УДК 615.017; 65.011.14

ПРЕДПОСЫЛКИ И ЦЕЛИ УСТАНОВЛЕНИЯ ОРФАННОГО СТАТУСА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. МИРОВОЙ ОПЫТ И ТРЕБОВАНИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Олефир Ю.В., Дигтярь А.В., Рычихина Е.М.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: digtyar@mail.ru

Принятый в США в начале 1983 г. Закон об орфанных лекарственных препаратах впервые в мире предоставил особый статус препаратам для лечения малораспространённых заболеваний. В течение последующих лет правительственные меры поощрения разработчиков орфанных лекарственных средств были одобрены в ряде развитых стран, включая Японию (1993 г.) и государства Европейского Союза (2000 г.). Такие меры включают в себя снижение или освобождение от регистрационных пошлин, ускоренную процедуру регистрации, гарантии государства на исключительное право сбыта нового препарата после его одобрения и др. В России законодательные определения редких заболеваний и орфанных препаратов введены в 2011-2014 гг. В статье анализируются история вопроса, мировой опыт регулирования обращения орфанных лекарственных средств, обобщаются российские законодательные инициативы и правительственные решения в этой области. Кроме того, рассматриваются вопросы экспертизы орфанных лекарственных средств в Российской Федерации и возможности совершенствования законодательства.

Ключевые слова: редкое заболевание, лекарственное средство, орфанный препарат, орфанный статус, федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», экспертиза орфанных препаратов, ускоренная процедура

GROUNDS AND AIMS OF ORPHAN MEDICINE DESIGNATION – WORLD'S ADAPTATION AND THE REGULATORY ENVIRONMENT IN THE RUSSIAN FEDERATION. A COMPREHENSIVE REVIEW

Olefir Iu.V., Digtyar A.V., Richikhina Ye.M.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: digtyar@mail.ru

In the U.S. the Orphan Drug Act was adopted in 1983 – for the first time in the world – to provide incentives for the medicines tentative to treat rare conditions and diseases. Further, to make efficacious such good concepts and solemn convictions on this matter, in the course of the next years similar statutory encouragements have been accepted in some leading countries including Japan (1993) and European Union (2000). For example, companies may develop orphan drugs in order to gain preferences in reducing or exemption of duties, follow accelerated review and marketing procedure, acquire guaranteed marketing exclusivity etc. The definitions of both rare (orphan) diseases and orphan drugs were first entered into Russian legislation in 2011-2014. This article takes an exploration of historical background and the issues regarding orphan medicines regulation worldwide and descries Russia's current orphan legislation and the governmental decrees to secure this matter. We also discuss expected approach to expertise of the orphan drugs in the Russian Federation, as well as remaining challenges and proposed improvement of the domestic legislation.

Keywords: rare disease, drug, orphan medicine, orphan designation, federal law «On circulation of medicines», orphan designation regulation, accelerated review

Добродетельная цель обеспечения фундаментального равенства и неотъемлемости права на поддержание здоровья людей, страдающих от заболеваний с низкой (относительно других) распространённостью исходит из духа Всеобщей декларации прав человека, принятой Организацией Объединённых Наций в 1948 г. [1].

История специальных мер и принципов защиты пациентов с редкими заболеваниями и поощрительных мер для разработчиков соответствующих лекарственных средств (ЛС) началась в Соединённых Штатах Америки. Созданное там в 1906 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) устанавливает нормы в принципах регулирования области обращения ЛС и непосредственно контролирует соблюдение соответствующих законов. Однако до 1938 г. серьёзные обеспечительные рычаги влияния на безопасность и эффективность поступающих в США в продажу ЛС у FDA отсутствовали.

В 1938 г. в США был принят Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (англ. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*): он был подписан Президентом Франклином Рузвельтом 25 июня 1938 г. [2]. Принятию закона содействовали общественный резонанс, обращения к Президенту США и результаты исследований FDA в отношении при-

чин смерти более 100 пациентов в 15 штатах, принявших ядовитую суспензию стрептоцида (*Elixir sulfanilamide*), которую фирма С.Э. Массэнджилл (*S.E. Massengill Company*) выпустила в 1937 г. на рынок без каких-либо предварительных исследований безопасности; антибактериальный препарат растворяли в смеси, содержащей диэтиленгликоль (Диэтиленгликоль токсичен: при попадании в организм вызывает острое отравление, поражает почки и печень (ГОСТ СССР «10136-77 – Диэтиленгликоль» // ОКП 24 2213 0000»), однако до инцидента с «*Elixir sulfanilamide*» это было неизвестно) с целью получить жидкую лекарственную форму [3]. До принятия этого Закона лекарственные препараты в США могли выпускаться в свободную продажу без ограничений, по желанию разработчиков или производителей [4]. Так впервые было принято законодательное требование доказывать безопасность препаратов перед разрешением их широкого использования. Закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах действует в США и по настоящее время, и все изменения регуляторных и защищающих пациентов законодательных требований вводятся поправками к этому основному закону о ЛС.

Уже к 1960-м гг. возросшие требования к качеству, эффективности и безопасности ЛС, во многом обусловленные ещё одной трагедией – массовым бездоказательным применением препаратов талидомида беременными женщинами в Европе и Канаде (В США благодаря принципиальности и научной объективности сотрудницы FDA Фрэнсис Келси (*Frances Oldham Kelsey*; 1914-2015) талидомид, заявленный компанией «Ричардсон Меррелл» (*Richardson Merrell*) под торговым названием Kevadon, так и не получил одобрения регулятора и не поступил в национальное обращение (в 1962 г. Ф. Келси получила за это Президентскую награду за выдающуюся гражданскую службу).), обусловили принятие законопроекта (одобрен 87-м Созывом Конгресса США, подписан Президентом Джоном Кеннеди 10 октября 1962 г.), известного как «Поправка Кефовера-Харриса» (*Kefauver Harris Amendment*), или Поправка об эффективности лекарственных средств [5, 6]. Эта поправка к Закону о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах обязала производителей ЛС представлять при государственной регистрации доказательства их эффективности (до этого требовалось доказывать только их безопасность), указывать в рекламе ЛС и в их инструкциях по применению достоверную информацию о побочных реакциях, а также в определенной степени регулировала вопросы производства воспроизведенных препаратов. Впервые в мире было введено требование информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании (КИ), что положило начало эре контролируемых КИ и введению принципов GCP (надлежащей клинической практики) при проведении таких исследований, включая подачу точных и своевременных сведений о нежелательных явлениях. Фармацевтические компании уже не могли делать рекламных заявлений об эффективности своих препаратов, которые не были бы подкреплены научными доказательствами и не были бы включены в инструкцию по применению (текст проекта которой подлежал бы научной экспертизе в FDA) [6, 7].

