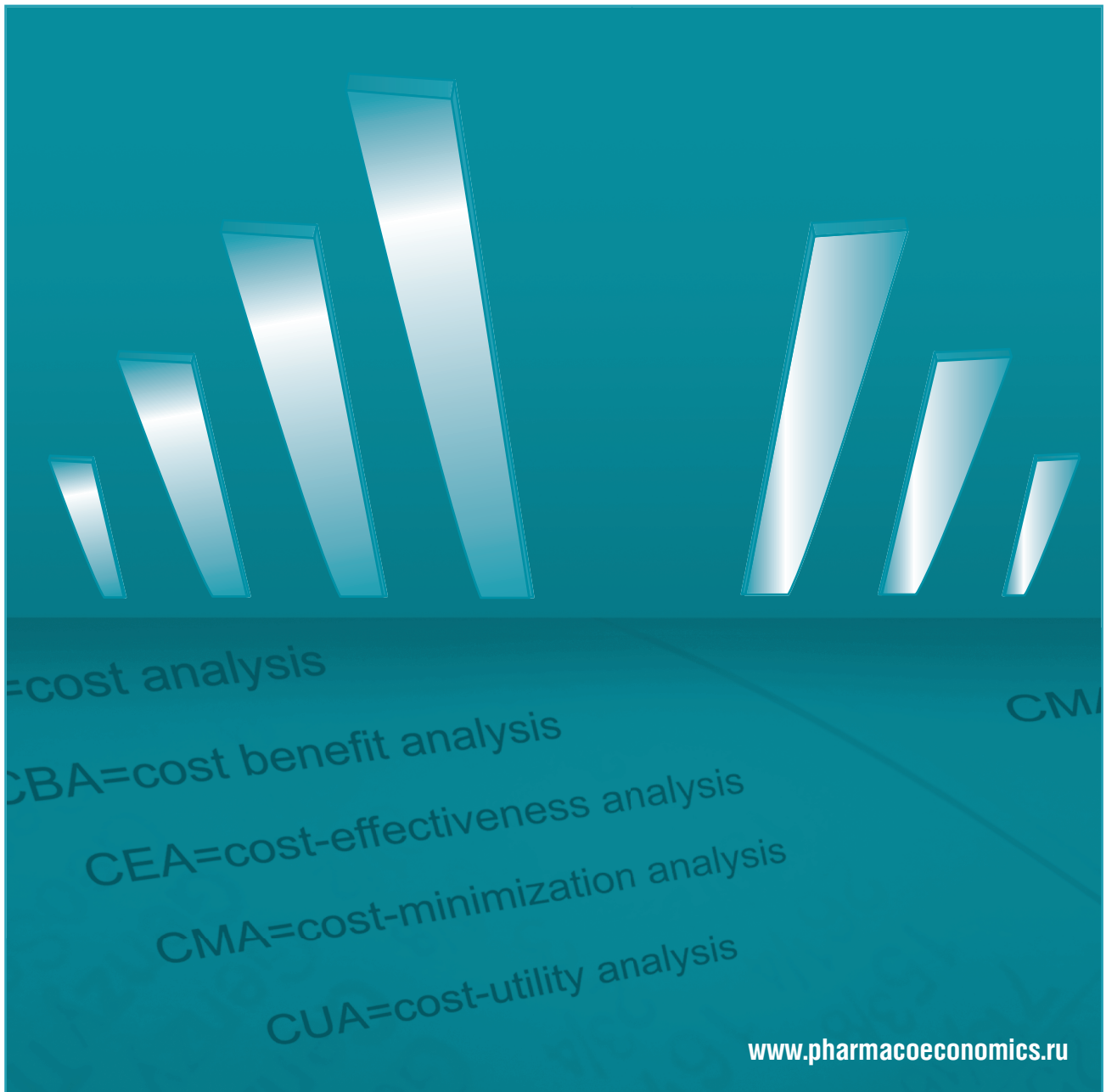


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 4

№4

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.116>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Экономическая оценка централизации закупок генной терапии для лечения орфанных заболеваний на примере наследственных дистрофий сетчатки

Авксентьев Н.А.^{1,2}, Макарова Ю.В.¹, Кадышев В.В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Россия)

² Институт прикладных экономических исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1, Москва 119571, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (ул. Москворечье, д. 1, Москва 115522, Россия)

Для контактов: Авксентьев Николай Александрович, e-mail: avksentev@ranepa.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Новые варианты генной терапии дают возможность патогенетического лечения все большего числа заболеваний, прежде считавшихся неизлечимыми. Однако стоимость такой терапии, в особенности для орфанных заболеваний, во многих случаях в разы превосходит расходы на иные классы лекарственных препаратов, в связи с чем открытым является вопрос оптимального канала финансирования данного лечения.

Цель: анализ экономических последствий централизации закупок генной терапии на примере препарата, предназначенного для лечения наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, на горизонте 2021–2030 гг.

Материал и методы. Для лечения изолированного пигментного ретинита и врожденного амавроза Лебера, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, доступен инновационный генный препарат – воретиген непарводек. С использованием метода демографического прогноза, а также литературных данных и экспертных оценок мы оценили численность больных (детская и взрослая популяции), которые смогут претендовать на данный препарат в России на горизонте исследования. Оценка расходов бюджетной системы Российской Федерации проводилась для двух сценариев: инерционного (предполагающего высокую стоимость терапии и ее финансирование за счет средств региональных бюджетов) и интенсивного (предполагающего более низкую стоимость терапии и ее финансирование за счет средств федерального бюджета).

Результаты. При централизованных закупках за счет средств федерального бюджета терапия 100 детей и 56 взрослых за период 2021–2030 гг. с использованием препарата воретиген непарводек позволяет сэкономить 20,7%, или 1,8 млрд руб. бюджетных расходов с учетом налога на добавленную стоимость (1,13 млрд руб. для детей до 18 лет и 0,67 млрд руб. для взрослых) по сравнению с закупками данного лекарственного средства за счет средств региональных бюджетов.

Заключение. Централизация закупок дорогостоящих лекарственных препаратов, предназначенных для генной терапии орфанных заболеваний, может привести к снижению расходов бюджетной системы Российской Федерации по сравнению с обеспечением децентрализованного доступа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Наследственные дистрофии сетчатки, врожденный амавроз Лебера, изолированный пигментный ретинит, генная терапия, бюджет, фармакоэкономика, ген *RPE65*.

Статья поступила: 29.10.2021 г.; в доработанном виде: 24.11.2021 г.; принята к печати: 22.12.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания РАНХиГС.

Вклад авторов

Авксентьев Н.А. – разработка дизайна исследования, отбор данных для анализа;
Макарова Ю.В. – анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Кадышев В.В. – обзор публикаций по теме статьи

Для цитирования

Авксентьев Н.А., Макарова Ю.В., Кадышев В.В. Экономическая оценка централизации закупок генной терапии для лечения орфанных заболеваний на примере наследственных дистрофий сетчатки. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (4): 451–461. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.116>.

