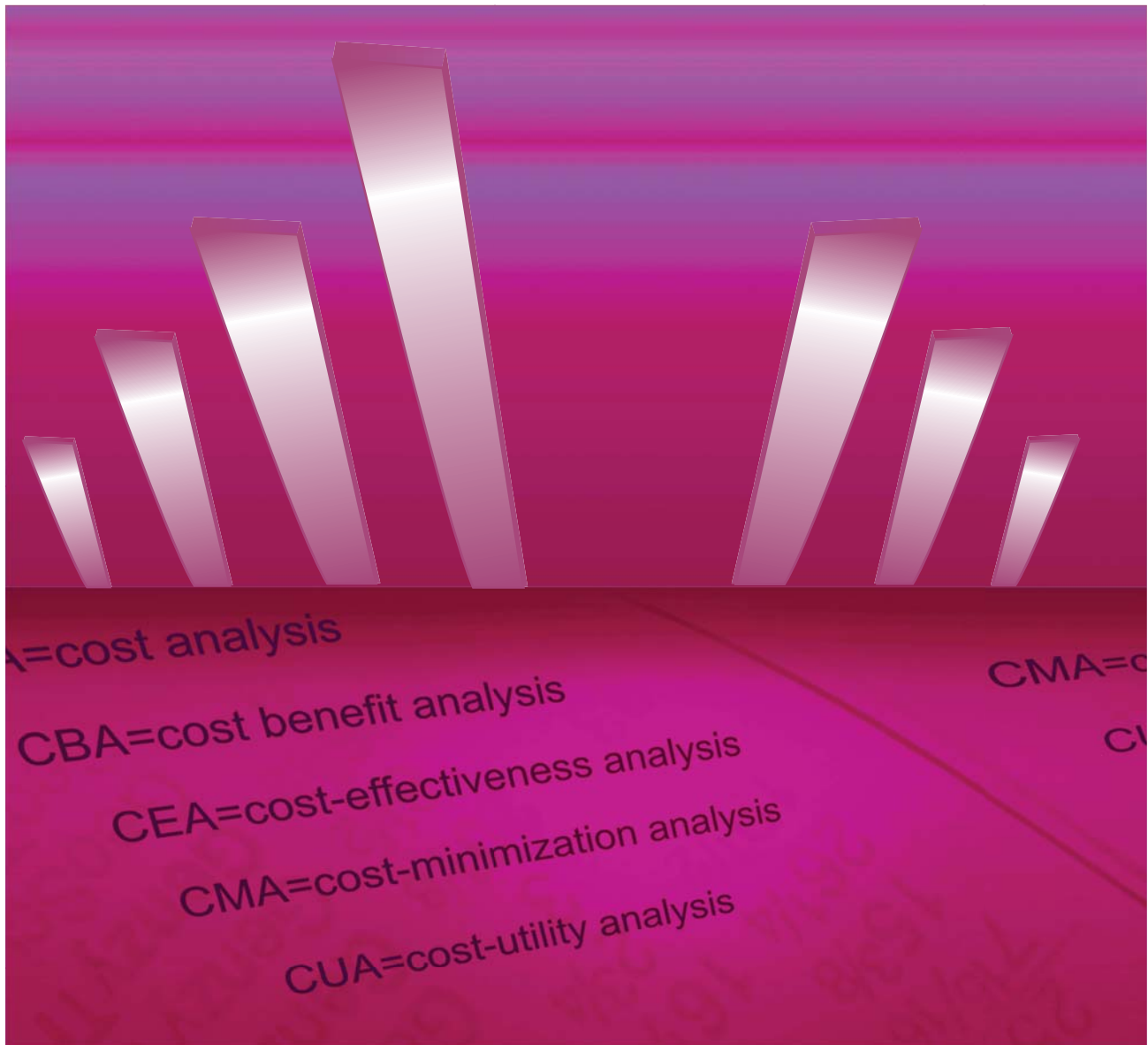


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2015 Vol. 8 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономический анализ использования различных систем венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями
- Оценка экономической эффективности применения ралтегравира у пациентов без опыта терапии ВИЧ-инфекции типа 1 в России

№2

Том 8

2015

Причины сложности проведения фармакоэкономического анализа для орфанных лекарств. Пути решения

Павлыш А.В.¹, Колбин А.С.^{1,2}, Гапешин Р.А.², Малышев С.М.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

Резюме

Орфанные лекарственные средства (ЛС) применяют для лечения редких жизнеугрожающих заболеваний. Единого определения редкого заболевания не существует, как не существует и единого подхода к контролю орфанных ЛС. Механизм образования стоимости орфанных препаратов многими авторами расценивается как непрозрачный, и в целом затраты на них оказываются очень высокими. В связи с этим для принятия обоснованных решений в этой области требуются данные фармакоэкономического анализа, структура и интерпретация результатов которого требуют особого подхода с учетом высокой стоимости ЛС и ограниченности контингента пациентов. Для решения данной проблемы применяют анализ «затраты-полезность», системы управления рисками, а также формируют международные регистры пациентов с орфанными заболеваниями.

Ключевые слова

Фармакоэкономика, орфанные препараты, редкие заболевания, анализ «затраты-полезность».

Статья поступила: 24.04.2015 г.; в доработанном виде: 07.05.2015 г.; принята к печати: 22.06.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Павлыш А.В., Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Причины сложности проведения фармакоэкономического анализа для орфанных лекарств. Пути решения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 2: 3-10.

REASONS FOR DIFFICULTY OF THE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS FOR ORPHAN DRUGS. WAYS FOR SOLUTIONS

Pavlysh A.V.¹, Kolbin A.S.^{1,2}, Gapeshin R.A.², Malyshev S.M.²

¹ The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov

² Saint Petersburg State University

Summary

Orphan drugs are used for treatment of rare life-threatening diseases. There is no universal definition of a rare disease and no universal approach to orphan drugs legislation. As a result, decision-making in this field requires results of pharmacoeconomic analysis, which structure and interpretation need a specific approach due to high costs of the drugs and limited sample size. Cost-utility analysis, risk management, and international rare diseases patient registries could be used to solve these problems.

Key words

Pharmacoeconomics, orphan drugs, rare diseases, cost-utility analysis.