Поправка Кефовера-Харриса и вызванные ею последующие ужесточения регистрационных и регуляторных требований полностью изменили систему одобрения и государственного контроля над обращением ЛС в США, а вслед за ними и в остальных странах [8], оказала решающее влияние на возникновение современных принципов экспертизы ЛС для медицинского применения, центральным из которых является строго положительное отношение ожидаемой пользы медицинского применения лекарственного препарата к возможному (и в приемлемой степени максимально изученному до одобрения) риску его применения. В то же время стоимость научно-исследовательских работ, результатами которых разработчики новых препаратов должны были обосновать экспертному учреждению целесообразность одобрения своего продукта, многократно возросла, и, как следствие, в новых условиях фармацевтические компании стали концентрировать свои ресурсы на разработке препаратов с потенциально большой целевой группой пациентов как потребителей создаваемого ЛС для возмещения всё возрастающих расходов на исследования. Неизбежно с этим более редкие заболевания, от которых страдали тысячи и десятки тысяч – но не миллионы – людей стали игнорироваться разработчиками, поскольку экономическая выгода от продвижения соответствующих лекарственных и диагностических средств до уровня национального оборота была низкой или несущественной, и приобрели название «осиротевших» (орфанных, от англ. *orphan* – сирота). За 10-15 лет после принятия поправки Кефовера-Харриса создалась ситуация, когда новых эффективных препаратов для лечения редких заболеваний просто не создавалось, или количество

таких препаратов было очень мало: примерами таких редких (для США) заболеваний являются лепра, болезнь Хантингтона, муковисцидоз, боковой амиотрофический склероз, некоторые аритмогенные кардиомиопатии и др. [9, 10].

К 1983 г. в США было одобрено только 38 препаратов для лечения редких заболеваний [11]. В начале 1980-х гг. Эби Мейерс (*Abbey Meyers*), чей сын страдал от синдрома Туретта, вместе с пациентами с орфанными заболеваниями и членами их семей, представителями благотворительных движений создала Национальную Организацию редких заболеваний (*National Organization for Rare Disorders, NORD*), и стала её президентом [12]. Пациентов с синдромом Туретта в США было приблизительно 100 000, и поэтому сын Эби, получая экспериментальное медикаментозное лечение, тем не менее не мог рассчитывать, что разработчики и производители ЛС будут экстенсивно развивать неприбыльные направления и экономически неперспективные исследования.

В свете стремления улучшить общее благополучие жителей Планеты, присущего 1970-м гг., и повышения внимания к вопросам здоровья, Национальная Организация редких заболеваний (ещё до своего официального оформления), и другие активисты лоббировали принятие Закона об орфанных лекарственных препаратах (*Orphan Drug Act*) как поправки к Федеральному закону о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (*Закон о внесении изменений в Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах для способствования разработкам лекарственных препаратов для редких заболеваний и расстройств, и для других целей*) [13]. Главным формальным инициатором этого законопроекта (H.R. 5238) был Генри Ваксман (*Henry Waxman*), председатель подкомитета по здоровью (в составе комитета Палаты представителей по энергетике и коммерции). 4 января 1983 г. Президент Рональд Рейган подписал законопроект H.R. 5238 и обратился к согражданам со специальным обращением, посвященным этому акту, которое заключил словами: «Жаль только, что одним росчерком пера я не могу также постановить, чтобы прекратились боль и муки людей, страдающих от этих болезней» («*I only wish with the stroke of this pen I could also decree that the pain and heartache of people who suffer from these diseases would cease*» [10]).

Закон устанавливал главный критерий, по которому лекарственным препаратам, вакцинам и диагностическим средствам мог быть присвоен орфанный статус: это предназначение для лечения (или диагностики) заболевания, которое затрагивало менее 200 000 граждан США. Такой статус давал компании-разработчику данного средства право исключительной (монопольной) его реализации в течение 7 лет (Англ. «*market exclusivity (period)*»: не зависит от патентного статуса препарата, более того – его срок отсчитывается только с момента одобрения регулятором данного препарата. При этом если в течение действия данного исключительного права другая компания разработала препарат для лечения этой же редкой болезни, то она должна доказывать, что её препарат явно фармакологически превосходит (например, он менее токсичен или более эффективен), чем уже одобренный по данному показанию препарат (так, препарат Rebif (разработчик Merck Serono, Германия) 07.03.2002 г. «ниспроверг» исключительное рыночное право препарата Avonex (разработчик Biogen, США) в силу своего клинического превосходства (МНН – интерферон бета 1а)). Таким образом, «исключительное рыночное право» отличается от простой патентной защиты новой молекулы и является наиболее весомым (с позиции производителей) преимуществом среди мер правительственной поддержки орфанных препаратов), ускоренную процедуру рассмотрения препарата, налоговый кредит до 50 % стоимости разработки, и другие поощрения.

Эффективность декларированных Законом об орфанных препаратах стимулирующих мер явствует из следующих цифр. С момента его подписания к маю 2010 г. FDA одобрило 353 орфанных препарата и предоставило орфанный статус 2 116 молекулам и соединениям [14], к февралю 2015 г. было одобрено уже 511 орфанных препаратов, орфанный статус был предоставлен в 3 280 случаях (при этом общее число заявок в FDA на такой статус составило около 4 700) [15]. Более 200 орфанных заболеваний стали рассматриваться в медицине как излечимые или медикаментозно купируемые [14]. Так, например, медианный возраст выживаемости при муковисцидозе в США в конце 1950-х гг. составлял 6 месяцев; в 2010 г. этот показатель составлял около 37 лет для женщин и 40 лет для мужчин [16] (при этом муковисцидоз диагностируется с одинаковой частотой у мужчин и женщин).

Орфанные ЛС ныне являются более чем значительной областью всей фармацевтической разработки. Например, в 2014 г. из 41 нового (оригинального) препарата для медицинского применения (не включая вакцины, клеточные, тканевые и генотерапев-

тические средства), одобренного в США, как сообщается в ежегодном отчёте Центра по экспертизе и исследованиям ЛС при FDA (*Center for Drug Evaluation and Research*), 17 были препаратами для лечения орфанных заболеваний (41 %). Это Cerdelga (*eliglustat*) для лечения болезни Гоше́ типа 1, Vimizim (*elosulfase alfa*) для лечения мукополисахаридоза IVA типа, Sylvant (*siltuximab*) для терапии многоочаговой болезни Кастлемена и другие инновационные препараты [17]. Более того, в 2015 г. уже 21 из 45 (то есть 47 %!) одобренных в США оригинальных ЛС были зарегистрированы в статусе орфанных, включая Orkambi (*lumacaftor/ivacaftor*) для пациентов от 12 лет с муковисцидозом [18].

Показательно, что все три упомянутых нами Президента США, подписывавшие важнейшие акты о лекарственных средствах, имели редкие заболевания: Франклин Делано Рузвельт (1882 – 1945) страдал от полирадикулоневропатии, синдрома Гийена-Барре [19], Джон Фицджеральд Кеннеди (1917 – 1963) – от болезни Аддисона, при которой развивается надпочечниковая недостаточность (а также от последствий фронтовых ранений) [20], Рональд Уилсон Рейган (1911 – 2004) – от болезни Альцгеймера [21]. Как следствие, Рузвельт ещё с начала 1920-х гг. передвигался на инвалидной коляске, Кеннеди, как стало известно в 2002-м г. после истечения срока хранения медицинской тайны, принимал от 8 до 20 лекарственных препаратов ежедневно, включая наркотические анальгетики и метамфетамин (Как мрачно заметил однажды Роберт Фрэнсис Кеннеди, «если моего брата укусит комар, этот комар умрёт» (*If a mosquito bites my brother, the mosquito dies*) [22]), и в последние годы жизни зачастую не мог находиться в положении стоя более 20-25 минут [23; 24], а у Рональда Рейгана ранние симптомы нейродегенеративного заболевания проявились ещё во время президентского срока (Рейган является старейшим инаугурированным Президентом США (он занял пост 20 января 1981 г. в возрасте 69 лет), также старейшим Президентом в должности – 77 лет), как это было показано последующими ретроспективными психолингвистическими исследованиями [21]. Но тем не менее эти три человека вошли в историю как самые выдающиеся американские президенты XX века, люди, уверенно управлявшие державой в важнейшие моменты. Этот факт ещё раз подчеркивает моральную обоснованность и действенную целесообразность всемерной поддержки здоровья и развития человека: достоинства и значение жизни бесценны.