Economic outcomes of centralized procurements of gene therapy for patients with orphan diseases: inherited retinal dystrophy

Avxentyev N.A.^{1,2}, Makarova Yu.V.¹, Kadyshv V.V.³

¹ *Financial Research Institute (3 bld. 2, Nastasyinskiy Aly, Moscow 127006, Russia)*

² *Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (82 bld. 1, Vernadskiy Ave., Moscow 119571, Russia)*

³ *Bochkov Research Centre for Medical Genetics (1 Moskvorechye Str., Moscow 115522, Russia)*

Corresponding author: Nikolay A. Avxentyev, e-mail: avksentev@ranepa.ru

SUMMARY

Background. New pathogenetic treatment options, such as gene therapy, are now used to treat previously incurable diseases. However, price of such treatment is high, especially in the case of orphan diseases, where costs may many-fold exceed the prices for other types of medication. This raises a question of optimal way of financing gene therapy in Russia.

Objective: to evaluate economic consequences of centralizing procurement of gene therapy in 2021–2030 in the case of the drug indicated for treatment of biallelic *RPE65* mutation-associated retinal dystrophy.

Material and methods. Voretigene neparvovec is a new gene therapy that is used to treat *RPE65* mutation-associated Leber congenital amaurosis and isolated retinitis pigmentosa. We estimated the number of patients (children and adults) that could be treated with voretigene neparvovec in 2021–2030 in Russia using demographic forecasting method, literature and expert data. Budget costs of treatment were estimated for two scenarios: status-quo, where gene therapy is purchased by regions for higher price, and centralized scenario with federal procurements and lower price for the drug.

Results. Up to 100 children and 56 adults could be treated with voretigene neparvovec in 2021–2030 in Russia. Centralizing procurements at the expense of federal budget may save up to 20.7% or 1.8 billion rub. (1.13 billion rub. for children and 0.67 billion rub. for adults), compared to regional procurements.

Conclusion. Centralizing procurements of expensive drugs intended for gene therapy of orphan diseases may save budget costs of the Russian Federation, compared to status-quo decentralized purchases.

KEYWORDS

Inherited retinal dystrophy, Leber congenital amaurosis, retinitis pigmentosa, gene therapy, budget, pharmacoconomics, *RPE65* gene.

Received: 29.10.2021; **in the revised form:** 24.11.2021; **accepted:** 22.12.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The article was prepared on the basis of the RANEPА state assignment research program.

Author's contribution

Avxentyev N.A. – development of research design, selection of data for analysis;

Makarova Yu.V. – analysis of the received data, writing the text;

Kadyshv V.V. – review of publications on the subject of the article.

For citation

Avxentyev N.A., Makarova Yu.V., Kadyshv V.V. Economic outcomes of centralized procurements of gene therapy for patients with orphan diseases: inherited retinal dystrophy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (4): 451–461 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.116>.

ВВЕДЕНИЕ /INTRODUCTION

В последние годы стало появляться все больше вариантов генной терапии заболеваний, прежде считавшихся неизлечимыми. Например, препарат аутологических CD34+ клеток, *ex vivo* трансдуцированных ретровирусным вектором, кодирующим аде-

нозиндезаминазу, – Стримвелис® (Strimvelis®, GlaxoSmithKline, Великобритания) для лечения пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, обусловленной дефицитом аденозиндезаминазы; препарат тисагенлеклейсел – Кимрайя® (Kimriyah®, Novartis, Швейцария), показанный пациентам старше 25 лет с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных пред-

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ В последние годы на рынке все чаще стали появляться варианты генной терапии заболеваний, прежде считавшихся неизлечимыми
- ▶ В силу высокой стоимости такой терапии остается открытым вопрос оптимального механизма государственного финансирования закупок подобных препаратов

Что нового дает статья?

- ▶ По сравнению с децентрализованным доступом централизация закупок дорогостоящих лекарственных препаратов, предназначенных для генной терапии орфанных заболеваний, может привести к снижению расходов бюджетной системы Российской Федерации
- ▶ Разработаны критерии оценки целесообразности финансирования закупок генных препаратов для лечения орфанных заболеваний

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Увеличение доступности дорогостоящих геннотерапевтических препаратов существенно повышает эффективность и качество лечения пациентов с орфанными заболеваниями
- ▶ Разработка критериев оценки целесообразности финансирования повышает прозрачность механизма включения геннотерапевтических препаратов в государственные программы

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ During the past years, new variants of gene therapy began to appear in the market for the treatment of diseases that were previously considered incurable
- ▶ Due to the extremely high price of such therapy the optimal mechanism of budgetary financing is still to be decided

What are the new findings?

- ▶ Compared to decentralized financing centralized purchases of expensive gene therapy indicated for rare diseases can lead to reduction of expenditures of the budget system of the Russian Federation

- ▶ The criteria for decision-making process on expediency of financing purchases of gene therapy indicated for rare diseases were designed

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Increasing the availability of expensive gene therapy significantly improves the quality and efficacy of treatment for patients with rare diseases
- ▶ Formulation of the criteria for decision-making process of financing increases the transparency of the mechanism of including gene therapy in government programs

шественников с повторными рецидивами или рефрактерной формой, а также взрослым пациентам с рефрактерной формой диффузной В-крупноклеточной лимфомы, получавшим две или более линий терапии; препарат аксикабтаген силoleyсел – Ескарта® (Yescarta®, Fosun Kite Biotechnology, Китай, США), предназначенный для лечения пациентов с рефрактерной формой диффузной В-крупноклеточной лимфомы, включая первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому и фолликулярную лимфому, после двух или более линий терапии [1].

Кроме того, к подобным препаратам можно отнести воретиген непарволек (Spark Therapeutics, США), представляющий собой генетически модифицированные аденоассоциированные вирусные векторы, несущие здоровый ген *RPE65*. Данный препарат показан для лечения заболеваний из группы наследственных дистрофий сетчатки (НДС), вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*. Долгое время НДС считались неизлечимыми, для замедления их прогрессирования использовали антиоксидантную и витаминотерапию, биорегуляторы, электростимуляцию и магнитотерапию [2]. Однако эффективность такого лечения является минимальной: по мере прогрессирования НДС приводят к полной потере зрения. Применение генной терапии способствует сохранению либо даже частичному восстановлению зрения при НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65* [3, 4].

Вместе с тем стоимость генной терапии, в особенности предназначенной для лечения орфанных заболеваний, сегодня во многих случаях в разы превосходит расходы на иные классы лекарственных средств. Так, согласно данным открытых источников [1], по состоянию на 2018 г. стоимость терапии препаратом Strimvelis® составляла 594 тыс. евро, препаратом Kimriyah® – 475 тыс. долл. США, препаратом Yescarta® – 350 тыс. долл. США. В связи с этим открытым остается вопрос оптимального канала финансирования генной терапии для лечения орфанных заболеваний.

В соответствии с текущей версией перечня Министерства здравоохранения к числу орфанных в России относится 271 заболевание [5]. При этом только для 73 из них напрямую предусмотрено льготное лекарственное обеспечение:

- из средств региональных бюджетов в рамках перечня жизне-

угрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (17 заболеваний) [6];

– из средств федерального бюджета в рамках программы «14 высокозатратных нозологий» (12 заболеваний) [7] и Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т.ч. редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» (Фонд «Круг добра») (только детская популяция, 44 заболевания) [8].

