: о сложностях лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями

Екатерина Кумина, «Ремедиум»

Редкие (орфанные) заболевания сопровождают немногочисленных пациентов всю их жизнь и, как правило, сильно ее осложняют, приводя к инвалидизации. Спасение таких больных практически не влияет на медицинскую статистику государства в целом, на среднюю продолжительность жизни в стране, не включено ни в какие целевые показатели федеральных программ. Но пациентское, медицинское и фармацевтическое сообщества объединились для спасения больных с редкими и очень дорогостоящими заболеваниями и уже многого добились. Специфика орфанных заболеваний такова, что без мощной финансовой поддержки государства ни лечения, ни даже производства специальных препаратов не будет. Сколько же готово платить государство за продление жизни орфанным пациентам?

Рынок орфанных препаратов очень мал, поэтому разработка и выпуск таких, почти персонализированных лекарств не представляет для фармкомпаний интереса без поддержки со стороны системы здравоохранения. Из-за малочисленности когорты пациентов приходится использовать данные клинических исследований (КИ), уже проведенных в других странах.

На сегодняшний день человечеству известно о порядка 8000 редких (орфанных) заболеваний (РЗ), охватывающих 6–8% мирового населения.

Под «редким» в разных странах подразумевается разное количество больных. Так, в США это не более 1 человека на 1500, в Японии – 1 на 2500, в Европе понятие «низкий уровень в популяции» соответствует менее чем 1 на 2000 человек, в России это не более 1 случая на 10000 человек.

В законодательстве США понятие «орфанные болезни» (редкие болезни, англ. orphan disease) появилось в 1983 г., в Японии – в 1993-м.

В России понятие орфанных заболеваний законодательно было закреплено в 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» в 2011 г.<sup>1</sup> Этот статус позволил признавать на территории РФ результаты зарубежных КИ. По сокращенной программе проводятся и другие экспертизы качества импортных орфанных препаратов. С этих

пор можно сказать, что государство ведет системную работу с людьми, страдающими орфанными болезнями. По данным российского Минздрава, количество пациентов, включенных в Федеральный регистр больных жизнеугрожающими и хронически прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, в 2018 г. составило 17015 человек. Примерно половина из них – дети. Учитывая сложности диагностики редких болезней, можно предположить, что какая-то часть больных просто не доживает до постановки диагноза и не попадает в статистику. До недавнего времени лекарственное обеспечение пациентов с большей частью орфанных заболеваний из т.н. Перечня-24 (содержится в ПП РФ от 26 апреля 2012 г. № 403) лежало на плечах регионов, бюджеты которых систематически не справлялись с этой нагрузкой. Тогда полномочия по закупке наиболее дорогостоящих препаратов решили передать на федеральный уровень. Появление федеральной программы «7 высокозатратных нозологий» (регулируется постановлениями правительства № 1155 от 26 декабря 2011 г. и № 404 от 26 апреля 2012 г.) облегчило участь многих пациентов, вынужденных «воевать» со своими региональными властями в судах за право на лечение. В 2019 г. Перечень-24 сократился до 17 групп РЗ, тогда как программа «7ВЗН» за последние два года расширилась вдвое – с 7 до 14 нозологий. Количество орфанных препаратов в ней за последние 5 лет

выросло с 18 до 39. Для реализации программы ВЗН в 2020 г. бюджетом предусмотрено более 61 млрд руб.

В то же время существует более широкий список редких заболеваний, опубликованный на сайте Минздрава РФ, состоящий из 226 пунктов, но по ним государство не гарантирует лечения – этим, как правило, занимаются благотворительные фонды и сами пациенты, по жизненным показаниям закон позволяет получить помощь из средств регионального бюджета. На практике это возможно, как правило, через суд.

Единой мировой практики по обеспечению доступности ЛП для орфанных пациентов не существует, полагает директор по странам СНГ Johnson & Johnson **Владимир Аверин**.