В современном мире, основанном на информации, её свободном потоке и постиндустриальной глобальной сетевой экономике, финансовый капитал вообще перестал быть критически определяющим фактором, как это было все последние пять столетий – с расцвета свободной коммерции, порождённого Великими географическими открытиями [25]. В информационную эпоху, когда человек фактически не привязан в рамках профессионального и вообще онтологического выбора к пространству, паттернам предыдущих поколений, стоимость средств производства в большинстве случаев пренебрежимо мала, доступ к освоенным человечеством знаниям мгновенен, а компании озабочены не поиском денег, а поиском идей, куда их есть смысл инвестировать – капитал не является ныне ограничивающим ресурсом. Сегодня, как никогда прежде в истории, все достижения определяются именно самим человеком – его способностью развиваться, а главным вопросом прогресса становится безграничный потенциал этой способности.

Часть I. Редкие (орфанные) заболевания

Редкие заболевания отличаются большим видовым разнообразием: по оценкам, их более 7 000, каждую неделю в медицинской периодике появляются сообщения о новых выявленных заболеваниях. Частота их встречаемости варьирует: так, недостаточность фосфопентозоизомеразы (рибозо-5-фосфат-изомеразы, КФ 5.3.1.6), фермента пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы, катализирующего превращение *D*-рибулозо-5-фосфата в его альдоизомер, *D*-рибозо-5-фосфат, вызываемая мутацией RPI(Ala_{61}Val) в гене данного белка (причём экспрессия мутантного аллеля различается в разных тканях), была обнаружена в 1999 г. у юноши 1984 г. рождения, и более пациентов с такой энзимопатией диагностировано пока не было [26]. Эта болезнь, таким образом, является самой редкой на Земле. Патология клинически проявляется как прогрессирующая лейкоэнцефалопатия (дисплазия *substantia alba*), а также периферической нейропатией и нарушениями метаболизма полиолов [27]. Другое редкое заболевание, наследственная оротацидурия, передающееся по аутосомно-рецессивному механизму, характеризуется недостаточностью сразу двух ферментов: оротат-фосфорибозилтрансферазы (КФ 2.4.2.10) и оротидин-5’-фосфат-декарбоксилазы (КФ 4.1.1.23) [28]. Патология проявляется в виде анемии, лейкопении, агранулоцитоза, отставанием в развитии и др., и из-

вестно только приблизительно 20 человек в мире, страдающих от этой болезни [29].

Другие редкие заболевания могут быть не столь редкими (десятки и сотни тысяч страдающих), однако, подобно этим двум патологиям, большая часть их является врождёнными, обусловленными мутациями (главным образом генными). Как правило, они также характеризуются трудностью и длительностью диагностирования (чем реже болезнь, тем соответственно меньше врачей обладают опытом её распознавания и лечения), тяжестью (так как правильная диагностика зачастую занимает несколько месяцев и даже лет) и низким качеством жизни; в ряде случаев редкие болезни неизлечимы на данном этапе развития человечества. Этиология их редко бывает ясна, спекулятивны также патогенетические механизмы. Это во многом обусловлено малым (относительно других заболеваний) количеством исследований, хотя некоторые редкие заболевания интенсивно изучаются (муковисцидоз, болезнь Фабри, гемофилия и др.), либо были достаточно хорошо изучены предыдущими поколениями (нарушения обмена ароматических аминокислот, лепра).

Особые черты большинства редких заболеваний отражаются и в сложности разработки препаратов для их лечении – орфанных препаратов. Подавляющее большинство их – это моноклональные антитела, иные белковые молекулы (например, различные компоненты гемокоагулянтной системы), в ряде случаев синтетические фрагменты нуклеиновых кислот, антисмысловые олигонуклеотиды [9, 15, 17, 18]. В настоящее время бóльшая часть орфанных препаратов представляет собой средства для патогенетической либо заместительной терапии, однако большие надежды возлагаются на средства передовой терапии, такие как, например, клеточные трансплантаты в органы с нарушенной функцией или генотерапевтические препараты, в том числе для фетальной генотерапии.

Вместе с тем, не все препараты для лечения редких заболеваний являются сложными белковыми молекулами или инновационными высокомолекулярными соединениями: так, одобренный FDA 04 сентября 2015 г. первый препарат для лечения наследственной оротацидурии Xuriden представляет собой достаточно простую с точки зрения биохимии молекулу – нуклеозид, уридина триацетат [29]. Xuriden (инноватор – *Wellstat Therapeutics Corporation*, Gaithersburg, Мэрилэнд, США) предназначен для применения *per os*, и является средством заместительной терапии, возмещающим в организме недостаток уридина.

Следует особо подчеркнуть, что редкие заболевания могут быть редкими в одной части света и распространёнными в другой; частота заболевания также изменяется во времени. Например, лепра (проказа), которая в Античности и во времена Европейского Средневековья являлась распространённым, социально значимым заболеванием, ныне в России и США является очень редким (несколько сотен пациентов) заболеванием, однако в ряде глубинных районов Индии, Бангладеша и Бразилии по-прежнему распространена. Чёрная оспа, которая в предыдущие столетия была угрозой общемирового масштаба, жесточайшим ужасом целых континентов, в XVIII веке была существенно ограничена в распространении благодаря научным достижениям, ставшим возможными в эпоху светского Просвещения, а в 1958-1980 гг. по инициативе врачей-активистов Советского Союза и вовсе уничтожена на Планете [30]. Однако поднимаются новые заболевания, которые из неизвестных ранее или малораспространённых могут стать или уже стали по разным причинам угрозами международного характера (лучевая болезнь, ВИЧ-инфекция, алиментарные дислипидемии и др.), либо которые из эндемических заболеваний в силу глобализации имеют тенденцию стать таковыми (легионеллёз, геморрагическая лихорадка Эбола, лихорадка Зика и др.).

Вместе с тем, в любом случае для большого числа болезней так или иначе свойственны национальные (связанные с происхождением индивидуума), эндемические или социальные особенности, влияющие на их эпидемиологию. Так, например, муковисцидоз (эта патология относительно хорошо изучена, и в отношении её терапии достигнуты, как уже упоминалось, значительные (сравнительно с наследственными заболеваниями в целом) успехи) является весьма распространённой болезнью среди представителей Европеоидной расы (частота встречаемости 1:3300). Среди жителей стран Латинской Америки он встречается с частотой 1:9500. Однако в тоже время среди представителей Монголоидной и Негроидной рас (проживающих в географически коренных регионах) муковисцидоз существенно редок: частота его менее 1:50000. Но среди этнических представителей этих рас, проживающих в США, частота данной патологии уже выше: 1:15300 для Негроидов и 1:32100 для Монголоидов) [31], что скорее всего объясняется метисацией. А самая высокая доля этого аутосомно-рецессивного заболевания зафиксирована в Ирландии: по состоянию на 2000 г. муко-

висцидоз диагностировали там у одного из 1 353 человек [32].