Кроме того, лечение некоторого числа редких болезней также централизованно финансируется в рамках перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, не включенной в базовую программу обязательного медицинского страхования (ОМС).

Финансирование лечения оставшихся заболеваний в условиях стационара осуществляется в рамках базовой программы ОМС. Для лиц, признанных инвалидами, а также ряда иных категорий граждан, имеются дополнительные льготы в части амбулаторного лекарственного обеспечения – Федеральная программа государственной социальной помощи населению «Обеспечение необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС) и региональная льгота. Однако доступность современных методов лечения, в особенности дорогостоящих, через данные каналы крайне ограничена. Поэтому основным преимуществом выделения заболеваний в отдельные программы лекарственного обеспечения является приоритетное финансирование таких болезней и сравнительно лучший доступ к лечению. В особенности данный эффект проявляется при централизованном финансировании, т.к. его выделение не зависит от региональных особенностей и бюджетных возможностей.

Вместе с тем общей проблемой, характерной для каждой из указанных выше программ, является нехватка четких формальных критериев включения заболеваний и препаратов в упомянутые перечни. При этом в условиях стремительного развития мирового рынка медицинских технологий статичность перечней приводит к их «моральному» устареванию: по многим заболеваниям появляются лекарственные препараты, способные существенно улучшить качество жизни пациента и облегчить течение

заболевания, однако новые нозологии не попадают в программы льготного лекарственного обеспечения. Исключением является финансирование за счет средств Фонда «Круг добра», где предусмотрен гибкий механизм включения новых заболеваний и препаратов [9].

Цель – анализ экономических последствий централизации закупок генной терапии на примере препарата, предназначенного для лечения наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биллельными мутациями в гене *RPE65*, на горизонте 2021–2030 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Характеристики и численность целевой популяции пациентов / Characteristics and size of the target patient population

НДС – клинически полиморфная группа редких заболеваний заднего сегмента глаза, вызываемых мутациями в одном из более чем 220 различных генов и способных по мере прогрессирования привести к слепоте [4]. Наиболее распространенной НДС является изолированный пигментный ретинит (ИПР) – заболевание с первичным диффузным поражением пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов, при котором отмечаются характерные функциональные и структурные изменения глазного дна с перераспределением пигмента с последующим отложением пигмента по типу костных телец (другое название заболевания – тапеторетинальная абитрофия). К одной из них относится патология, вызванная мутациями в гене *RPE65* [10]. Менее распространенной, но более агрессивной формой НДС является врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) [4]. ВАЛ 2-го типа, вызванный биллельными мутациями в гене *RPE65*, составляет по разным данным от 3% до 16% от всех случаев ВАЛ [11–13].

Распространенность наследственных заболеваний может существенно отличаться в различных популяциях [14]. Так, в 2009 г. распространенность ВАЛ среди удмуртов составляла 1 случай на 25 892 человека (3,86 случая на 100 тыс. населения), среди прочих популяций России – 1 случай на 224 808 человек (0,44 случая на 100 тыс. населения) [15]. Распространенность ИПР среди различных популяций Российской Федерации (РФ) в 2007 г. по данным Р.А. Зинченко и др. [16] представлена в **таблице 1**. Наибольший

показатель наблюдается в Ростовской обл. (7,8 случая на 100 тыс. населения), наименьший – в Кировской обл. (0,7 случая на 100 тыс. населения).

Поскольку наследственные заболевания имеют тенденцию к накоплению в изолированных этнических группах, расчет численности больных ИПР и ВАЛ на всей территории РФ проводили на основании национального состава населения по итогам Всероссийской переписи населения 2010 г. [17]. Для целей настоящего исследования население было разбито на две группы: титульные национальности (82,4% в общей численности населения РФ) и малые национальности (17,6% в общей численности населения РФ). Также для расчетов использовали данные по численности всего населения РФ по состоянию на 1 января 2021 г. – 146 171 015 человек [18].

Численность больных ВАЛ в РФ определяли по формуле:

$$P_{LCA} = (P_{LCA}^{Udm} \times \%SN + P_{LCA}^{RF} \times \%TN) \times \frac{Pop_{RF}}{100000}, \quad (1)$$

где P_{LCA} – число всех больных ВАЛ в РФ, P_{LCA}^{Udm} , P_{LCA}^{RF} – распространенность ВАЛ среди удмуртов и прочих популяций РФ (на 100 тыс. населения), $\%SN$, $\%TN$ – доли малых и титульных национальностей во всем населении РФ, Pop_{RF} – численность населения РФ по данным [18].

Численность больных ИПР в РФ рассчитывали по формуле:

$$P_{RP} = (P_{RP}^{Nat} \times \%SN + P_{RP}^{RF} \times \%TN) \times \frac{Pop_{RF}}{100000}, \quad (2)$$

где P_{RP} – число всех больных ИПР в РФ, P_{RP}^{Nat} – распространенность ИПР среди изолированных этнических групп, определенная как среднее значение для марийцев и чувашей из **таблицы 2**, P_{RP}^{RF} – распространенность ИПР среди прочего населения РФ, определенная как среднее значение для Ростовской, Костромской, Кировской, Брянской областей и Краснодарского края из **таблицы 2**, остальные обозначения как ранее.

На следующем этапе среди рассчитанной численности больных ВАЛ и ИПР было выделено число пациентов, заболевание которых

Таблица 1. Распространенность изолированного пигментного ретинита среди различных популяций России по состоянию на 2007 г. (расчет на основании данных [16])

Table 1. The incidence rate of the isolated retinitis pigmentosa in different populations of the Russian Federation as of 2007 (the calculation based on the data from [16])

Популяционная группа / Populational group	Распространенность на 100 тыс. чел. / Incidence rate per 100 thousand people
Республика Марий Эл (марийцы) / Mari El Republic (the Mari)	1,2
Республика Чувашия (чуваша) / Chuvash Republic (the Chuvash)	2,2
Ростовская обл. / Rostov Region	7,8
Костромская обл. / Kostroma Region	4,5
Краснодарский край / Krasnodar Territory	3,0
Кировская обл. / Kirov Region	0,7
Брянская обл. / Bryansk Region	2,3

Таблица 2. Доля жизнеспособных клеток сетчатки в зависимости от возраста пациентов с наследственной дистрофией сетчатки (данные экспертного заключения)

Table 2. The share of viable retinal cells in regards to the age of patients with inherited retinal dystrophy (expert conclusion)

Параметр / Parameter	Значение / Value			
Возрастная группа, лет / Age group, years	0–17	18–35	36–60	>60
Доля жизнеспособных клеток, % / Share of viable cells, %	90,0	85,0	15,0	0,0

вызвано биаллельными мутациями в гене *RPE65*. Согласно литературным данным, среди всех случаев ВАЛ вызванными биаллельными мутациями в гене *RPE65* являются 16% [13] (в рамках настоящего исследования была использована верхняя граница оценки из диапазона представленных в литературных источниках), среди всех случаев ИПР – 2%.