«В каждой стране судьба конкретного пациента совершенно индивидуальна. Пациент с РЗ в Белоруссии, где есть свои государственные программы, как и пациент с тем же заболеванием в РФ, по большому счету находится один на один с административной машиной и ему придется разбираться с этим всем в одиночку, – заявил он с трибуны Фармацевтического форума стран ЕАЭС и СНГ в конце февраля 2020 г. – Все эти вопросы и проблемы сегодня не урегулированы даже на страновом уровне, что дает огромное поле для маневра конкретным чиновникам в конкретной ситуации. Поэтому каждый пациент вынужден выбивать себе свои права самостоятельно, и его успех во многом зависит

<sup>1</sup> Из материалов на официальном сайте Росздравнадзора.

не столько от законодательной базы, сколько от его настойчивости и способности в этом разобраться».

Формализация процесса госзакупок позволяет бороться с коррупцией, но в результате полностью исключаются возможности долгосрочного взаимовыгодного сотрудничества фармпроизводителя и госзаказчика. Ведь зачастую производитель орфанного препарата существует в единственном числе и состязаться на тендере ему просто не с кем, заметил спикер.

Это, в свою очередь, является фактором высокой цены на лекарства от РЗ. «Монополии опасны, т.к. монополист в любой момент может хлопнуть дверью, – заметил генеральный директор АО «Генериум» **Дмитрий Кудлай**, выступая на II Всероссийском орфанном форуме 28 февраля. – Чем меньше игроков – тем выше цены».

По его словам, во всех странах существует проблема лекарственного обеспечения «редких» пациентов, которую даже западные экономики решают с помощью биосимиляров. Эксперты фармрынка отмечают, что в последние десятилетия увеличивается число разработок из категории персонализированной терапии редких заболеваний: ежегодно в мире регистрируется 30–35 новых препаратов. На российском рынке практически все орфанные ЛС являются оригинальными импортными препаратами, за исключением бозентана (зарегистрирован в 2017 г., локализован до стадии ГЛФ) и экулизумаба (зарегистрирован в 2019 г.) Однако бозентан выпускают на основе индийской фармсубстанции. С одной стороны, его цена на 20% ниже оригинального препарата, но с другой – сохраняется зависимость от импорта субстанции. В рамках орфанного форума прошло открытое заседание экспертного совета Комитета Государственной думы по охране здоровья, посвященное лекарственному обеспечению пациентов.

Выступая на нем, заведующая лабораторией наследственных болезней

обмена веществ и селективного скрининга, председатель экспертного совета Всероссийского общества орфанных заболеваний (ВООЗ) **Екатерина Захарова** высказала мнение, что в ближайшем будущем произойдет огромный прорыв в подходах к лечению наследственных и орфанных ненаследственных заболеваний. Наиболее перспективными направлениями, по которым сегодня происходит развитие орфанной фармакотерапии, является создание малых молекул, белков (в т.ч. моноклональных антител), клеточная терапия, ДНК и РНК-терапия, геноредактирование. По ее словам, в мире проводится порядка 300 КИ в этих направлениях.

Уже используются технологии, позволяющие производить ферменты для заместительной терапии многих заболеваний на основе растительных клеток, что существенно удешевляет получение лекарственных субстанций.

Переживает ренессанс генная терапия, разрабатывается огромное число генотерапевтических препаратов, особенно для онкологии. В 2017 г. впервые было проведено редактирование гена печени у больного с синдромом Хантера, в результате чего его печень начала вырабатывать нужный фермент, и пациент перестал нуждаться в фермент-заместительной терапии.

Есть и совсем уникальные разработки в этой области, направленные на исправление конкретных мутаций, такие препараты, полагает спикер, принципиально будут менять течение болезней.