Этот пример демонстрирует, что «орфанность» заболевания не может просто экстраполироваться на основании регуляторного опыта или эпидемиологической картины в других странах. Критерий «орфанности», по крайней мере для крупных государств, должен устанавливаться на национальном уровне, и при этом в дальнейшем он может быть пересмотрен по результатам эпидемиологического мониторинга. В России, как в многонациональном и громадном по территориальной протяжённости государстве, частота встречаемости муковисцидоза аналогичным образом имеет и значительные региональные различия. По данным исследований 2007-2011 гг., доложенным на X Национальном конгрессе «Муковисцидоз у детей и взрослых» (г. Ярославль, 1-2 июня 2011 г.) она колеблется от 1:2500 до 1:17000, а в среднем по Федерации составляет 1:10000 [33]. То есть в абсолютном выражении это приблизительно 15 000 пациентов (для сравнения, по состоянию на 2013 г. в США – 28 103 человек, а всего в мире – около 70 000 [34].

С целью повышения информированности общества и органов государственной власти о редких заболеваниях и проблемах пациентов и в знак солидарности с ними, с 2008 г. (в России – с 2009 г.) по инициативе некоммерческой организации «Европейская организация редких заболеваний» (*European Organization for Rare Diseases, EURORDIS*), в последний день февраля отмечается День редких заболеваний [35]. В 2016 г. этот день был отмечен 29 февраля [36].

Часть II. Международный опыт

США стали первым государством, законодательно внедрившим национальную систему поддержки разработки орфанных препаратов. Сравнительные исследования показывают, что США обладают наиболее развитыми системой регулирования и нормативно-правовой базой в сфере обращения ЛС [37], поэтому законодательные инициативы этой страны оказывают существенное влияние на другие.

Вслед за США орфанное законодательство (ОЗ) приняла Япония, которая является одной из стран с наиболее эффективной системой общественного здравоохранения в мире: правительство ежегодно тратит более 300 млрд USD на расходы в этой области [38]. Уже в 1985 г. в Японии было постановлено, что для препаратов для лечения редких заболеваний объём регистрационного досье может быть уменьшен, а его рассмотрение будет проводиться в ускоренном режиме (ускоренная процедура регистрации). В 1991 г. ОЗ было принято в Республике Сингапур (население около 5,5 млн человек), в апреле 1993 г. – в Японии – уже как соакцентированный пересмотр Закона о фармацевтической деятельности. Японское право в данной области в целом реплицирует соответствующее законодательство США, но при этом поощрительные меры там также распространяются на медицинские изделия (Что имеет следствием опережающее развитие медицинских технологий и доведение их до пациентов. Так, 30.01.2016 г. Минздрав Японии впервые включил использование киборг-костюмов, которые помогают двигаться и осуществлять многие волевые физические действия пациентам со спинно-мускульной атрофией и боковым амиотрофическим склерозом, в систему обслуживания по медицинскому страхованию (таких пациентов в Японии насчитывается приблизительно 3 400 человек при населении 127 млн) [39]) [40].

В Австралии ОЗ было введено в 1998 г., в Европейском Союзе – с 2000 г. (Постановление (ЕС) № 141/2000) [41]. Как правило, ОЗ не имплементируется, а принимается в государстве с учётом местных правовых, экономических и иных особенностей. В то же время 08.11.2007 г. FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) объявили, что отныне будут использовать единую форму заявления о предоставлении лекарственному препарату орфанного статуса (англ. *Common Application for Orphan Medicinal Product Designation*) с целью уменьшения административного бремени для тех компаний, который намерены регистрировать свой инновационный препарат и в США, и в Евросоюзе, и тем самым повышения доступности орфанных ЛС на территории обеих юрисдикций [42].

Данные по особенностям регистрации и регулирования обращения орфанных ЛС в некоторых ведущих странах суммированы в таблице. Особый интерес представляет устанавливаемый государством критерий численности населения, затронутого данным редким заболеванием: в некоторых странах, включая США, он абсолютный; но в большинстве других (в том числе в Евросоюзе и Российской Федерации) – относительный.

Как видно из таблицы, в большинстве развитых государств мира разработка, экспертиза и регистрация орфанных препаратов поощряется их правительствами. Таковое поощрение орфанных препаратов осуществляется в различных формах. Введение ОЗ в правовое обеспечение здраво-

охранения происходило не одномоментно, а на протяжении последних 25-30 лет. В разной степени в большинстве этих стран также действуют национальные планы управления редкими болезнями, государственные и частные программы помощи пациентам с редкими заболеваниями [43] и иные, помимо фармакотерапии, меры поддержки [44]. Тем не менее, в ряде стран мира до сих пор не установлено каких-нибудь законодательных инициатив по стимулированию разработки и производства орфанных ЛС. Это, в частности, Канада, Швейцария, Македония, Сербия, Израиль и Турция. Более того – Китай и Индия, две крупнейших по населению державы нашей Планеты – с суммарной численностью около 2,7 млрд человек – не имеют ни ОЗ, ни национальных планов помощи пациентам с редкими заболеваниями [45]. Впрочем, можно предположить, что именно громадная численность населения в Китае и Индии и является феноменологической причиной отсутствия в этих республиках ОЗ.

Особенности орфанного регулирования в разных государствах и союзах

Элемент	США	Европейский Союз	Япония
1	2	3	4
Закон или постановление	Orphan Drug Act of **1983**	Regulation (CE) № 141/2000 (**2000**)	Orphan Drug Regulation (**1993**)
Регуляторный или экспертный орган	Office of Orphan Products Development at FDA	Committee on Orphan Medicinal Products в составе EMA	MHLW/OPSR (Orphan Drug Division)
Распространенность орфанного заболевания	Менее 200 000 человек (~ прибл. 6,4 на 10 000)	Не более 5 из 10 000 человек в Союзе (прибл. 1:2000)	4 на 10 000 (прибл. 1 на 2500, то есть менее 50 000 в стране)
Исключительное «рыночное» право	7 лет	10 лет	10 лет
Финансовое стимулирование	До 50% субсидирование КИ	По разному в разных государствах	Есть государственное субсидирование
Ускоренная процедура	Да	Возможна	Да, и сокращение объема досье
Научное консультирование	Да	Да	Да (по запросу)
Снижение регистрационных пошлин	Да (как правило, освобождение от пошлин)	Полное или частичное освобождение от пошлин	Да (освобождение от пошлин)

Окончание таблицы

Австралийский Союз	Республика Корея	Сингапур	Казахстан	Российская Федерация
5	6	7	8	9
Orphan Drug Policy Therapeutic Goods Act and Regulations (**1998**)	MFDS Notification No. 2013/222: Provision on Designation of OD (**1998**)	Закон о ЛС (Глава 176, Раздел 9: Orphan Drugs Exemption) (**1991**)	Приказы Министра здравоохранения Республики от **18.11.2009 г.** № 735 и 736	Закон от **21.11.2011г.** № 323-ФЗ и Закон от **22.12.2014 г.** № 429-ФЗ
The Therapeutic Goods Administration (TGA)	MFDS/KFDA	Ministry of Health	РГП «НЦ экспертизы ЛС, изделий медназначения и медтехники»	ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
1 на 10 000 (то есть менее 2000 человек в Союзе)	Менее 20 000 человек в стране	Менее 20 000 человек в городе	Не более 10 000 человек в стране	Не более 10 случаев на 100 тысяч населения + ***Два Перечня***
Нет	Нет	10 лет	Нет	Нет
Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Да	Да	Да	Да (ст. 736_82)	Да
Да (по запросу)	Возможно	Возможно в частном порядке	Нет	Нет (в перспективе – да)
Да (уменьшение пошлин)	Да	Нет	Нет	Нет (ст. 333.32.1 НК РФ – 25 000 рублей)