При этом показатель жизнеспособности клеток сетчатки зависит от возраста больных. НДС не связаны с заболеваниями, влекущими за собой преждевременную смертность, однако существенно угнетают качество жизни, поэтому для разбивки полученной популяции целесообразно использовать возрастную структуру населения, присущую всему населению РФ в 2019 г. по данным Центра демографических исследований Российской экономической школы (ЦДИ РЭШ) [19]. С учетом отсутствия соответствующих сведений в литературных источниках, когорту пациентов с НДС, которым может быть показана терапия, определяли с учетом показателя жизнеспособных клеток, коррелирующего с возрастом пациентов, и экспертного мнения [20] (см. табл. 2).

Таким образом, численность пациентов с ВАЛ и ИПР, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки определяли по формуле:

$$P_{i,RPE65,r+} = \sum_{j=0}^{60} \%P_j \times \%R_k \times P_i \times \%RPE65_i, \quad (3)$$

где $P_{i,RPE65,r+}$ – число пациентов с i -й НДС, вызванной биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки, $\%P_j$ – удельный вес j -й возрастной группы во всем населении, $\%R_k$ – доля жизнеспособных клеток сетчатки у пациентов в соответствующей возрастной группе k (0–17, 18–35 и 36–60 лет), P_i – число больных i -м видом НДС, определенное по формулам (1) и (2), $\%RPE65_i$ – доля случаев заболевания i -м видом наследственной дистрофии сетчатки, вызванной биаллельными мутациями в гене *RPE65*, определенная ранее на основании литературных источников.

Сумма выделенных таким образом когорт пациентов с ВАЛ и ИПР, вызванными биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки является целевой популяцией 2021 г. в рамках настоящего исследования.

Далее с учетом возрастных коэффициентов смертности, представленных в материалах ЦДИ РЭШ [21], был построен демографический прогноз динамики когорты пациентов в возрасте от 0 до 60 лет включительно на протяжении 2021–2030 гг. Согласно литературным данным [22], вероятность рождения ребенка с ВАЛ составляет около 1 на 33 тыс. случаев. С учетом средней численности новорожденных в 2019 г. (1 513 438 человек) [19], а также оценки вклада биаллельных мутаций в гене *RPE65* в развитие данного заболевания число случаев ВАЛ среди новорожденных было определено на уровне 7 пациентов ((1 513 438 / 33 000) × 16%). Таким образом, в рамках прогноза динамики популяции больных предполагалось, что численность больных в возрастной группе 0 лет в 2021–2030 гг. составляет 7 человек.

Для оценки динамики популяции в иных возрастных группах была использована формула:

$$X_i^N = X_{i-1}^{N-1} \times (1 - m_{i-1}), \quad (4)$$

где X_{i-1}^{N-1} – количество пациентов в возрастной группе $i-1$ (i принимает значения от 1 до 60) в год $N-1$ (N принимает значения от 2022 до 2030), m_{i-1} – коэффициент смертности в возрастной группе $i-1$ за 2019 г. по материалам ЦДИ РЭШ [21].

При этом для случаев перехода из 17 в 18 лет и из 35 в 36 лет, т.е. в другую возрастную группу по доле жизнеспособности клеток сетчатки, была дополнительно проведена корректировка с учетом этого параметра:

$$X_i^N = X_{i-1}^{N-1} \times (1 - m_{i-1}) \times \frac{\%R_k}{\%R_{k-1}}, \quad (5)$$

где все обозначения как ранее.

Сформированный демографический прогноз до 2030 г. в каждом из рассматриваемых сценариев дополнительно корректировался на выбытие из когорты пациентов тех, кому было проведено лечение с использованием генного препарата.

Сценарии доступа генной терапии и цена на лекарственный препарат / Gene therapy access scenarios and drug price

В рамках настоящего исследования анализ проводили для двух основных сценариев.

Инерционный сценарий предполагает низкую доступность препарата для пациентов, высокую стоимость терапии и ее финансирование за счет средств региональных бюджетов. В данном сценарии учитывалось, что доступность лечения для пациентов оказывается обеспечена общей логикой Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (предоставления доступа ко всем имеющимся способам лечения рассматриваемого заболевания) в перечень орфанных заболеваний «17 нозологий».

Интенсивный сценарий предполагает высокую доступность препарата для пациентов, более низкую стоимость терапии (по сравнению с инерционным сценарием), ее финансирование за счет средств федерального бюджета. В данном сценарии доступ к лечению предполагается в рамках выделения соответствующей группы высокотехнологичной медицинской помощи, не входящей в базовую программу ОМС.

Следует отметить, что реализация инерционного сценария зачастую не гарантирует наиболее эффективной и инновационной терапии для пациентов в силу бюджетных ограничений субъектов РФ. Однако, учитывая орфанный статус рассматриваемого заболевания, а также крайне высокую стоимость лечения, у производителя имеются стимулы и способы обеспечения доступности своего препарата в претензионном порядке, в т.ч. судебном, для чего имеется соответствующая нормативно-правовая база. Поэтому низкую доступность лечения в данном сценарии в средне- и долгосрочном периодах следует трактовать, скорее, как более длительные сроки ожидания лечения, чем итоговый меньший охват терапией.

С учетом изложенных соображений был сформирован относительный прогноз числа лиц, которые смогут получить генно-заместительную терапию в рассматриваемых сценариях в 2021–2030 гг. (табл. 3). Принимая во внимание показатели распространенности НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65* (1:700000–1:1000000) [23], численность лиц, получающих терапию, была разделена на взрослую и детскую популяции и определена с учетом экспертного мнения. Для выяснения точного возраста пациентов из каждой возрастной группы был использован метод случайных целых чисел: с его помощью определяли возраст пациентов, которым будет проведена терапия в каждый из рассматриваемых годов. Отметим, что общее число больных, которые получают терапию до 2030 г., в обоих сценариях является одинаковым: 100 детей и 56 взрослых. Однако в интенсивном сценарии больные получают лечение сохранной клинко-инстру-

Таблица 3. Число пациентов с наследственной дистрофией сетчатки, которым будет проведена терапия препаратом вортиген непарвовек в инерционном и интенсивном сценариях (данные экспертного заключения)

Table 3. The share of patients with inherited retinal dystrophy that will receive voretigene neparvovec within the status quo and centralized scenarios (expert conclusion)

Сценарий / Scenario	Год / Year										Всего / Total
	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	
Инерционный / Status quo	4	10	17	18	22	20	17	17	16	15	156
дети до 18 лет / children up to 18 years old	2	6	11	10	14	12	10	11	12	12	100
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	2	4	6	8	8	8	7	6	4	3	56
Интенсивный / Centralized	5	15	16	20	23	19	17	15	14	12	156
дети до 18 лет / children up to 18 years old	2	10	10	12	14	12	11	10	10	9	100
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	3	5	6	8	9	7	6	5	4	3	56

ментальной стадии, что является крайне критичным в отношении благоприятности прогноза заболевания.

Предполагаемая на апрель 2021 г. цена препарата вортиген непарвовек была предоставлена производителем и составила 64 млн руб. в инерционном сценарии и 50 млн руб. в интенсивном (в обоих случаях приведена цена на закупку лекарственного препарата для лечения двух глаз без налога на добавленную стоимость). Возможность установления более низкой цены в интенсивном сценарии обеспечивается более ранними, стабильными и предсказуемыми государственными закупками препарата при централизованном доступе.