«Но эти препараты, безусловно, дорогостоящие, и к этой революции необходимо готовиться, – отметила Е. Захарова. – Нужно понимать источники финансирования, готовить законодательные основы, обучать медперсонал, ведь некоторые препараты требуют особых технологий введения. Эти технологии известны, но иногда в регионах у врачей нет соответствующего опыта – вот такой причины точно не должно быть! Необходимо защитить врача,

в том смысле, чтобы его назначение не зависело от стоимости лечения. В регионах назначение препаратов, не входящих в программу ВЗН, часто становится невозможным».

Улучшение доступности дорогостоящего лечения для пациентов с редкими заболеваниями во многом заслуга пациентских организаций.

«Всероссийское общество больных гемофилией недавно отметило свое 30-летие. Когда мы начинали, ни один человек, включая врачей, не верил, что больных гемофилией когда-нибудь начнут обеспечивать лекарствами, – отметил сопредседатель Всероссийского союза пациентов **Юрий Жулев**. – Мы становились инвалидами и умирали. Сейчас больные гемофилией от Калининграда до Сахалина обеспечены всем необходимым – и импортными препаратами, и отечественными, и все на высоком европейском уровне».

Пациентское сообщество стало основным двигателем перевода закупок орфанных препаратов с регионального на федеральный уровень. Юрий Жулев назвал еще несколько заболеваний, которые по рекомендации экспертов могут пополнить перечень высокозатратных нозологий.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – одно из самых многочисленных заболеваний в когорте орфанных, насчитывает 4417 пациентов. 44% из них являются инвалидами. На их лечение ежегодно требуется 5,5 млрд руб. Обеспеченность лечением в регионах не доходит и до 30%.

Пациентов с болезнью Фабри значительно меньше – всего 107 человек, но их годовое лечение обходится в 245,2 млрд руб. Инвалидизация этих пациентов составляет 61%. Обеспечены лечением в регионах только 68% таких больных.

Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) в России болеют 412 человек, 68% из них являются инвалидами. На их лечение ежегодно требуется 9,7 млрд руб., имеющиеся средства региональных бюджетов

способны обеспечить чуть больше половины (53%).

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) диагностирована у 918 человек с 76%-ной инвалидизацией. Для их лечения необходимо 3,14 млрд руб. в год. Доступность терапии составляет 82%.

Фенилкетонурией в России страдают 616 человек, 61% которых инвалиды, их лечение требует 2,05 млрд руб. ежегодно, обеспечены лечением лишь 8%.

Всего 41 человек в России страдает болезнью Помпе с полной инвалидизацией. На лечение для них требуется 1,065 млрд руб. в год, но препарат, необходимый для терапии, пока не включен в перечень ЖНВЛП.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) представлен 39 пациентами с 64%-ной инвалидизацией, потребность составляет 872 тыс. руб. в год. Самое редкое заболевание из предложенных к расширению списка «14ВЗН» – мукополисахаридоз IVa-типа: известно о 35 больных с полной инвалидизацией, затраты на их лечение составляют 1,4 млрд руб. Три типа этого заболевания уже включены в программу «ВЗН».

Отдельно стоит остановиться на спинальной мышечной атрофии (СМА) – это одно из многочисленных среди редких заболеваний с самой высокой, 100%-ной инвалидизацией и высокой летальностью без лечения. Несмотря на это, СМА не включена ни в какие программы госгарантий («14 ВЗН», «Перечень-24»). Широкую известность этот диагноз приобрел благодаря крупному скандалу, в результате которого решение вопроса лекарственного обеспечения этих больных власти пытаются теперь решать в ручном режиме.

Всероссийскому союзу пациентов известно о 881 пациенте с СМА в России, 712 из них – дети. Ведением регистра этих больных занимается Благотворительный фонд помощи больным с СМА.

Все пациенты с этим диагнозом – инвалиды, финансовая потребность по обеспечению всех включенных

в регистр больных лечением составляет 41,8 млрд руб. в год для первого года терапии и около 21 млрд руб. – на второй и последующие годы.