Рассматривая же страны с принятыми в них законами о мерах поощрения производства орфанных ЛС, мы можем кратко обобщить совокупность таких мер и выделить базовые стимулирующие принципы ОЗ:

● Налоговые льготы (*tax incentives / tax credits*);

● Освобождение (полностью или частично) от пошлин, подлежащих уплате в целях проведения регистрационных экспертиз и инспекций;

● Усиленная патентная защита нового препарата;

● Защита исключительного рыночного права (*market exclusivity*): в определённый период не будет зарегистрирован ни один препарат с теми же показаниями в отношении данного заболевания (временное ограничение конкуренции на рынке) – с оговорками;

● Ускоренная процедура рассмотрения и одобрения орфанного ЛС регулятором (*accelerated review*);

● Субсидирование КИ для этих препаратов;

● Научное консультирование заявителей/разработчиков (обычно бесплатное) на всех этапах разработки орфанного препарата (*protocol assistance*);

● Создание государственных и партнёрских предприятий для участия в исследованиях, разработке и производству орфанных ЛС.

Таким образом, с 1983 г. законодательство в США, а затем и во многих других странах, включая 28 государств – членов Европейского Союза, оказало значительное влияние на пациентов с редкими заболеваниями. Стоит отметить, что помимо предоставления поощрений и стимулов для фармацевтических компаний в разработке терапевтических продуктов следствием «орфанного права» стала бóльшая вовлеченность пациентов в глобальный процесс появления новых лекарственных препаратов. Общества пациентов и вовлечённых лиц стали консолидироваться и действовать, приобрели опыт в коммуникации с врачами, учёными и представителями фармацевтических компаний на национальных и международном уровнях, что в многомерной совокупности факторов способствует прогрессу медицины [46].

И также указанные стимулы благоприятствовали и коммерческим интересам компаний-разработчиков ЛС. По опубликованным в аналитическом обзоре EvaluatePharma® «Orphan Drug Report 2015 3rd Edition – October 2015» сведениям, к 2020 г. общемировой рынок орфанных ЛС достигнет прогнозного уровня 178 млрд USD при обобществлённом среднегодовом темпе роста (*compound annual growth rate* – CAGR) с 2015 до 2020 гг. равном 11,7 %, что почти в два раза выше показателя CAGR по мировому рынку рецептурных препаратов в целом [47, 48]. Повышенное внимание правительств к орфанным ЛС будет способствовать тому, что к 2020 г. продажи их прогнозируются как 20,2 % от продаж всех *оригинальных* рецептурных ЛС в мире.

Особенности редких заболеваний ведут к тому, что медианная стоимость орфанных препаратов в расчёте на одного пациента в 13,8 раза выше, чем этот показатель для не-орфанных (Напомним, что кандидат в президенты США (выборы 08.11.2016 г.) Хиллари Клинтон (*Hillary Clinton*) в сентябре 2015 г. обнародовала предложения по ограничению роста цен на ЛС после того, как компания *Turing Pharmaceuticals* в лице CEO Мартина Шкрели внезапно подняла цену на препарат Daraprim (предназначенный для профилактики и лечения малярии, а также лечения инфекций, вызываемых *Toxoplasma gondii,* преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов) с 13,50 USD до 750 USD за 1 таблетку). К 2020 г. эксперты прогнозируют что одобренный в декабре 2005 г. препарат Revlimid (МНН – леналидомид, принадлежит Celgene, США) будет находиться на первом месте в мире по продажам среди орфанных ЛС (по всем показаниям) с оборотом 10 млрд USD; $CAGR_{2014\text{-}2020}$ = +12 %. На втором месте расположится Opdivo (МНН – ниволумаб, принадлежит Bristol-Myers Squibb, США) с ожидаемыми продажами 8,2 млрд USD ($CAGR_{2014\text{-}2020}$ = +233 %) [47]. Для сравнения, в США в 2014 г. Revlimid находился на 3-м месте по продажам, уступая Rituxan (ритуксимаб, Roche) и Copaxone (глатирамера ацетат, Teva Pharmaceutical Industries) [*ibid*.].

Эти цифры демонстрируют, как эффективное ОЗ способствует не только помощи пациентам, страдающим от редких заболеваний (обеспечение которой, полагаем, должно брать на себя государство или в иных случаях страховые обеспечители здравоохранения), но и высокой прибыльности тех компаний, которые взяли на себя вопрос разработки и первого вывода в обращение соответствующих препаратов и разрешили его.

Вместе с тем следует отметить, что сложившаяся система поддержки разработчиков орфанных ЛС находит и своих критиков. Так, проф. Аарон Кесельхайм (*Aaron S. Kesselheim*) из Harvard Medical School (США) в своей недавней работе с соавт. [49] приходит к выводу, что фактическая ориентация стимулирования инновационных орфанных ЛС на расширение поощрений

производителей таких ЛС (исключительное рыночное право, смягчение регуляторных барьеров в FDA и др.) смещает фокус благоприятствования с научно-исследовательской работы – и в последней, соответственно, в некоторой мере ощущается недостаток финансирования [49].

Таким образом, мы можем заключить, что ОЗ в большинстве ведущих стран мира оказало кардинальное воздействие на процессы разработки новых ЛС, их производство и продажи. Сложившаяся правоприменительная практика выработала ряд различных стимулов для фармацевтических компаний, что в относительно короткий период времени способствовало бурному прогрессу в разработке и поступлении в обращение множества инновационных ЛС, предназначенных для лечения редких заболеваний [9, 17, 18]. Более того, аналитически-прогнозные работы [44, 46, 47, 49] определяют, что в ближайшие годы сегмент орфанных ЛС на рынке и сущностное их разнообразие будут явственно увеличиваться.

Часть III. Законодательные меры обеспечения прав пациентов с редкими заболеваниями в Российской Федерации

Право каждого гражданина нашей страны на охрану здоровья и медицинскую помощь охраняется статьёй 41 Конституции России 1993 г. Там же постановляется, что в нашей стране «*финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, ... поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека*» [50].

Как и в ряде других стран, в силу многообразия, сложности диагностики, перманентного описания новых видов и другим причинам, в России нет точных данных о количестве лиц с орфанными заболеваниями. Однако исходя из косвенных данных и экстраполяций, таких лиц в нашей стране может быть от 1,5 до 5 млн [51] – и даже более.

Ввиду сложности и масштабности производств – орфанные препараты в основном представляют собой белковые молекулы или антитела, но в любом случае это почти всегда новые или инновационные средства – в России ограничено их производство. Однако отмечаются положительные тенденции: в настоящее время ряд отечественных производителей, включенных в государственные программы развития фармацевтической отрасли и стимулирования импортозамещения, развивают такие современные конкурентоспособные производства, следуя указаниям Президента Российской Федерации В.В. Путина о необходимости разрабатывать и предлагать новейшие отечественные препараты, в том числе для экспорта на мировой рынок [52].