Received: 24.04.2015; in the revised form: 07.05.2015; accepted: 22.06.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

For citation

Pavlysh A.V., Kolbin A.S., Gapesin R.A., Malyshev S.M. Reasons for difficulty of the pharmacoeconomic analysis for orphan drugs. Ways for solutions. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2015; 2: 3-10 (in Russian).

Corresponding author

Address: Leo Tolstoy, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022

E-mail address: pavlysh_63@mail.ru (Pavlysh A.V.).

Введение

Орфанные лекарственные средства (ЛС) в силу целого ряда причин представляют собой особую проблему при фармакоэкономическом анализе. Хотя орфанные (orphan, сиротские) заболевания по определению являются редкими, ими страдает значительный контингент пациентов – примерно 30-40 млн европейцев и около 25 млн североамериканцев [34]. Единого международного определения орфанных заболеваний не существует. В России согласно Федеральному закону от № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» орфанными называются заболевания, распространенность которых составляет не более 10 случаев на 100 тыс. населения [4]. По состоянию на 2014 г. в Российской Федерации (РФ) в Федеральный регистр пациентов, страдающих редкими заболеваниями, включено 12903 человек [1]. В Европейском Союзе (ЕС) и Канаде пороговой распространенностью считают 5 случаев на 10 тыс. населения и ниже [4]. В Соединенных Штатах Америки (США) редким является заболевание, имеющееся у менее чем 200 тыс. граждан [9]. Определение может варьировать и в пределах одной страны: в канадской провинции Альберта редкими считаются состояния, встречающиеся у 1 из 50 тыс. человек, а в провинции Онтарио – у 1 из 100-150 тыс. человек [12]. В Соединенном Королевстве введен также термин «ультраорфанные ЛС» и «ультраредкие заболевания», к которым относят нозологии, поражающие менее 1000 лиц по всей Великобритании [11]. Всего в мире под определения орфанных подпадает около 7000 заболеваний [34]. Наибольшее число заболеваний, имеющих статус «редких», относят к онкологии, онкогематологии и неврологии [32]. В РФ статус редких получили 24 заболевания, утвержденные Постановлением 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» [3].

Таким образом, орфанные заболевания и орфанные ЛС – понятия в первую очередь юридические, относящиеся к тем ситуациям, когда для очень ограниченного контингента пациентов (с одной и той же нозологией) необходимо специфическое медикаментозное лечение. Соответственно, процесс регистрации орфанных ЛС проходит по-разному, в зависимости от законодательства. Так, в ЕС этот вопрос находится в юрисдикции Комитета по орфанным медицинским продуктам Европейского медицинского агентства (EMA) [45]. В ЕС признание продукта орфанным дает фармацевтической компаниям различные преференции, такие как 10-летний статус эксклюзивного производителя, содействие в составлении протокола клинического исследования, снижение взносов для проведения централизованных исследований EMA и предоставление грантов на клинические исследования [23]. С момента принятия соответствующих законов в 2000 г. в ЕС было зарегистрировано 106 орфанных ЛС [28]. Необходимо отметить, что

законодательные акты об орфанных лекарствах в США и Европе направлены на стимулирование разработки ЛС, стоимость производства которых не может окупиться вследствие малого количества больных, требующих данной терапии. За 25 лет с момента принятия Закона об орфанных препаратах (Orphan Drug Act) в США были одобрены 250 ЛС для 200 нозологий [23]. Закон был принят в 1983 г. и предоставлял четыре меры поощрения для компаний, занимающихся препаратами для лечения редких заболеваний. Во-первых, были введены 50% налоговые льготы на проведение клинических испытаний данных ЛС на территории США. Во-вторых, компаниям дается семилетнее эксклюзивное право на продажу изготовленного ими препарата. Однако эксклюзивность выдается только на лекарство, применяемое для терапии одного орфанного заболевания, то есть если другая фирма выпускает тот же препарат, но для другого редкого показания, она не нарушает закон. В-третьих, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) по запросу компании должна оказывать поддержку в проведении испытаний на животных и клинических исследований. В-четвертых, Конгресс США выделяет деньги для поддержки разработки орфанных ЛС: так, в 1983-1985 гг. выделено \$4 млн в год на данные исследования [15].

В ЕС соответствующий законодательный акт был принят в 2000 г., и с тех пор были лицензированы 82 ЛС для около 50 заболеваний [23]. В 2002 г. Конгрессом США был принят Акт о редких заболеваниях (Rare Disease Act of 2002), в соответствии с которым при национальных институтах здоровья была сформирована сеть центров клинических исследований, посвященных данной проблеме, и сформулированы правила их финансирования [37]. Целью данной программы является содействие мультидисциплинарному изучению орфанных заболеваний, обучение специалистов по редким заболеваниям, экспериментальное подтверждение проведенных испытаний, обеспечение доступа к информации, относящейся к редким заболеваниям, исследователей, клиницистов, пациентов, представителей общественных организаций и органов здравоохранения [6].

В США и ЕС используют разные подходы к предоставлению исключительного (монопольного) права продажи – ключевого, с точки зрения фармацевтических компаний, стимула для разработки орфанных ЛС. В ЕС это означает, что в течение 10 лет зарегистрированный продукт может производить исключительно держатель регистрационного удостоверения, хотя для одного и того же заболевания на рынке могут иметься несколько разных ЛС [8]. В США данная привилегия касается только действующего вещества. Чтобы получить одобрение FDA на использование нового медицинского продукта для лечения того или иного орфанного заболевания, производителю потребуется доказать, что их продукт превосходит с клинической точки зрения уже зарегистрированные для данной нозологии орфанные ЛС, что, в свою очередь, подразумевает проведение сравнительных исследований [44].

Прочие преференции, предоставляемые регуляторами фармацевтическим компаниям в качестве стимула для разработки орфанных ЛС, представлены в таблице 1. Как видно, в США используется больше инструментов для помощи производителям, хотя в ЕС исключительное право продажи предоставляется на больший срок.

Преференции	ЕС	США
Эксклюзивное право на продажу	10-12 лет	7-7,5 лет
Помощь в составлении протокола и последующем наблюдении	Есть	Есть
Снижение или отсрочка регуляторных сборов	Есть	Есть
Снижение налогов на клинические испытания	Нет	Есть
Особые субсидии при проведении клинических испытаний	Нет	Есть

Таблица 1. Основные преференции, предоставляемые компаниям-производителям орфанных лекарственных средств в США и ЕС [17].