В России зарегистрирован пока единственный препарат от СМА – Спинраз (нусинерсен) компании Biogen (партнер в России – Janssen), в феврале 2019 г. он получил статус орфанного.

«Государство должно найти средства для лекарственного обеспечения больных СМА, – считает директор департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медизделий Минздрава РФ **Елена Максимкина**. – Сейчас у нас самая критичная ситуация сложилась с теми 42 пациентами с СМА, которые уже находятся на терапии раннего доступа и должны получать ее пожизненно. Чтобы обеспечить их в этом году, нам удалось договориться с компанией «Джонсон & Джонсон» о снижении цены. Это более 280 млн руб. за те 44 флакона, которые требуются этим пациентам». Еще минимум 400 пациентов с менее тяжелыми проявлениями СМА также ждут лечения, на это требуются миллиарды рублей, источники которых необходимо искать.

Терапия СМА должна предоставляться в рамках программы высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), считает чиновник. Дело в том, что даже хранение препарата от этого заболевания представляет определенную техническую сложность, не говоря уже о его введении пациенту. Программа ВЗН предусматривает возможность получения лекарства на амбулаторном этапе. Температурный режим хранения Спинразы ограничен в пределах +2–8 °С: в этой ситуации врачи не могут быть уверены в его сохранности и пригодности к использованию, если он находился дома у пациента.

Кроме Спинразы, в мире есть еще два препарата от СМА: Risdisplam от Roche и Zolgensma от Novartis, вопрос регистрации которых в России прорабатывается в настоящее время.

3 апреля директор фонда «Семьи с СМА» **Ольга Германенко** сообщила о том, что благодаря пожертвованиям в России первые два ребенка с СМА получили генную терапию препаратом Золгенсма. Еще один маленький пациент ожидает лечения.

«Все три ребенка получают лечение не за счет государства, но тем не менее это огромный шаг вперед – теперь в России есть центры, которые имеют опыт работы с препаратом и опыт его введения и сейчас будут наблюдать за малышами», – отметила общественница.

Минздрав поддерживает политику дальнейшей федерализации финансирования лечения орфанных заболеваний, об этом неоднократно заявляла представитель ведомства Елена Максимкина.

«Мы не получили экономии в результате централизации, но мы смогли обеспечить всех пациентов, у нас теперь нет судебных разбирательств с ними, – отметила она. – Кроме того, централизация дает возможность перераспределения препаратов. Ведь когда пациент умирает, то нельзя передать препарат в другой регион, если он закуплен на деньги субъекта РФ».

Регистрация лекарств на рынке – это гарантия их качества и безопасности, именно поэтому использование незарегистрированных препаратов нежелательно. Но, ссылаясь на регуляторные риски, не все производители стремятся регистрировать в РФ свои препараты. «Мы готовы принимать любые меры по принуждению компаний регистрировать препараты в РФ, – заверила Максимкина. – Вот сейчас еще два препарата для СМА с программами раннего доступа подаются на регистрацию. Нам ничто не мешает внести соответствующие изменения в законодательство о регистрации цены на орфанный препарат независимо от его включения в ЖВЛП. В связи с тем, что закон позволяет принимать при регистрации орфанных препаратов результаты КИ, проведенных за рубежом, есть



возможность закрепить норму, которая позволяла бы сразу регистрировать цену, чтобы система здравоохранения представляла те затраты, которые ей предстоит нести».

Одним из элементов фармако-экономического исследования является порог готовности платить (ППП), помогающий понять, какие средства государство готово направить на оплату лечения пациентов. Этот порог несложно рассчитать, если оценить пользу от лечения для пациента и тот экономический эффект, который он принесет для общества, если будет здоров и трудоспособен. Так компании могут понять, стоит ли инвестировать в тот или иной препарат.

Расчет приращения эффективности затрат дает понять, сколько стоит единица добавленного клинического эффекта от предложенного препарата.