С 2008 г. на территории России действует программа «7 высокозатратных нозологий», предполагающая научно обоснованное обеспечение (в том числе при амбулаторном лечении) соответствующими лекарственными препаратами пациентов с заболеваниями и состояниями, требующими проведения дорогостоящей терапии. Такие препараты централизованно закупаются за счёт средств федерального бюджета [53]. Выделение 7 нозологий, требующих высокозатратной фармакотерапии, в отдельную группу было проведено в рамках реформирования программы «ДЛО – ОНЛС» в 2008 г. [54]. Эти 7 состояний включают гемофилию, муковисцидоз, гипофизарный нанизм (карликовость), болезнь Гоше́ (глюкозилцерамидный липидоз), злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянный склероз, и также состояния после трансплантации органов и (или) тканей (Отметим, что первоначальный (март 2007 г.) список нозологий в рамках этой программы был иным – а именно: гемофилия, онкогематологические заболевания, инсулинозависимый сахарный диабет, муковисцидоз, состояния после пересадки органов и тканей [55]). Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц с указанными состояниями утверждён Распоряжением Правительства России от 30.12.2014 г. № 2782-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

В 2011 г. эти «7 нозологий» были поименованы в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ [56] (далее – Закон № 323-ФЗ) в тех частях его, где регламентируется передача осуществления федеральных полномочий в сфере охраны здоровья региональным органам государственной власти. Так, в ст. 15, ч. 8 Закона № 323-ФЗ постулируется, что лица, у которых установлен соответствующий диагноз заболевания (состояния), включаются в специальный Федеральный регистр, который ведётся уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в порядке, установленном Правительством Российской Федерации. Согласно постановлению Правительства от

26.04.2012 г. № 404 (ред. от 04.09.2012 г.) «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше́, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей», этот регистр ведётся Министерством здравоохранения России на основании сведений, представляемых уполномоченными органами исполнительной власти субъектов Федерации и Федеральным медико-биологическим агентством.

Цель программы «7 нозологий» – предоставление соответствующим пациентам ЛС за счёт средств федерального бюджета. Следует отметить, что в данный перечень входят состояния, как относящиеся к редким заболевания (муковисцидоз, гемофилия и др.), так и не являющиеся таковыми, но социальная значимость государственной поддержки лечения которых велика. В данном случае законодатель не преследовал цель обеспечить лекарственными препаратами всех лиц, страдающих от редких заболеваний; акцент был им сделан на выделении высокозатратных нозологий из программы дополнительного лекарственного обеспечения, реализуемой в нашей стране с 2005 г. [57]. (Например, в 2014 г. норматив финансовых затрат на одно лицо, включённое в федеральный регистр, составлял 35 095 рублей в месяц [58]). При этом в действующую редакцию (последний пересмотр – 30.12.2014 г.) перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц по программе «7 нозологий», утверждаемого федеральным Правительством и сформированному в установленном им порядке, включено 22 наименования (по МНН); в качестве примеров можно привести факторы свертывания крови VIII и IX, дорназу альфа, ритуксимаб, леналидомид и др. [59].

Программа «7 нозологий» является эффективной и успешной, она получает высокие оценки экспертов; одним из ключевых её преимуществ является то, что предоставление лекарственной помощи в ней предусмотрено фактически по нозологическому принципу, а не по статусу инвалидности [60]. Разработчики и производители современных ЛС в России с большим интересом относятся к включению препаратов в программу, так как в этом случае производство орфанных препаратов становится экономически оправданным [61].

Однако она, разумеется, в силу своей видовой ограниченности не может гарантировать лекарственную помощь всем пациентам с редкими заболеваниями. По состоянию на 01.12.2013 г. количество граждан, имеющих состояния, требующих лечения дорогостоящими препаратами в рамках программы «7 высокозатратных нозологий», составляло около 130 000 человек [62].

Отметим здесь, что с 01 января 2018 г. Российская Федерация передает органам государственной власти субъектов Федерации осуществление полномочий по организации обеспечения пациентов с «7 нозологиями» лекарственными препаратами по соответствующему перечню (утверждение и формирование его остаётся в ведении Правительства России) (ст. 15, ч. 1, п. 2 Закона № 323-ФЗ; *NB:* не вступил в силу на момент написания статьи); при этом средства на осуществление переданных полномочий будут предусматриваться в виде субвенций из федерального бюджета (ст. 15, ч. 2 Закона № 323-ФЗ). При вступлении этого положения Закона № 323-ФЗ в силу также становится актуальной ч. 12 ст. 15 этого же закона, которая вверяет Правительству России право принимать решение о включении в перечень заболеваний, указанных в п. 2 ч. 1 ст. 15 (то есть «7 нозологий») дополнительных заболеваний (для лечения которых обеспечение граждан препаратами осуществляется за счет средств федерального бюджета). Однако в настоящее время у нас нет информации о возможном расширении.

Таким образом, отмечая такие преимущества программы, как целевая эффективность (персонализированная помощь лицам, включённым в федеральный регистр), отсутствие необходимости получать или подтверждать статус инвалидности для получения адекватной и бесплатной лекарственной помощи (в отличии от ряда других программ) и финансирование на уровне федерального бюджета, мы можем заключить, что данная программа не решала и не решает принципиальных вопросов о защите всех пациентов с орфанными заболеваниями и мер государственного стимулирования разработки и производства препаратов для лечения таких заболеваний.

Очевидно, что необходимы более широкие и в то же время концептуально связанные с фармацевтической разработкой и производством законодательные инициативы. И в определённой степени такие инициативы в России к настоящему времени осуществлены.

В 2010 г. в сфере нормативно-законодательного регулирования обращения лекарственных средств в России произошло основополагающее изменение: 12 апреля 2010 г. Президент России Д.А. Медведев

подписал Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [63] (далее – Закон № 61-ФЗ).

Федеральный закон № 61-ФЗ существенно изменил практически все аспекты обращения ЛС на большинстве этапов их жизненного цикла – от разработки, доклинических и клинических исследований до ввоза и вывоза с территории России, затронул вопросы их научной экспертизы, государственной регистрации, мониторинга безопасности, реализации, ценообразования и др. [64]. Действовавший до вступления в силу Закона № 61-ФЗ Федеральный закон от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» [65] предусматривал возможность государственной регистрации ЛС (и, соответственно, производства, продажи и применения их на территории Российской Федерации) на основании результатов КИ лекарственного препарата безотносительно к месту проведения таких исследований [65, ст. 19]; иначе говоря, федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входило осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения ЛС, и подведомственное ему научное экспертное учреждение принимали к рассмотрению документы и данные о результатах доклинических, фармакологических, токсикологических и клинических исследований ЛС как проведённых в нашей стране, так и в зарубежных государствах.