В 2012 г. в США был подписан Закон «О безопасности и инновациях в Администрации по контролю за продуктами и лекарственными средствами» (The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA), имеющий отношение и к орфанным лекарствам. Так, в FDASIA прописано определение и утверждение в кратчайшие сроки перечня тяжелых и жизненно-угрожающих состояний, ускоренная разработка и рассмотрение лекарств для терапии данных болезней и состояний, если применение средства привело к существенным клиническим улучшениям, по сравнению со стандартной терапией, в первой и/или второй фазе клинических исследований, сотрудничество с европейскими и азиатскими регулирующими органами для предупреждения проведения дублирующих исследований, а также установление перечня экспертов по редким заболеваниям, с которыми FDA может проводить консультации [16].

Методы фармакоэкономического анализа

Безусловно, все лица, принимающие решение в системе здравоохранения, ищут возможность снизить расходы на управление за заболеванием путем использования оптимальных ЛС с наиболее приемлемым соотношением затрат к эффективности [31]. Для выявления данного показателя используют анализ полезности затрат (cost-utility analysis, CUA) и анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis, CEA) [33]. Эффективность той или иной медицинской технологии может быть оценена с помощью различных показателей, например, продолжительности жизни или частоты возникновения нежелательных явлений [7]. Соответственно, в данном случае речь будет идти именно о CEA. Ряд экспертов считает, что более информативной является оценка количества лет жизни с учетом их качества (quality-adjusted life years, QALY) или с учетом нетрудоспособности (disability-adjusted life years, DALY), поскольку это позволяет оценить эффекты медицинской технологии, не связанные с увеличением продолжительности жизни [20]. В настоящее время в качестве основного параметра при проведении CUA используют QALY [21].

Все вышеуказанные методы рассчитывают коэффициент эффективности (полезности) затрат. В то же время, учитывая то, что орфанные ЛС всегда дорогие, фармакоэкономическая характеристика может быть выражена исключительно в виде инкрементальных коэффициентов – ICER (incremental cost-effectiveness ratio) и ICUR (incremental cost-utility ratio) [21]. После проведения расчетов инкрементальные коэффициенты сравнивают с пороговым значением – порог готовности общества платить [11]. Медицинское вмешательство считают пригодным для оплаты системой здраво-

охранения, если ICER или ICUR ниже данного порога [33]. В ряде стран мира расчет данного показателя проводят на основе стоимости гемодиализа в 1970-х годах, и с тех пор он изменяется лишь под влиянием инфляции [20]. В РФ используют рекомендации Всемирного банка и рассчитывают как 3-кратное ВВП [2]. Эффективность затрат зависит и от количества пациентов с редкими заболеваниями в данном регионе. Так, препарат ларонидоза, применяемый при лечении мукополисахаридоза 1-го типа, имеет низкие показатели эффективности затрат в Шотландии и поэтому его использование не одобрено Шотландской медицинской ассоциацией (SMC). В то же время Валлийская организация по управлению лекарствами (AWSMG) допустила к использованию ларонидозу при ежегодной стоимости лечения одного пациента в £180 000. Такие затраты оказывают минимальное влияние на бюджет Уэльса, так как на 2005 г. лишь два пациента нуждались в данном ЛС [19].

Источники данных о стоимости орфанных лекарств

Согласно мнению агентства Thomson Reuters мировой рынок препаратов для лечения редких заболеваний оценивается в \$50 млрд с ежегодным ростом в 6% [22]. В России, по данным мониторинга Минздрава, за 2014 г. было отпущено 46610 рецептов орфанных препаратов общей стоимостью 7,5 млн рублей. Наиболее затратной оказалась терапия пароксизмальной ночной гемоглобинурии и мукополисахаридоза 2-го типа. Однако число обратившихся за медицинской помощью и получивших рецепт составило лишь 43% от общего количества человек, страдающих редкими заболеваниями [1]. Фармацевтические компании объясняют высокие цены на орфанные ЛС высокой стоимостью их разработки и проведения процедур для выхода на рынок. Однако данный аргумент не относится к некоторым лекарствам, дешевым и доступным в форме генериков, таких как колхицин. В 2009 г. FDA одобрила препарат с маркетинговым названием «Colcrys» для лечения острой подагры и редкого заболевания, известного как средиземноморская лихорадка. Это привело к росту цен на терапию с 9 центов до \$5 за каждую таблетку колхицина, а также к увеличению затрат на проведение программы Medicaid с \$1 до \$50 млн в год, не говоря о возросших сложностях у пациентов с данными заболеваниями в покупке необходимых лекарственных средств [32]. Высокие стоимости лекарств также сказываются на бюджете лечебно-профилактических учреждений. Затраты на приобретение лицензированной орфанной продукции существенно выше, чем эквивалентных препаратов сходной рецептуры. Так, затраты на покупку меркаптамина битартрата для лечения нефропатического цистиноза и гидрохлорида аминоклевулиновой кислоты для визуализации малигнизированных тканей при удалении злокачественной глиомы больницами Бельгии в 2011 г. превысили в 2,5 и 148 раз, соответственно, стоимости эквивалентных ЛС [42]. Результаты проведенного в Бельгии исследования стоимости 28 орфанных ЛС указывают на то, что сам статус «орфанности» приводит к удорожанию ЛС почти в 10 раз [35,40].