«В России нет официально установленного для государства порога готовности платить за новую медицинскую технологию, – отметил начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ **Георгий Хачатрян**. – Не решен вопрос о том, должен ли этот порог быть различным для разных заболеваний или усредненным для всех. 20–22 млн руб. за один год качественной жизни пациента – это тот ППП для орфанных заболеваний, который может быть использован при принятии решения регулятором и который мы готовы предложить на общественную дискуссию».

Включение новых препаратов в систему госгарантий – это всегда вопрос приоритизации, чтобы дополнительная нагрузка на бюджет не оказалась в ущерб другим пациентам.

С 2022 г. организация и оказание медицинской помощи должны будут основываться на клинических рекомендациях (КР), в которых хотелось бы видеть самые современные

и эффективные подходы к лечению, подкрепленные государственными гарантиями.

Разработка КР – это акт доброй воли профессионального медицинского сообщества, медицинских НКО. Минздрав в этом не участвует и на содержание их не влияет, но выдвигает требования к ним, пояснила начальник отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ **Ольга Сухоруких**. Разработанные КР утверждаются научно-практическим советом Минздрава.

В настоящее время КР являются основой для экспертизы качества оказания медпомощи в рамках ОМС, но поскольку любые стандарты рассчитаны на усредненного пациента, то в лечении конкретного пациента врачу иногда приходится отклоняться от них. «Все, что не входит в стандарт медицинской помощи и не предусмотрено КР, может быть назначено пациенту по решению врачебной комиссии», – пояснил спикер.

В этой связи часто встает такой вопрос, как применение лекарств не по инструкции (офлейбл). Учитывая не слишком большой выбор аналогов и лекарственных форм в когорте орфанных препаратов, эта проблема часто волнует пациентов. Эксперт считает, что такое применение орфанных препаратов может быть отражено в КР, но со ссылкой на какое-либо исследование или инструкцию FDA/EMA.

Как известно, предупредить заболевание легче, чем вылечить, в том числе и в плане затрат. Непросто, но все же входит в повседневную клиническую практику пренатальный и неонатальный скрининги. Сегодня медико-генетические консультации проводятся уже в 83 регионах РФ. Но генетика развивается быстрее нормативов здравоохранения. По словам главного внештатного специалиста МЗ РФ по медицинской генетике **Сергея Куцева**, каждый год число выявляемых

наследственных заболеваний увеличивается на 600–700 наименований. И если в США массовый неонатальный скрининг проводится на выявление 50 врожденных заболеваний, то в России – только на 5 и не во всех регионах.

«Мы могли бы скринировать 40 заболеваний методом tandem-ной масс-спектрометрии у всех новорожденных, при этом анализ одного заболевания будет стоить 50 руб., – заметил доктор. – Благодаря этому порядка 1000 детей ежегодно могли бы вовремя начать максимально эффективное лечение и сохранить свое здоровье, избежать инвалидности или смерти».

По словам С. Куцева, укомплектованность врачами-генетиками в России составляет чуть более половины при нормативе 3 специалиста на 1 млн населения.

Участники фармрынка предлагают сформировать подпрограмму по разработке и организации производства орфанных ЛС в рамках профильной государственной программы по развитию фармацевтической промышленности («Фарма-2030»). Но предстоит не только найти деньги на создание собственных производств, но и завоевать доверие пациентов к отечественным разработкам – дженерикам и биосимилярам. Юрий Жулев считает, что этому будут способствовать открытые публикации результатов КИ таких препаратов.

«Не последнюю роль здесь играет конструктивный диалог пациентского сообщества с компаниями, – отметил общественник. – По инициативе Всероссийского общества гемофилии проводятся пострегистрационные КИ для российских препаратов. На мероприятиях пациентских организаций врачи делают доклады о ходе КИ и их результатах. Вхождение на рынок дженериков и биосимиляров – это факт, от которого не отмахнуться. Не все может отрегулировать Минздрав. Уйти или остаться на рынке – зависит от самого бизнеса».