Вступивший в законную силу 01.09.2010 г. Закон № 61-ФЗ однако стал требовать (ст. 18) проведение КИ лекарственного препарата для медицинского применения в целях его государственной регистрации именно на территории России (хотя бы частично). Он, таким образом, в 2010 г. поставил своего рода барьер для орфанных препаратов, так как проведение КИ для них имеет особенности, проистекающие именно из-за низкой распространённости соответствующих заболеваний: сложности поиска таких участников с диагностированным орфанным заболеванием, соответствующих критериям включения в исследование, поиска исследовательских центров с обладающими адекватной квалификацией исследователями, имеющих релевантное инструментальное оборудование, и так далее [66]. Вследствие ограниченной возможности включать субъектов в КИ орфанных препаратов статистическая методология, применяемая в КИ не-орфанных ЛС (например, при проверке гипотезы о не меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с референтным, доказательстве клинического превосходства и др.), зачастую оказывается неприменимой при подтверждении статистической значимости полученных результатов на основании распространённых подходов. Необходимость того, что на профессиональном языке КИ стало именоваться «локальными исследованиями», затруднила и замедлила государственную регистрацию орфанных препаратов в России.

Так как пациенты с орфанными заболеваниями оказались в неравноправном положении, сложившаяся ситуация вызвала реакцию общественности в виде обращений обществ пациентов в органы исполнительной власти, заявлений «лидеров мнения» клинической медицины, обсуждений на круглых столах в Минздраве и законодательных институтах. Уже в следующем, 2011 г., в разработанный Закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», подписанный Президентом России 21 ноября 2011 г., были включены положения о редких заболеваниях, что стало первым в нашей стране их упоминанием в федеральном законодательстве. Отметим, что в силу сложившихся в российской юрисдикции в последние годы особенностей Закон № 323-ФЗ подвергался изменениям за 4 года после принятия более 20 раз, однако положение о редких заболеваниях было в нём с самой первой редакции.

Что же определил Закон № 323-ФЗ в отношении существа рассматриваемых нами вопросов?

Во-первых, он ввёл определение – впервые было постулировано, что:

«*редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения*» Российской Федерации (ст. 44, ч. 1).

Во-вторых, он закрепил полномочия органов государственной власти субъектов Федерации в деле организации обеспечения граждан лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или инвалидности (ст. 16, ч. 1, п. 10). Подчеркнём, что в отличие от перечня «7 нозологий», в рамках которого организация обеспечения лекарственными препаратами соответствующих лиц лишь передаётся в регионы [56, ст. 15], и то не ранее 2018 г., в данном случае речь идёт уже о постоянном ведении этого вопроса органами государственной власти «на местах», что логично. Согласно ч. 9. ст. 83 Закона № 323-

ФЗ обеспечение граждан препаратами для лечения заболеваний, включенных в указанный перечень (за исключением «7 нозологий») осуществляется за счет средств бюджетов *субъектов* Российской Федерации. Представители федеральной власти, однако, в 2015 г. отмечали ненадлежащую организацию обеспечения граждан, проживающих в отдалённых и труднодоступных местностях нашей страны и страдающих жизнеугрожающими орфанными заболеваниями, необходимыми лекарственными препаратами [67].

В-третьих, закон определил, что перечень редких (орфанных) заболеваний формируется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (то есть Министерством здравоохранения России) на основании статистических данных и размещается на его официальном сайте в сети «Интернет» (www.rosminzdrav.ru) [56, ст. 44, ч. 2].

Во исполнение Закона № 323-ФЗ, на основании собранных статистических данных, Минздрав России публикует этот перечень на *web*-странице – [68]. Там же размещена специальная форма для заполнения заинтересованными лицами (то есть – лечащими врачами), предназначенная для доведения до Минздрава России информации (предложений) о внесении редкого заболевания в перечень [69].

Рассмотрим особенности данного перечня на момент написания статьи. Характерно, что употребление в Законе слова «формируется» подразумевает определённую динамичность: поименованные в перечне нозологии могут быть исключены, а новые могут быть добавлены; далее, законодатель не требует утверждения кем-либо данного перечня, таким образом вверяя Минздраву страны функцию наполнения и поддержания актуализации этого списка. Это обосновано, так как выше мы упоминали, что статус «орфанности» определённого заболевания может изменяться во времени, будучи функцией эпидемиологической картины и актуализации статистических данных. В настоящее время действует версия перечня от 19 февраля 2016 г., включающая 216 групп заболеваний (близкие по этиологии и патогенезу нозологические формы объединены в кластеры, поэтому перечень содержит не 216, а значительно больше редких заболеваний). Кроме названий заболеваний и их групп, перечень также включает код по МКБ-10, синонимы, принятые в русскоязычной литературе, нозологическую категорию. Например, в перечне присутствуют такие заболевания, как гликогенозы, различные иммунодефициты, хронический гистиоцитоз X, синдром Розаи-Дорфмана, нейрофиброматоз I типа, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, наследственная азооспермия, а также фенилкетонурия, алкаптонурия, синдром Туретта, синдром Гийена-Барре, болезнь Крона и др.

Предыдущей версией этого перечня была версия от 07.05.2014 г., включавшая 215 нозологических групп. Таким образом, за последние 22 месяца перечень *был изменён* дважды, то есть – важно подчеркнуть, что он вполне может подвергаться изменению, причём необязательно в сторону расширения.

В-четвёртых, Закон предписывает, что на основе перечня редких (орфанных) заболеваний, сформированного таким образом, Правительство Российской Федерации утверждает «Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» [56; ст. 44, ч. 3].

Действующим на данный момент, с 18.09.2012 г., является Постановление Правительства России от 26.04.2012 г. № 403 (ред. от 04.09.2012 г.) [70] (вместе с «Правилами 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»). Оно утвердило в этом перечне 24 заболевания. Цели данного перечня, как мы упоминали выше – обеспечение граждан, страдающих заболеваниями, включенными в него, лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания (например, соразмеренными аминокислотными смесями), и ведение федерального регистра лиц, страдающих от этих заболеваний (полномочия по ведению регистра находятся в компетенции Минздрава России).

Как видим, перечень не изменялся с апреля 2012 г., хотя очевидно, что 24 орфанных заболевания – чрезмерно краткий список, не обнимающий большинства страдающих. Неоднократно с момента утверждения различные лица, в том числе представители региональных властей, профсоюзов и медицинских ассоциаций, представители нижней и верхней палат федерального парламента [71] предлагали его расширить, тем самым распространив государственные меры поддержки на большее количество пациентов.

Таким образом, мы может заключить, что закон № 323-ФЗ установил нормы «ор-

фанности» в нашей стране, постулировал создание соответствующих перечней – это был первый и важный шаг вперёд. Однако понятия лекарственных препаратов, предназначенных для лечения пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, в законодательстве до недавнего (2015 г.) времени не было – что создавало некоторые проблемы в правоприменительной практике [67].

В связи с этим 22 декабря 2014 г. Президентом России В.В. Путиным был подписан Федеральный закон № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [72]. В частности, в новой редакции Закона № 61-ФЗ введено следующее понятие:

«*орфанные лекарственные препараты – лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний*» [63; ст. 4, п. 6.1].

Кроме того, установлены особенности государственной регистрации таких препаратов. Так, в ч. 3 ст. 13 Закона № 61-ФЗ сказано:

« ... *государственная регистрация орфанных лекарственных препаратов осуществляется по результатам экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата, и по результатам экспертизы лекарственных средств*». Одновременно законодатель предписывает федеральному государственному бюджетному учреждению, проводящему экспертизу ЛС (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения России (г. Москва) (далее – экспертное учреждение)), осуществлять новый вид экспертизы – экспертизу документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат при его государственной регистрации в *качестве орфанного* [63; ст. 14, ч. 2, п. 1].