Механизмы ценообразования на рынке орфанных ЛС многие авторы сравнивают с «черным ящиком» [36,38]. Действительно, стоимость данных ЛС формируется под влиянием множества факторов, поэтому ее прогнозирование оказывается практически невозможным. С одной стороны, производитель стремится возмещать очень высокие затраты на разработку и производство ЛС за счет очень ограниченного контингента потребителей. Показано, что стоимость ЛС коррелирует с редкостью заболевания, но не с затратами на производство, сложностью синтеза или клиническим эффектом [5,29,38]. С другой стороны, системы здравоохранения разных стран предлагают значительные преференции производителям, фактически ставя их в положение монополистов, о чем упоминалось ранее. В ЕС влияние данного фактора в некоторых случаях сглаживается благодаря большим возможностям для конкуренции [40]. Следствием существования исключитель-

ного права продажи является лоббирование фармацевтическими компаниями «дробления» редких заболеваний на еще более редкие подтипы, которые далее начинают рассматривать в качестве новых, отдельных нозологий [18]. Так создаются новые рынки сбыта и, следовательно, монополии. Особенно перспективными с этой точки зрения являются исследования в сфере фармакогеномики, позволяющие выделять новые фенотипы заболеваний [37]. Одновременно, отчасти под давлением пациентов и их представителей, регуляторные органы склонны соглашаться с ценой производителей, чтобы постоянно обеспечивать доступность орфанных ЛС [40].

Обратная зависимость между распространенностью заболевания и стоимостью соответствующего ЛС, по-видимому, соблюдается не во всех случаях. Исследование стоимости 59 орфанных ЛС в 28 странах ЕС показало, что стоимость ЛС увеличивается при наличии нескольких редких показаний одновременно, несмотря на расширение рынка сбыта [36]. Таким образом, прибыль от продажи орфанных ЛС увеличивается. Кроме того, некоторые орфанные ЛС были одобрены на основании уже накопленного опыта применения, что сокращает затраты на исследования и разработку [14]. Также была показана более низкая стоимость орфанных ЛС, первоначально использовавшихся для лечения нередких заболеваний, а также предназначенных для перорального приема [36].

Источники данных об эффективности орфанного лекарства

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» при оценке действенности ЛС [46]. Однако не всегда есть возможность набрать необходимую выборку пациентов с редкими заболеваниями [19]. В США лишь для 32% орфанных ЛС, одобренных FDA, проводили стандартные двойные слепые исследования, тогда как остальные были либо неслепыми, либо нерандомизированными, либо не имели сравнения [32]. Так, исследования препарата интраконазол, используемого для лечения инвазивных микозов у детей и взрослых с хроническими гранулематозными заболеваниями, проводили 10 лет, за которые была набрана группа лишь из 39 пациентов [19]. С 2000 по 2010 г. треть из 63 принятых в ЕС орфанных ЛС исследовалась в группах, состоящих менее чем из 100 человек, более половины испытаний проводили среди 100-200 человек и лишь небольшую часть – в группах с 1000 и более участниками. Для некоторых ЛС объем выборки был неоправданно мал. Например, препарат велаглуцераза был протестирован лишь у 35 из потенциальных 15000 зарегистрированных в Европе пациентов с болезнью Гоше 1-го типа [23]. Клинические исследования продолжались менее 1 года для 27 из 63 одобренных препаратов (42,9%); 1-2 года – для 16 (25,4%); более 2 лет – для 10 (15,9%) и для 10 средств эта информация была недоступна. Таким образом, некоторые лекарства изучались только в течение коротких периодов времени относительно течения исследуемого заболевания. Это считается оправданным для небольшой части ЛС, например, для велацеглуразы для терапии болезни Гоше 1-го типа [23].

63 лекарства, лицензированные в ЕС с 2000 по 2010 г., имели 73 показания к применению и их назначали при 46 нозологиях, так как несколько средств разрабатывали для терапии одного и того же заболевания. Например, пять – для лечения легочной гипертензии, три – хронического миелоидного лейкоза и два – для лечения болезни Гоше [23]. К 2014 г. их количество увеличилось до 72. Показания для использования орфанных ЛС проверяются Комитетом по орфанным медицинским продуктам (COMP) ЕМА, откуда заключение направляется в Европейскую комиссию, которая и решает вопрос о выдаче гранта на применение данного ЛС по указанным показаниям. Если вынесено положительное решение, то этот орфанный ЛС допущен к использованию на всей территории ЕС [26].

В 2006 г. ЕМА опубликовала «Руководство по проведению кли-

нических испытаний в малых популяциях». В нем прописаны рекомендации по улучшению дизайна или анализа, например, использование доверительных интервалов вместо значений «р» и подходы к работе с орфанными ЛС, например применение суррогатных конечных точек [34].

Предполагается, что эффективность орфанных ЛС варьирует в зависимости от подгрупп пациентов с редким заболеванием [43]. Недостаток данных по длительному течению многих редких заболеваний и их гетерогенная природа представляют сложность для оценки долговременной выживаемости и качества жизни больных с учетом лечения [10]. Так, у одной из групп пациентов исход может быть положительным, тогда как у другой, например, с терминальной почечной недостаточностью или болезнями сердца, наблюдается гораздо меньший эффект от терапии. Для проверки данной гипотезы необходима большая выборка пациентов с определенным нарушением, чем есть в каждой из стран в отдельности. В связи с этим возникла идея создать Европейские регистры применения орфанных ЛС. Создание таких регистров было поддержано ЕМА и некоторыми государствами, но они имеют много методологических ограничений [43].

Использование в качестве показателей исходов QALY или DALY имеет свои недостатки. Так, учет QALY предполагает первоочередное предоставление лечения молодым людям, длительность жизни которых значительно выше. Этот параметр крайне субъективен, и его тяжело оценить сторонним наблюдателям. При данном анализе интересы популяции ставится выше интересов конкретного пациента. Так, QALY не принимает в расчет безопасность вмешательства – например, при болезни Гоше 1-го типа результаты CEА указывают на предпочтительность трансплантации костного мозга, которая может привести к летальному исходу, а не безопасным и эффективным инфузией ферментов [20]. Не учитываются затраты и успехи, достигнутые при проведенной ранее терапии – например при болезни Гоше 1-го типа: гемотрансфузии, спленэктомия, обезболивание, частые госпитализации и замена суставов в течение жизни. Также QALY игнорирует экономический эффект от лечения, позволяющий пациенту или его родственникам работать. Аналогично, DALY принимает в расчет трудоспособность и соответственно работающих лиц молодого возраста оценивает выше, чем детей или пожилых людей [20].