Расчет расходов бюджета / Calculation of budget expenditures

Для обоих сценариев расходы бюджета определяли по формуле:

$$TC_j = \sum_{i=1}^{10} \frac{C_j \times 1,1}{1,05^{(i-1)}} \times P_N^j, \quad (6)$$

где TC_j – суммарные расходы на терапию всех пациентов с ВАЛ и ИПР, вызванными биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки в сценарии j , C_j – стоимость терапии 1 пациента в сценарии j с учетом цены на вортиген непарвовек (иные расходы не учитывались), P_N^j – число пациентов, которые будут получать терапию в год N (N от 2021 до 2030) в сценарии j , 10% – ставка налога на добавленную стоимость, 5% – ставка дисконтирования.

Разница в расходах бюджета на терапию пациентов с ВАЛ и ИПР, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки в интенсивном и инерционном сценариях рассчитывали по формуле:

$$\Delta TC = TC_{int} - TC_{iner}, \quad (7)$$

где TC_{int} – расходы на терапию пациентов с НДС в интенсивном сценарии; TC_{iner} – расходы на терапию пациентов с НДС в инерционном сценарии.

Для проверки устойчивости полученных результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности. Параметры, изменение которых оценивали в ходе анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний представлены далее в ходе описания результатов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

По расчетным данным на 2021 г., в России проживает примерно 158 больных НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, подходящих по критериям для проведения генной терапии с использованием препарата вортиген непарвовек.

Без терапии с учетом выбытия по причине смерти или потери жизнеспособных клеток сетчатки популяция пациентов к 2030 г. может увеличиться до 182 человек (табл. 4).

При этом, если в 2021 г. дети до 18 лет и взрослые составляют примерно 42% и 58% целевой популяции соответственно, то к концу 2030 г. доля детей возрастет в зависимости от рассматриваемого сценария до 57–64%. Так, без учета терапии численность популяции пациентов возрастает с 70 до 104 человек (57% общей популяции больных), в инерционном сценарии сокращается с 68 до 23 человек (61% общей популяции), в интенсивном сценарии сокращается с 68 до 25 человек (64% общей популяции). Важно отметить, что в случае интенсивного сценария к концу рассматриваемого периода общая когорта пациентов составляет 39 человек, в то время как в инерционном сценарии – 38 человек. Таким образом, ранний охват терапией большего числа пациентов позволяет не допустить снижения жизнеспособности клеток сетчатки у большего числа больных, а значит, сохранения большей численности пациентов, подходящих по критериям для терапии препаратом вортиген непарвовек.

В таблице 5 представлены дисконтированные результаты оценки расходов бюджета в зависимости от рассматриваемого сценария.

Общие расходы на терапию пациентов с ВАЛ и ИПР, вызванные биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки с учетом налога на добавленную стоимость в инерционном сценарии за 10 лет составляют 8,7 млрд руб. (5,5 млрд руб. на терапию детей до 18 лет и 3,9 млрд руб. на терапию взрослых), а в интенсивном сценарии – 6,9 млрд руб. (4,4 млрд руб. на терапию детей до 18 лет и 2,5 млрд руб. на терапию взрослых).

Таким образом, с учетом налога на добавленную стоимость разница в дисконтированных расходах бюджета между сценариями составляет 1,8 млрд руб. (1,13 млрд руб. на терапию детей до 18 лет и 0,67 млрд руб. на терапию взрослых). В итоге с учетом дисконтирования интенсивный сценарий позволяет достичь эко-

Таблица 4. Динамика популяции пациентов с наследственной дистрофией сетчатки в инерционном и интенсивном сценариях лечения препаратом воретиген непарводек и без учета терапии (составлено авторами), n

Table 4. Dynamic in the population of patients with inherited retinal dystrophy within the status quo and centralized scenarios of treatment with voretigene neparvoдек and without the consideration of the therapy (prepared by the authors), n

Сценарий / Scenario	Год / Year									
	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Инерционный / Status quo	156	149	134	119	101	84	69	57	47	38
дети до 18 лет / children up to 18 years old	68	66	60	56	46	41	38	33	28	23
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	88	83	74	63	55	43	31	24	19	15
Интенсивный / Centralized	155	143	129	112	94	78	63	53	45	39
дети до 18 лет / children up to 18 years old	68	62	57	51	42	37	33	30	27	25
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	87	81	72	61	52	41	30	23	18	14
Без учета терапии / Without the consideration of the therapy	160	162	164	166	168	170	172	175	178	182
дети до 18 лет / children up to 18 years old	70	74	78	82	86	90	94	98	101	104
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	90	88	86	84	82	80	78	77	77	78

Таблица 5. Результаты оценки расходов бюджета на лечение пациентов с наследственной дистрофией сетчатки с применением препарата воретиген непарводек в инерционном и интенсивном сценариях с учетом дисконтирования и налога на добавленную стоимость (составлено авторами)

Table 5. The results of the budget outcome for the treatment of patients with inherited retinal dystrophy with voretigene neparvoдек in the status quo and centralized scenarios considering discounting and value added tax (prepared by the authors)

Сценарий / Scenario	Год / Year										Всего / Total
	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	
<i>Инерционный сценарий / Status quo scenario</i>											
Число пациентов, n / Number of patients, n	4	10	17	18	22	20	17	17	16	15	156
дети до 18 лет / children up to 18 years old	2	6	11	10	14	12	10	11	12	12	100
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	2	4	6	8	8	8	7	6	4	3	56
Общая стоимость терапии, млрд руб. / Total cost of therapy, billion rub.	0,28	0,67	1,09	1,09	1,27	1,10	0,89	0,85	0,76	0,68	8,7
дети до 18 лет / children up to 18 years old	0,14	0,40	0,70	0,61	0,81	0,66	0,53	0,55	0,57	0,54	5,5
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	0,14	0,27	0,38	0,49	0,46	0,44	0,37	0,30	0,19	0,14	3,2
<i>Интенсивный сценарий / Centralized scenario</i>											
Число пациентов, n / Number of patients, n	5	15	16	20	23	19	17	15	14	12	156
дети до 18 лет / children up to 18 years old	2	10	10	12	14	12	11	10	10	9	100
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	3	5	6	8	9	7	6	5	4	3	56
Общая стоимость терапии, млрд руб. / Total cost of therapy, billion rub.	0,28	0,79	0,80	0,95	1,04	0,82	0,70	0,59	0,52	0,43	6,9
дети до 18 лет / children up to 18 years old	0,11	0,52	0,50	0,57	0,63	0,52	0,45	0,39	0,37	0,32	4,4
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	0,17	0,26	0,30	0,38	0,41	0,30	0,25	0,20	0,15	0,11	2,5
<i>Разница между сценариями / Difference between the scenarios</i>											
Разница, млрд руб. / Difference, billion rub.	-0,01	0,12	-0,29	-0,14	-0,23	-0,28	-0,20	-0,26	-0,24	-0,26	-1,80
дети до 18 лет / children up to 18 years old	-0,03	0,12	-0,20	-0,04	-0,18	-0,14	-0,07	-0,16	-0,20	-0,23	-1,13
взрослые старше 18 лет / adults older than 18 years old	0,02	-0,01	-0,08	-0,11	-0,06	-0,14	-0,12	-0,10	-0,04	-0,03	-0,67

нонии бюджетных средств в размере 20,7% (20,5% для детей до 18 лет и 20,9% для взрослых).