Роль агентств по оценке медицинских технологий

Есть данные, что ICUR, полученные в результате исследований, спонсированных компаниями, существенно ниже, чем при анализе, проводимом университетами, научно-исследовательскими институтами и агентствами по оценке медицинских технологий. Это может быть связано с тем, что фармацевтическая индустрия финансирует только те лекарственные средства, которые с большой вероятностью позволят вернуть потраченные деньги [33]. Страховым компаниям и органам здравоохранения необходимы данные о безопасности, действенности, клинической эффективности и эффективности затрат лекарственного средства [19]. Первичной целью таких организаций, как Шотландская медицинская ассоциация (SMC), является уменьшение различий в финансировании и применении новых лекарств. SMC, а также Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (NICE), используют сведения, подтверждаемые производителем, в отношении клинической эффективности и эффективности затрат на новое ЛС для решения о рекомендации его для применения в национальных системах здравоохранения [45]. NICE созвал гражданский консилиум для утверждения критериев оценки использования орфанных препаратов, основными из которых стали: тяжесть заболевания, степень достижения терапией большего, чем стабилизация процесса, и непосредственная угроза жизни больного. Около 80% участников консилиума высказались

за то, что главным критерием следует считать тяжесть заболевания, а не редкость данной нозологии [41]. В Нидерландах Комитет по фармацевтическому содействию может не потребовать проведения полного фармакоэкономического анализа, если препарат оказывает небольшое влияние на бюджет и нет альтернативных средств, однако проведение анализа затрат обязательно в любом случае. В Шотландии, наоборот, проводится полный фармакоэкономический анализ, включая сведения, характерные для орфанного препарата: наличие жизнеугрожающего состояния, продолжительность жизни, или количество QALY, обратимость заболевания под воздействием лечения. В связи с этим, по данным Vegter и соавт. (2010), за май 2009 г. 95% лекарств для лечения редких заболеваний было одобрено к оплате в Нидерландах, тогда как в Шотландии был оплачен лишь 51% таких препаратов [45].

Принятие решения о финансировании орфанных препаратов государством основывается на целой совокупности факторов. Соотношение «затраты-эффективность» зачастую оказывается не в их пользу, и формально было бы целесообразнее направить финансирование на другие ЛС. Тем не менее, в большинстве стран рассмотрение возможности реимберсента (финансирования или возмещения затрат) орфанных препаратов проходит в особом порядке. Например, в Бельгии оплата орфанных препаратов зависит от количества бюджетных средств на здравоохранение, а эффективность затрат не принимается в расчет. Каждый из них имеет фиксированную цену и отпускается лишь по рецепту врача-специалиста из больничной аптеки [11]. Бельгийская система реимберсента орфанных препаратов характеризуется исключением из рассмотрения результатов CEA при принятии решения регуляторным органом. Основным объективным критерием оценки препаратов являются данные анализа влияния на бюджет; также имеют значение и другие факторы, например, опыт использования в других странах, эффективность, этические аспекты и т.д. [36]. Во Франции при принятии решения о реимберсенте орфанных средств органы здравоохранения руководствуются лишь клинической эффективностью ЛС, и стоимость лечения редких заболеваний во Франции является одной из самых низких в Европе [30].

Система управления рисками

Для части орфанных лекарств может быть введена система управления рисками. Системы управления рисками – это схемы, в которых фармацевтические компании вместе с плательщиками сравнивают риск того, что ЛС может оказаться неэффективным для конкретного пациента. Если препарат не дает ожидаемого результата, то компания теряет всю или часть прибыли от лекарства или ей требуется ввести на рынок альтернативное ЛС. Для работы таким системам необходимы данные по эффективности ЛС в стандартном терапевтическом режиме и применительно к конкретным пациентам [11].

В 2012 г. Голландская система медицинского страхования приняла решение не оплачивать орфанные ЛС для лечения лизосомальных болезней накопления: агалсидаза альфа и агалсидаза бета для терапии болезни Фабри и алглюкозидаза альфа – для лечения болезни Помпе. Заместительная терапия болезни Фабри данными препаратами имела низкую эффективность затрат: на каждый QALY тратилось €3,3 млн. Низкая эффективность затрат была связана с относительно небольшим замедлением прогрессии заболевания и высокой стоимостью терапии: так, в год €200 тыс. уходит на лечение одного больного, то есть €11 млн ежегодных расходов Нидерландов на здравоохранение. Алглюкозидаза альфа, в свою очередь, является лучшим средством по соотношению затраты-эффективность для лечения классической формы болезни Помпе, каждый QALY которой стоит €0,3-0,9 млн. Однако неклассическая форма болезни приводит к расходам на каждый QALY в €15 млн, что делает эффективность затрат предельно низкой [43]. Если орфанный препарат имеет малую эффективность

затрат, то тогда оплата лечения данным средством пациента с редким заболеванием может улучшить его состояние, но возмещение расходов на применение этого лекарства существенно снизит общее здоровье популяции, которая больше группы лиц с редкой нозологией, вследствие лимитированного бюджета здравоохранения [41]. Следует отметить, что лечение орфанных заболеваний в Нидерландах оплачивается из двух источников: амбулаторным пациентам затраты возмещаются через общий Фонд реимберсента лекарственных средств, стационарное же лечение с 2012 г. финансируется по особой дополнительной программе [24].

Современные концепции анализа орфанных лекарств

Канадскими учеными была разработана концепция анализа лекарств, предназначенных для лечения редких заболеваний [46]. Она состоит из семи последовательных шагов. В первую очередь подтверждается статус орфанного препарата – принимается в расчет частота встречаемости заболевания, его тяжесть, возраст манифестации и потенциальное влияние лечения на исход (например, радикальное или паллиативное). Во-вторых, производится сбор данных по патофизиологии и клиническому течению заболевания для понимания механизма действия лекарственного средства. На третьем этапе идет оценка потенциальных достоинств рассматриваемого препарата с использованием критериев Bradford Hill [46]. К ним относятся девять критериев: эффективность – положительная динамика в лечении в связи с использованием препарата; сопоставимость – результаты разных исследований не противоречат друг другу; специфичность – конкретный эффект связан с конкретным ЛС; временной фактор – улучшение наступает после применения изучаемого препарата; биологический градиент – оптимальный результат лечения зависит от оптимальных доз ЛС; правдоподобность – механизм действия лекарства соответствует патофизиологии заболевания; согласованность – результаты исследования эффектов ЛС не противоречат с общеизвестными фактами о биологии и течении заболевания; эксперимент – экспериментальные данные подтверждают улучшение исходов в связи с использованием исследуемого ЛС; аналогия – препараты сходного механизма действия улучшают течение похожих заболеваний [46;39]. После этого моделируют клинические эффекты изучаемой терапии с применением моделей Маркова. На пятой ступени оценивают эффективность затрат с использованием стоимости каждого года жизни или QALY. Шестым шагом проведенный анализ ЛС рассматривается клиницистами и заинтересованными лицами. Последним этапом является повторная оценка ЛС при появлении новых данных [46].