Результаты анализа чувствительности полученной разницы в расходах бюджета на терапию пациентов с ВАЛ и ИПР, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки в интенсивном и инерционном сценариях представлены на **рисунке 1**.

Данные показывают, что наибольшее влияние на полученные результаты оказывают цены на препарат в обоих сценариях. Причем при снижении стоимости препарата в инерционном сценарии на 20,67% (до уровня 55 848 320 руб. за оба глаза с учетом налога на добавленную стоимость) или увеличении стоимости препарата в интенсивном сценарии на 26,05% (до уровня 69 327 500 руб. за оба глаза с учетом налога на добавленную стоимость) оба сценария сравниваются по общей величине затрат.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Полученные результаты показывают, что в случае орфанной нозологии, для лечения которой имеется дорогостоящий вариант терапии, обеспечение централизованного доступа к ней может привести к достаточно существенной (более 20%) экономии расходов по сравнению с инерционным подходом. Вместе с тем сама по себе экономия не может являться единственным критерием централизации финансирования.

Во-первых, при принятии решения о расходовании ограниченных бюджетных ресурсов *приоритет целесообразно отдавать группам препаратов или технологий со статистически значимым и осязаемым клиническим эффектом*.

Медицинская технология или препарат должны демонстрировать значимые клинические эффекты (не только статистически значимое преимущество перед отсутствием терапии, но и существенное улучшение качества или длительности жизни пациента), гарантировать торможение патологического процесса и/или излечение. Для оценки вклада группы медицинских технологий или препаратов в улучшение качества жизни целесообразно использовать показатель количества лет жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life-year, QALY). Для сравнения масштабов улучшения качества жизни по сравнению с имеющимися альтернативами или текущим стандартом терапии больных в рассматриваемой клинической ситуации может быть закреплён определенный порог значения QALY. В силу инновационности большинства

генетических препаратов сопоставление может проводиться с естественным течением заболевания.

Терапия препаратом воретиген непарволек демонстрирует клинически и статистически значимый эффект в виде улучшения функциональных показателей зрения, а также останавливает прогрессирование заболевания [4]. Так, через 1 год после терапии среднее изменение показателя мобильности пациента в пространстве при разных уровнях освещенности (англ. multi-lumiance mobility test, MLMT) составило 1,8 уровня освещенности в группе вмешательства (стандартное отклонение 1,1) и 0,2 в группе контроля (стандартное отклонение 1,0); различие +1,6; 95% доверительный интервал 0,72–2,41, $p=0,0013$. В группе вмешательства 13 из 20 пациентов (65%) (и никто из контрольной группы) прошли тест MLMT при минимальном уровне освещенности (1 люкс), демонстрируя максимально возможное улучшение [4].

Таким образом, эффекты, достигаемые после терапии препаратом, приводят к существенному улучшению качества жизни: пациенты могут обходиться без посторонней помощи и вести полноценный самостоятельный образ жизни, таким образом снижая социально-экономическое бремя заболевания. Возможность терапии детского и взрослого населения до получения статуса инвалидности пациентом может помочь сократить расходы федерального бюджета в рамках обеспечения граждан РФ с инвалидностью лекарственными препаратами и медицинскими изделиями (ОНЛС), иными видами льгот, которые положены гражданам с инвалидностью по зрению.

Во-вторых, для обоснования централизованного доступа необходимо *обеспечить возможность клинико-генетической диагностики пациентов*, которым показана рассматриваемая группа медицинских технологий или препаратов.

Технически, в России существует возможность диагностики рассматриваемых заболеваний, однако стоимость генетического тестирования в медицинских учреждениях составляет около 56 тыс. руб. (например, в лаборатории Genotek (Москва, Россия) стоимость достигает 27 990 руб. за каждую из панелей генов для ВАЛ и ИПР [24]), что значительно снижает его доступность для населения. В текущей практике генетическая диагностика осуществляется за счет средств компании «Новартис» и средств, выделяемых Медико-генетическим научным центром им. академика Н.П. Бочкова (Москва, Россия) [25].

В-третьих, для обоснования федерального финансирования необходимо иметь *возможность централизованного использова-*

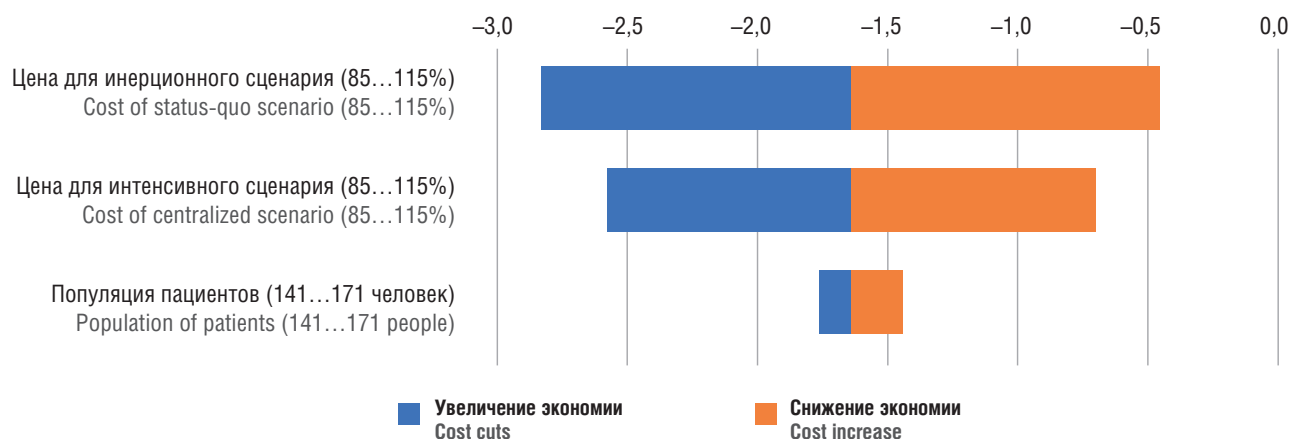


Рисунок 1. Результаты анализа чувствительности полученной разницы в расходах бюджета на терапию пациентов с врожденным амаврозом Лебера и изолированным пигментным ретинитом, вызванными биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и наличием жизнеспособных клеток сетчатки в инерционном и интенсивном сценариях

Figure 1. Results of the analysis of sensitivity of the obtained difference in the budget costs of the therapy for patients with Leber congenital amaurosis and isolated retinitis pigmentosa caused by biallelic *RPE65* mutations and the presence of viable retinal cells in the status-quo and centralized scenarios

ния рассматриваемой группы медицинских технологий в России (наличие необходимых кадровых и материальных ресурсов для ее применения). Такая технология может быть достаточно сложной и специфичной – не во всех профильных медицинских учреждениях и даже субъектах РФ могут оказаться в наличии необходимые кадровые и технические ресурсы. Тем не менее, если существует возможность пролечить пациентов, которым показана рассматриваемая группа медицинских технологий или препаратов, на базе хотя бы нескольких учреждений с использованием имеющихся мощностей или создать необходимые мощности, финансирование подобной медицинской манипуляции может осуществляться на федеральном уровне.