Для подтверждения эффективности ЛС и оценки их нежелательных явлений после утверждения ЛС проводятся дополнительные исследования. К ним относятся изучение течения редкого заболевания, адаптивные рандомизированные исследования, перекрестные исследования, испытание на одном пациенте, применение байесовского анализа, обсервационные исследования баз данных, ведение регистров пациентов [25].

Изучение течения заболевания без и с учетом терапии, включая отдельные клинические случаи, необходимо для выявления биомаркеров заболевания, своевременной диагностики, предупреждения осложнений и побочных реакций и улучшения исходов [25].

Адаптивные рандомизированные исследования проводятся с учетом предварительных данных и позволяют снизить требуемое для проведения испытания количество человек, получающих терапию. Например, при испытании различных схем применения низких доз децитабина с миелодиспластическим синдромом или хронической миеломоноцитарной недостаточностью пациенты были случайным образом распределены на три группы, соответствующие схемам лечения, и после проведения терапии оценивался результат [25].

В перекрестных исследованиях пациенты получают лечение или плацебо в различные временные промежутки. Преимуществом такого вида испытания является то, что все пациенты гарантированно получают необходимое лечение, что облегчает набор участников исследования. Условием для проведения такого рода исследований является стабильная фаза острого или хронического заболевания, а также симптоматический эффект изучаемого ЛС – быстрота действия и короткое время полужизни. К разновидности перекрестного исследования относится исследование на одном пациенте [25].

Байесовский статистический анализ проводится при рандомизированных или нерандомизированных исследованиях для преодоления сложностей, связанных с небольшим количеством исходной информации. Данный подход основывается на данных или допущениях предыдущих испытаний и иных источников, что позволяет снизить количество информации, необходимой для проведения исследования и получения доказуемых результатов [25].

По многим редким заболеваниям созданы регистры пациентов, в которых фиксируется их состояние, прием ЛС, эффект от лечения и побочные реакции. FDA была создана Sentinel System, представляющая собой систему активного мониторинга внутри сети баз данных пациентов с редкими заболеваниями. Она позволяет быстро и достоверно оценивать связь между применением того или иного препарата с исходами болезни [25].

Заключение

Таким образом, орфанные лекарственные средства и их оценка, с позиции клинко-экономической целесообразности, – новый методологический вызов при проведении фармакоэкономических исследований. Существуют объективные проблемы – высокая цена на эти лекарства и зачастую неубедительность их эффективности (действенности). Как для первой, так и для второй причины есть объяснения, зачастую преодолимые, при обоюдном согласии держателя регистрационного удостоверения и регулирующих органов, а также лиц, принимающих решения.

Литература:

1. Данные Минздрава по количеству больных орфанными заболеваниями в регистре, по количеству выписанных рецептов, по объему финансирования. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata> (дата обращения: 12.03.2015)
2. Оценка медицинских технологий: метод. пособ. Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова. М. 2013; 42 с.
3. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 (ред. от 04.09.2012) «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: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=135253;div=LAW;dst=100003,0;rnd=0.6197177267167717>. (дата обращения: 12.03.2015)
4. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 06.04.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 09.05.2015). URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=176374;div=LAW;dst=100465,0;rnd=0.0031823667231947184> (дата обращения: 12.03.2015).
5. Aballea S., Toumi M., Vataire A., et al. Quantitative Analysis of the Influence of Disease and Product Characteristics on Orphan Drug Prices in Europe. *Value In Health*. 2010; 13 (3): A82.
6. Batshaw M., Groft S., Krischer J. Research Into Rare Diseases of Childhood. *JAMA*. 2014; 311 (17): 1729-1730.
7. Cohen D., Reynolds M. Interpreting the Results of Cost-Effectiveness Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 2119-2126.
8. Commission of the European Communities (2000). Commission

Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts «similar medicinal product» and «clinical superiority». *Official Journal of the European Communities*. 2000; 28 (4).

9. Congress Public Law 280, 107th. From the U.S. Government Printing Office. Page 1987. RARE DISEASES ACT OF 2002. URL: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-107publ280/html/PLAW-107publ280.htm> (дата обращения: 12.03.2015)

10. Coyle D., Cheung M., Evans G. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Med Decis Making*. 2014; 34: 1016-1029.

11. Denis A., Mergaert L., Fostier C., et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*. 2010; 97: 173-179.

12. Douglas C., Wilcox E., Burgess M., et al. Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement. *Health Policy*. 2015; 119: 588-596.

13. Drummond M., Towse A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Health Econ*. 2014; 15: 335-340.

14. Ferner R., Hughes D. The problem of orphan drugs. *BMJ*. 2010; 341: c6456.

15. Finkel M. The Orphan Drug Act and the Federal Government's Orphan Products Development Program. *Public Health Reports*. 1984; 99 (3): 313-316.

16. Fox J. Rare-disease drugs boosted by new Prescription Drug User Fee Act. *Nature Biotechnology*. 2012; 30 (8): 733-734.

17. Hall A., Carlson M. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable & rare diseases research*. 2014; 3 (1): 1-7.

18. Hollis A. In: *Health services restructuring in Canada: new evidence and new directions*. Beach C, editor. Montreal: McGill-Queen's University Press; 2006. *Drugs for rare diseases: paying for innovation*.

19. Hughes D., Tunnage B., Yeo S. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Q J Med*. 2005; 98: 829-836.

20. Hyry H., Stern A., Cox T., et al. Limits on use of health economic assessments for rare diseases. *Q J Med*. 2014; 107: 241-245.

21. Jakubiak-Lasocka J., Jakubczyk M. Cost-effectiveness versus Cost-Utility Analyses: What Are the Motives Behind Using Each and How Do Their Results Differ? – A Polish Example. *Value In Health Regional*. 2014; 4C: 66-74.

22. Jessop N. The Dilemma with Orphan Drugs. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2013; 25 (8): 8-9.

23. Joppi R., Bertele V., Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1009-1024.

24. Kanters T., Steenhoek A., Hakkaart L. Budget Impact of Orphan Drugs In The Netherlands In The Period 2006-2012. *Value In Health*. 2014; 17 (7): A525.

25. Kesselheim A., Gagne J. Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. 2014; 95 (3): 265-268.

26. Logviss K., Krievins D., Purvina S. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9 (1): 147.

27. Loughnot D. Potential interactions of the Orphan Drug Act and pharmacogenomics: A flood of orphan drugs and abuses? *Am J Law Med*. 2005; 31 (2-3): 365-380.

28. Luzatto L., Hollak C., Cox T., et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet*. 2015; 385 (9970): 750-752.

29. Messori A., Cicchetti A., Patregani L. Orphan drugs. Relating price determination to disease prevalence. *BMJ*. 2010; 341: c4615.

30. Michel M., Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012; 12 (1): 23-29.

31. Miners A. Estimating 'Costs' for Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26 (9): 745-751.

32. Murphy S., Puwanant A., Griggs R., et al. Unintended Effects of Orphan Product Designation for Rare Neurological Diseases. *Ann Neurol.* 2012; 72: 481-490.

33. Picavet E., Cassiman D., Simoens S. What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2015; 40: 304-307.

34. Picavet E., Dooms M., Cassiman D. et al. Orphan Drugs for Rare Diseases: Grounds for Special Status. *Drug Development Research.* 2012; 73:115-119.

35. Picavet E., Dooms M., Cassiman D., et al. Drugs for rare diseases: Influence of orphan designation status on price. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011; 9 (4): 275-279.

36. Picavet E., Morel T., Cassiman D., et al. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9 (1): 62.

37. Rare Disease Act of 2002. <http://history.nih.gov/research/downloads/PL107-280.pdf> (дата обращения: 12.03.2015).

38. Roos J., Hyry H., Cox T. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ.* 2010; 341 (7782): 1084-1086.

39. Schunemann H., Hill S., Guyatt G., et al. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health.* 2011; 65: 392-395.

40. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6 (1): 42.

41. Simoens S., Cassiman D., Dooms M., et al. Orphan Drugs for Rare Diseases. Is it Time to Revisit Their Special Market Access Status? *Drugs.* 2012; 72 (11): 1437-1443.

42. Simoens S., Cassiman D., Picavet E., et al. Are some orphan drugs for rare diseases too expensive? A study of purchase versus compounding costs. *Drugs Ther Perspect.* 2011; 27 (10): 24-26.

43. Simoens S., Picavet E., Dooms M., et al. Cost-Effectiveness Assessment of Orphan Drugs. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013; 11: 1-3.

44. US Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 Food and Drugs Part 316.31 Scope of 44. Orphan Drug Exclusive Approval. URL <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=316.31>. (дата обращения: 12.03.2015)

45. Vegter S., Rozenbaum M., Postema R., et al. Review of Regulatory Recommendations for Orphan Drug Submissions in the Netherlands and Scotland: Focus on the Underlying Pharmacoeconomic Evaluations. *Clinical Therapeutics.* 2010; 32 (9): 1651-1661.

46. Winquist E., Bell C., Clarke J., et al. An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare Diseases. *Value In Health.* 2012; 15: 982-986.

References:

1. Ministry of Health data on the number of patients with orphan diseases to re-registers, the number of prescriptions written, in terms of funding. [*Dannye Minzdrava po kolichestvu bol'nykh orfannymi zabolovaniyami v registre, po kolichestvu vypisannykh retseptov, po ob'emu finansirovaniya (In Russian)*]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata> (accessed 12.03.2015)

2. Health Technology Assessment: Manual, ed. Ed. YB Belousov. [*Otsenka meditsinskikh tekhnologii: metod. posob. Pod obshch. red. Yu.B. Belousova (In Russian)*]. Moscow. 2013; 42.

3. Government Decree of 26.04.2012 N 403 (ed. By 04.09.2012) «On the order of the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases that can shorten life expectancy of citizens or their disability, and regional segment. [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26.04.2012 N 403 (red. ot 04.09.2012) «O poryadke vedeniya Federal'nogo registra lits,*

stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolovaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta» (In Russian)]. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=135253;div=LAW;dst=100003,0;rnd=0.6197177267167717> (accessed 12.03.2015).

4. Federal Law of 21.11.2011 N 323-FZ (ed. By 06.04.2015) «On the basis of the health of citizens in the Russian Federation» (rev. And ext., Joined. In force from 05.09.2015). [*Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ (red. ot 06.04.2015) «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 09.05.2015) (In Russian)*]. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=176374;div=LAW;dst=100465,0;rnd=0.0031823667231947184> (accessed 12.03.2015).

5. Aballea S., Toumi M., Vataire A., et al. Quantitative Analysis of the Influence of Disease and Product Characteristics on Orphan Drug Prices in Europe. *Value In Health.* 2010; 13 (3): A82.

6. Batshaw M., Groft S., Krischer J. Research Into Rare Diseases of Childhood. *JAMA.* 2014; 311 (17): 1729-1730.

7. Cohen D., Reynolds M. Interpreting the Results of Cost-Effectiveness Studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 2119-2126.

8. Commission of the European Communities (2000). Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts «similar medicinal product» and «clinical superiority». *Official Journal of the European Communities.* 2000; 28 (4).

9. Congress Public Law 280, 107th. From the U.S. Government Printing Office. Page 1987. RARE DISEASES ACT OF 2002. URL: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-107publ280/html/PLAW-107publ280.htm> (accessed: 12.03.2015)

10. Coyle D., Cheung M., Evans G. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Med Decis Making.* 2014; 34: 1016-1029.

11. Denis A., Mergaert L., Fostier C., et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy.* 2010; 97: 173-179.

12. Douglas C., Wilcox E., Burgess M., et al. Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement. *Health Policy.* 2015; 119: 588-596.