В случае применения препарата воретиген непарвопек создание федерального центра возможно при наличии постоянного потока пациентов, подходящих по критериям для терапии препаратом, специалистов, имеющих достаточный опыт лечения НДС, офтальмохирургов, владеющих методикой субретинального введения препарата, а также необходимого для подобных медицинских манипуляций оборудования.

В-четвертых, при принятии решения о финансировании медицинской технологии необходимо *учитывать ее затратную эффективность*. В практике систем здравоохранения развитых стран распространен метод анализа готовности платить как один из инструментов принятия решений. Порог готовности платить отражает ту дополнительную сумму в денежных единицах, которую государство готово потратить на достижение конкретного терапевтического эффекта и качества жизни для данной категории больных [26]. Следует отметить, что до настоящего времени оценка клинико-экономических последствий применения препарата воретиген непарвопек в условиях РФ не проводилась.

Вместе с тем применительно к орфанным заболеваниям определение порога готовности платить за конкретную медицинскую технологию или препарат является достаточно затруднительным. В условиях текущего состояния развития медицины постоянно появляются новые препараты и технологии, весьма дорогостоящие, но позволяющие излечивать или существенно улучшать качество жизни пациентов с заболеваниями, ранее считавшимися неизлечимыми.

Таким образом, зафиксированный на определенном уровне порог готовности платить может стать нерабочим инструментом: указанные новые препараты с существенными клиническими эффектами будут оказываться дороже и не подходить под формальные требования включения в программы федерального финансирования. При этом фиксация порога готовности платить на низком уровне также не способствует повышению эффективности работы такого инструмента.

В то же время создание гибкого механизма с выделением определенных критериев (например, в рамках конкретной группы нозологий или по другому принципу объединенных заболеваний), позволяющих колебать, корректировать и справедливым образом определять порог готовности платить, может оказаться целесообразным дополнением текущего порядка включения препаратов или медицинских технологий в федеральные перечни. К числу таких критериев можно отнести, например, клиническую эффектив-

ность, инновационность, степень клинического эффекта, уровень инновационности препарата или наличие/отсутствие альтернатив в текущей практике для конкретной клинической ситуации.

Ограничения исследования / Study limitations

Отметим основные ограничения проведенного анализа экономических последствий централизации закупок лекарственного препарата воретиген непарвопек.

1. Ключевым ограничением анализа является допущение об одинаковом количестве пролеченных больных в обоих сценариях. В действительности при ограниченной доступности препарата число пролеченных больных в инерционном сценарии даже за 10 лет может оказаться меньше, чем в интенсивном.

2. С учетом орфанного статуса заболевания, обуславливающего малый объем научных материалов по эпидемиологии заболевания, использование экспертных оценок и литературных данных является наиболее достоверным подходом к оценке численности популяции пациентов. При этом на момент проведения исследования не удалось найти данных по первичной (впервые выявленной) заболеваемости ИПР 20-го типа, в результате чего первичная заболеваемость в модели учтена только по ВАЛ 2-го типа.

3. Мы не учитывали иные затраты кроме расходов на лекарственный препарат. Прочие расходы могут включать в себя затраты на диагностику (молекулярно-генетическое обследование), оказание помощи больным в стационаре, в т.ч. длительную процедуру приготовления и введения препарата, и послеоперационное амбулаторное наблюдение, расходы на обучение врачей применению новой техники введения препарата (субретинально), приобретение нового оборудования и т.д.. Следует отметить, что часть указанных расходов может оказаться меньше в интенсивном сценарии за счет экономии от масштаба – например, при оказании помощи в нескольких федеральных центрах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Централизация закупок дорогостоящих лекарственных препаратов, предназначенных для генной терапии орфанных заболеваний, может привести к снижению расходов бюджетной системы РФ по сравнению с обеспечением децентрализованного доступа. На примере препарата воретиген непарвопек было показано, что при централизованных закупках за счет средств федерального бюджета терапия 100 детей и 56 взрослых за период 2021–2030 гг. позволяет сэкономить 20,7%, или 1,8 млрд руб. бюджетных расходов с учетом налога на добавленную стоимость (1,13 млрд руб. для детей до 18 лет и 0,67 млрд руб. для взрослых) по сравнению с закупками данного препарата за счет средств региональных бюджетов.

Для обоснования централизованных закупок генных препаратов для лечения орфанных заболеваний помимо экономии расходов следует учитывать: клинический эффект группы медицинских технологий, возможность эффективного диагностирования заболевания в РФ, наличие возможности централизованного использования рассматриваемой группы медицинских технологий в РФ, затратную эффективность применения данной группы медицинских технологий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Горяев А.А., Савкина М.В., Мефед К.М. и др. Редактирование генома и биомедицинские клеточные продукты: современное состояние, безопасность и эффективность. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018; 18 (3): 140–9. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-140-149>.

2. Нехорошева А.А., Попова Т.С., Батищева Ю.С., Колбенив И.О. Современные аспекты диагностики и мониторинга тапеторетинальной абитрофии сетчатки. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017; 13 (2): 422–6.

3. Иванова М.Е., Тихонович М.В., Зольникова И.В. Современные

способы генетического лечения дистрофий сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (4): 103–10.

4. Russell S., Bennett J., Wellman J.A., et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390 (10097): 849–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8).

5. Перечень редких (орфанных) заболеваний от 4 марта 2021 г. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/896/original/Перечень_орфанов_04.03.2021.xlsx?1614861777 (дата обращения 21.05.2021).

6. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «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». URL: <https://base.garant.ru/70168888/> (дата обращения 21.05.2021).

7. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a2556028998984160bf9455f2573572c3cc33f3f/ (дата обращения 21.05.2021).

8. Круг добра. Перечень тяжелых жизнеугрожающих и хронических заболеваний, в том числе редких (орфанных) заболеваний. URL: <https://фондкругдобра.рф/lists#rec287114063> (дата обращения 09.09.2021).

9. Постановление Правительства РФ от 21.05.2021 № 769 «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400694260/> (дата обращения 09.09.2021).

10. Phelan J.K., Bok D. A brief review of retinitis pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes. *Mol Vis*. 2000; 6: 116–24.

11. Stone E.M. Leber congenital amaurosis – a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144 (6): 791–811. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.022>.

12. Chung D.C., Traboulsi E.I. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. *J AAPOS*. 2009; 13 (6): 587–92. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.10.004>.

13. Morimura H., Fishman G.A., Grover S.A., et al. Mutations in the

RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (6): 3088–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3088>.

14. Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Marakhonov A.V., et al. Epidemiology of hereditary diseases in the Karachay–Cherkess republic. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (1): 325. <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>.

15. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Осипова Е.В. и др. Популяционная генетика наследственных болезней в Удмуртской республике. Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле». 2009; 1: 43–58.

16. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Барышникова Н.В. и др. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России. *Генетика*. 2007; 43 (9): 1246–54.

17. Всероссийская перепись населения 2010 г. Национальный состав населения. URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vol4/pub-04-01.xlsx (дата обращения 02.04.2021).