13. Drummond M., Towse A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Health Econ.* 2014; 15: 335-340.

14. Ferner R., Hughes D. The problem of orphan drugs. *BMJ.* 2010; 341: c6456.

15. Finkel M. The Orphan Drug Act and the Federal Government's Orphan Products Development Program. *Public Health Reports.* 1984; 99 (3): 313-316.

16. Fox J. Rare-disease drugs boosted by new Prescription Drug User Fee Act. *Nature Biotechnology.* 2012; 30 (8): 733-734.

17. Hall A., Carlson M. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable & rare diseases research.* 2014; 3 (1): 1-7.

18. Hollis A. In: Health services restructuring in Canada: new evidence and new directions. Beach C, editor. Montreal: McGill-Queen's University Press; 2006. Drugs for rare diseases: paying for innovation.

19. Hughes D., Tunnage B., Yeo S. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Q J Med.* 2005; 98: 829-836.

20. Hyry H., Stern A., Cox T., et al. Limits on use of health economic assessments for rare diseases. *Q J Med.* 2014; 107: 241-245.

21. Jakubiak-Lasocka J., Jakubczyk M. Cost-effectiveness versus Cost-Utility Analyses: What Are the Motives Behind Using Each and

How Do Their Results Differ? – A Polish Example. *Value In Health Regional*. 2014; 4C: 66-74.

22. Jessop N. The Dilemma with Orphan Drugs. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2013; 25 (8): 8-9.

23. Joppi R., Bertele V., Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1009-1024.

24. Kanters T., Steenhoek A., Hakkaart L. Budget Impact of Orphan Drugs In the Netherlands In The Period 2006-2012. *Value In Health*. 2014; 17 (7): A525.

25. Kesselheim A., Gagne J. Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. 2014; 95 (3): 265-268.

26. Logviss K., Krievins D., Purvina S. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9 (1): 147.

27. Loughnot D. Potential interactions of the Orphan Drug Act and pharmacogenomics: A flood of orphan drugs and abuses? *Am J Law Med*. 2005; 31 (2-3): 365-380.

28. Luzatto L., Hollak C., Cox T., et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet*. 2015; 385 (9970): 750-752.

29. Messori A., Cicchetti A., Patregani L. Orphan drugs. Relating price determination to disease prevalence. *BMJ*. 2010; 341: c4615.

30. Michel M., Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012; 12 (1): 23-29.

31. Miners A. Estimating 'Costs' for Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26 (9): 745-751.

32. Murphy S., Puwanant A., Griggs R., et al. Unintended Effects of Orphan Product Designation for Rare Neurological Diseases. *Ann Neurol*. 2012; 72: 481-490.

33. Picavet E., Cassiman D., Simoens S. What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2015; 40: 304-307.

34. Picavet E., Dooms M., Cassiman D. et al. Orphan Drugs for Rare Diseases: Grounds for Special Status. *Drug Development Research*. 2012; 73:115-119.

35. Picavet E., Dooms M., Cassiman D., et al. Drugs for rare diseases: Influence of orphan designation status on price. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011; 9 (4): 275-279.

36. Picavet E., Morel T., Cassiman D., et al. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9 (1): 62.

37. Rare Disease Act of 2002. <http://history.nih.gov/research/downloads/PL107-280.pdf> (accessed 12.03.2015).

38. Roos J., Hyry H., Cox T. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ*. 2010; 341 (7782): 1084-1086.

39. Schunemann H., Hill S., Guyatt G., et al. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health*. 2011; 65: 392-395.

40. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6 (1): 42.

41. Simoens S., Cassiman D., Dooms M., et al. Orphan Drugs for Rare Diseases. Is it Time to Revisit Their Special Market Access Status? *Drugs*. 2012; 72 (11): 1437-1443.

42. Simoens S., Cassiman D., Picavet E., et al. Are some orphan drugs for rare diseases too expensive? A study of purchase versus compounding costs. *Drugs Ther Perspect*. 2011; 27 (10): 24-26.

43. Simoens S., Picavet E., Dooms M., et al. Cost-Effectiveness Assessment of Orphan Drugs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013; 11: 1-3.

44. US Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 Food and Drugs Part 316.31 Scope of 44. Orphan Drug Exclusive Approval. URL <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=316.31>. (accessed: 12.03.2015)

45. Vegter S., Rozenbaum M., Postema R., et al. Review of Regulatory Recommendations for Orphan Drug Submissions in the Netherlands and Scotland: Focus on the Underlying Pharmacoeconomic Evaluations. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32 (9): 1651-1661.

46. Winquist E., Bell C., Clarke J., et al. An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare Diseases. *Value In Health*. 2012; 15: 982-986.

Сведения об авторах:

Павлыш Андрей Владиславович – к.м.н., докторант кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; начальник службы медицинского снабжения и обеспечения лечебного процесса – врач-клинический фармаколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им.А.М.Никифорова» МЧС России. Адрес: ул. Академика Лебедева, д. 4/2, Санкт-Петербург, Россия, 194044. Тел.: +7 (812) 499-70-18. E-mail: pavlysh_63@mail.ru.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +7 (812)338 66 85. E-mail: alex.kolbin@mail.com.

Гапешин Роман Андреевич – выпускник Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +79117475804. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

Мальшев Станислав Михайлович – выпускник Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +79219257644. E-mail: malyshev.stm@gmail.com.

About the authors:

Pavlysh Andrey Vladislavovich – MD, intramural doctoral of department of public health and health care, First St. Petersburg State Medical University. Address: Leo Tolstoy, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022; head of department of medical supplies and providing medical process – clinical pharmacologist of The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. address: Acad. Lebedev St., 4/2, St. Petersburg, Russia, 194044. Tel.: +7 (812) 499-70-18. E-mail: pavlysh_63@mail.ru

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, professor, head of department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. address: Leo Tolstoy, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022; Professor of the Department of Farmakology of St. Petersburg State University. Address: 21-Line, 8, VO, St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: +7 (812)338 66 85. E-mail: alex.kolbin@mail.com.

Gapeshin Roman Andreevich – MD, graduate of St. Petersburg State University. address: 21-Line, 8, VO, St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: +79117475804. E-mail: gapeshin.ra@gmail.com.

Malyshev Stanislav Mikhailovich – MD, graduating student, St. Petersburg State University. address: 21-Line, 8, VO, St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: +79219257644. E-mail: malyshev.stm@gmail.com.