18. Единая межведомственная информационно-статистическая система. Численность постоянного населения в среднем за год. URL: <https://fedstat.ru/indicator/31556> (дата обращения 02.04.2021).

19. Центр демографических исследований Российской экономической школы. Среднегодовое население по областям России для расчета показателей смертности по однолетним группам возраста, 1989–2014 гг. URL: <http://demogr.nes.ru/images/uploads/PopDa1989-2014.zip> (дата обращения 02.04.2021).

20. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б. и др. Толщина фоторецепторных слоев сетчатки, хориоидеи и биоэлектрическая активность макулярной области при пигментном ретините. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (3): 39–45. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503139>.

21. Центр демографических исследований Российской экономической школы. Россия и регионы, однолетние возрастные группы, 2015–2019 гг. URL: <http://demogr.nes.ru/images/uploads/DRa2015-2019.zip> (дата обращения 14.06.2021).

22. Aouadj C., Bamhazi J., Shaikh J., et al. PSY28 – Epidemiology of RPE65 gene mutation related inherited retinal dystrophies: a systematic literature review. *Value in Health*. 2018; 21 (Suppl. 3) S440. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2605>.

23. The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (дата обращения 20.10.2021).

24. Лаборатория Genotek. Анализ панелей заболеваний. URL: <https://www.genotek.ru/diagnostic/panels/> (дата обращения 02.04.2021).

25. Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова. URL: <https://med-gen.ru> (дата обращения 02.04.2021).

26. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015; 3 (3): 5–9.

REFERENCES:

1. Goryaev A.A., Savkina M.V., Mefed K.M., et al. Genome-editing and biomedical cell products: current state, safety and efficacy. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018; 18 (3): 140–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-140-149>.

2. Nekhorosheva A.A., Popova T.S., Batishcheva Yu.S., Kolbenev I.O. Modern aspects of diagnostics and monitoring of tape-toretinal degeneration. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017; 13 (2): 422–6 (in Russ.).

3. Ivanova M.E., Tikhonovich M.V., Zolnikova I.V. Modern approaches to gene therapy of retinal dystrophies. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013; 6 (4): 103–10 (in Russ.).

4. Russell S., Bennett J., Wellman J.A., et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-

mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390 (10097): 849–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8).

5. List of rare (orphan) diseases dated March 4, 2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/896/original/Перечень_орфанов_04.03.2021.xlsx?1614861777 (in Russ.) (accessed 21.05.2021).

6. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 403 of 26.04.2012 “On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases that lead to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment”. Available at: <https://base.garant.ru/70168888/> (in Russ.) (accessed 21.05.2021).

7. Decree of the Government of the Russian Federation No. 2406-r of 12.10.2019 "On approval of the list of vital and essential medicines, as well as lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required for medical care". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a2556028998984160bf9455f2573572c3cc33f3f/ (in Russ.) (accessed 21.05.2021).
8. Circle of Goodness. List of severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases. Available at: <https://фондкругдобра.pdf/lists#rec287114063> (in Russ.) (accessed 09.09.2021).
9. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 769 of 05.21.2021 "On approval of the rules for providing medical care (if necessary outside the Russian Federation) to a specific child with a serious life-threatening or chronic disease, including a rare (orphan) disease, or groups of such children". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400694260/> (accessed 09.09.2021).
10. Phelan J.K., Bok D. A brief review of retinitis pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes. *Mol Vis.* 2000; 6: 116–24.
11. Stone E.M. Leber congenital amaurosis – a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144 (6): 791–811. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.022>.
12. Chung D.C., Traboulsi E.I. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. *J AAPOS.* 2009; 13 (6): 587–92. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.10.004>.
13. Morimura H., Fishman G.A., Grover S.A., et al. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95 (6): 3088–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3088>.
14. Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Marakhonov A.V., et al. Epidemiology of hereditary diseases in the Karachay–Cherkess republic. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (1): 325. <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>.
15. Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Osipova E.V., et al. Population genetics of hereditary diseases in the Udmurt Republic. *Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences.* 2009; 1: 43–58 (in Russ.).
16. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Baryshnikova N.V., et al. Prevalences of hereditary diseases in different populations of Russia. *Genetika.* 2007; 43 (9): 1246–54 (in Russ.).
17. All-Russian Population Census 2010. National composition of the population. Available at: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vol4/pub-04-01.xlsx (in Russ.) (accessed 02.04.2021).
18. Unified Interdepartmental Information and Statistical System. The number of permanent population on average per year. Available at: <https://fedstat.ru/indicator/31556> (in Russ.) (accessed 02.04.2021).
19. Center for Demographic Research, Russian School of Economics. Average annual population by regions of Russia for calculating mortality rates by one-year age groups, 1989–2014. Available at: <http://demogr.nes.ru/images/uploads/PopDa1989-2014.zip> (in Russ.) (accessed 02.04.2021).
20. Zol'nikova I.V., Milash S.V., Chernyak A.B., et al. Thickness of the retinal photoreceptor layers and the choroid, and bioelectrical activity of the macula in retinitis pigmentosa. *Vestnik Oftalmologii.* 2019; 135 (3): 39–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503139>.
21. Center for Demographic Research, Russian School of Economics. Russia and regions, one-year age groups, 2015–2019. Available at: <http://demogr.nes.ru/images/uploads/DRa2015-2019.zip> (in Russ.) (accessed 14.06.2021).
22. Aouadj C., Bamhazi J., Shaikh J., et al. PSY28 – Epidemiology of RPE65 gene mutation related inherited retinal dystrophies: a systematic literature review. *Value in Health.* 2018; 21 (Suppl. 3) S440. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2605>.
23. The portal for rare diseases and orphan drugs. Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (accessed 20.10.2021).
24. Genotek Laboratory. Analysis of disease panels. Available at: <https://www.genotek.ru/diagnostic/panels/> (in Russ.) (accessed 02.04.2021).
25. Bochkov Research Centre of Medical Genetics. Available at: <https://med-gen.ru> (in Russ.) (accessed 02.04.2021).
26. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Ugrehelidze D.T. Assessing willingness-to-pay threshold for health technologies in the Russian Federation on the basis of purchasing power parity. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2015; 3 (3): 5–9 (in Russ.).

Сведения об авторах

Авксентьев Николай Александрович – советник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, научный сотрудник Института прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>; РИНЦ SPIN-код: 8649-2773. E-mail: avksentev@ranepa.ru.

Макарова Юлия Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5129-8175>; РИНЦ SPIN-код: 9826-4864.

Кадышев Виталий Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>; WoS ResearcherID: U-2144-2017; Scopus Author ID: 36084354100; РИНЦ SPIN-код: 4015-1309.

About the authors

Nikolay N. Avxentyev – Adviser, Financial Research Institute; Researcher, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>; RSCI SPIN-code: 8649-2773. E-mail: avksentev@ranepa.ru.

Yulia V. Makarova – MD, PhD, Senior Researcher, Financial Research Institute (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5129-8175>; RSCI SPIN-code: 9826-4864.

Vitaliy V. Kadyshev – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Chief of Chair of Ophthalmogenetics, Bochkov Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>; WoS ResearcherID: U-2144-2017; Scopus Author ID: 36084354100; RSCI SPIN-code: 4015-1309.