Следовательно, в отношении орфанных ЛС процедура регистрации предусмотрена состоящей из двух этапов: 1) проведение экспертизы документов для определения возможности рассматривать данный лекарственный препарат как орфанный в России, и в случае принятия положительного экспертного заключения – 2) ускоренная процедура полной экспертизы (то есть экспертизы качества ЛС и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения) этого лекарственного препарата [63, ст. 13-14]. При этом ускоренная процедура экспертизы в целях государственной регистрации орфанных препаратов применяется, в виде исключения, и в отношении референтных лекарственных препаратов [63, ст. 26, ч. 1; *ibid.*, ч. 2, п. 2]. Согласно ч. 3 ст. 26 Закона № 61-ФЗ ускоренная процедура экспертизы проводится по решению уполномоченного федерального органа исполнительной власти (то есть Минздрава страны) на основании заявления заявителя в срок, не превышающий 80 рабочих дней (при этом экспертиза документов, содержащихся в регистрационном досье на препарат, проводится в срок не более 10 рабочих дней, а экспертиза качества ЛС и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата – в срок не более 60 рабочих дней). В срок проведения экспертизы включаются собственно экспертиза, составление заключения комиссии экспертов и направление этого заключения в федеральный орган исполнительной власти.

В соответствии с этим с 01.07.2015 г. в законную силу вступила новая статья 20 Закона № 61-ФЗ – «Экспертиза документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата». Она устанавливает срок соответствующей экспертизы документов – не более 30 рабочих дней, и также определяет список необходимых документов, указанных в пп. 1, 2, 5, 6, 10 ч. 4 и в ч. 7 ст. 18 этого же Закона, которые должны быть получены экспертным учреждением с заданием Минздрава России на проведение этой экспертизы.

Отметим здесь, что с намеренной дискретностью вступления в силу различных положений федерального закона от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ [72], принятой законодателем с целью поэтапной оптимизации системы обращения ЛС в стране, возникла некоторая правовая коллизия, ибо было предусмотрено, что чч. 7 – 22 ст. 18 Закона № 61-ФЗ вступают в силу позднее – с 01 января 2016 г. По этой причине в период с июля по декабрь 2015 г. экспертное учреждение не получило ни одного государственного задания на проведение экспертизы документов, подаваемых заявителем орфанного лекарственного препарата. Соответственно, на момент написания статьи мы не можем обсуждать или обобщать фактический опыт таковой экспертизы в на-

шей стране; однако, экспертное учреждение участвовало в разработке «Правил проведения экспертизы лекарственных средств и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов)» и соответствующих форм заключений комиссии экспертов, которые согласно ч. 12 ст. 16 Закона № 61-ФЗ устанавливаются для экспертного учреждения Министерством здравоохранения России.

Данный проект нормативного правового акта (НПА), согласно правительственному курсу на публичность правоприменительной практики, был размещён на официальном *web*-портале для размещения информации о подготовке федеральными органами исполнительной власти проектов НПА и результатах их общественного обсуждения (ID проекта: 00/03-22806/02-15/9-9-5, даты проведения публичного обсуждения: 20.11.—19.12.2015 г.) [73]. После анализа результатов обсуждения ожидается его подписание министром здравоохранения России.

Рассмотрим, какие специфические вопросы будут затрагиваться аттестованными экспертами экспертного учреждения в ходе проведения экспертизы при получении задания Минздрава России по новой статье 20 Закона № 61-ФЗ.

– Наличие/отсутствие факта регистрации лекарственного препарата в иностранных государствах в качестве орфанного;

– Наличие/отсутствие результатов клинических исследований, выполненных за пределами России в соответствии с правилами GCP.

Международная коллаборация исследовательских институтов и фармацевтических корпораций, взаимная технологическая интеграция в настоящее время имеют особое значение и способствуют появлению и успеху сложнейших научных проектов – например, международной программы «1000 геномов» (*1000 Genomes Project*). Однако, как мы установили выше, распространённость орфанных заболеваний (как и не-орфанных) имеет национальные, географические, социальные и т.п. особенности, поэтому необоснованная инкорпорация орфанного статуса, установленного в какой-либо зарубежной стране, неприемлема с научной точки зрения.

– Является ли данное заболевание орфанным в соответствии с законодательством нашей страны (да или нет?);

– Распространённость данного заболевания составляет не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения? (да или нет?).

Как мы отмечали выше, перечни редких заболеваний в известном смысле динамичны, и поэтому возникает вопрос – как медицинский, так и юридический – в какой момент эксперты, включённые в комиссию по данному заданию на экспертизу, должны ссылаться на эти перечни при формулировании своего экспертного мнения в данном пункте заключения комиссии: на момент подачи заявления о предоставлении орфанного статуса в Минздрав России? на момент поступления регистрационного досье в экспертное учреждение? или на момент итогового заседания комиссии экспертов? (разумеется, при условии, что федеральное правительство или Министерство здравоохранения будут изменять перечни).

– Предназначен для патогенетического лечения редких заболеваний (да или нет?);

– Механизм развития заболевания;

– Наличие/отсутствие доступного лечения данного заболевания.

Эти три эпистемологических вопроса возникают в связи с введением в Закон № 61-ФЗ *исключительного* определения орфанных лекарственных препаратов и поистине это тот случай, когда стремление законодателя конкретизировать вопрос может в перспективе привести к научно и медицински неоправданным решениям.

Отметим прежде всего, что на наш взгляд определение орфанного препарата, данное в Законе № 61-ФЗ, должно было бы быть более всеобъемлющим; в Законе № 323-ФЗ такое определение НЕ приводится, хотя оно косвенно (*sic!*) следует из новелл о редких (орфанных) заболеваниях, данных в ст. 44:

«орфанный лекарственный препарат – это препарат для диагностики или лечения редкого (орфанного) заболевания».

Однако на момент написания статьи мы можем лишь обсуждать вопрос о том, почему законодатель по каким-то причинам подчёркивает направленность на патогенетическое лечение. Важность обсуждения этого вопроса обусловлена тем, что у членов комиссий экспертов могут возникнуть дополнительные сложности с соотнесением такой исключительной формулировки Закона № 61-ФЗ к препаратам, заявляемым разработчиками для лечения редких заболеваний и перспективных общемировых тенденций.

Большинство редких заболеваний в силу рассмотренных выше причин пока

являются неизлечимыми, часто с неустановленной этиологией. И следовательно в большинстве случаев пока возможно патогенетическое (но не этиотропное) лечение – то есть такое, которое снижает активность патологического процесса и его проявления. Снижение может быть эффективным – вплоть до стойкой ремиссии. Но в тоже время при отмене патогенетической фармакотерапии патологический процесс возобновляется (Однако в определённых случаях и патогенетическое лечение может полностью вернуть здоровье. Это те ситуации, когда надо «выиграть время», а дальше организм излечивается собственными силами. Например, отёк мозга, при котором надлежащая патогенетическая терапия (диуретики, глюкокортикоидная терапия и др.) сохраняет человеку жизнь, а далее организм сам восстанавливает физиологически имманентные факторы регуляции гомеостаза. Таким образом, к большинству редких заболеваний такой концепт не применим в силу их врождённости).

Более того, при лечении многих редких заболеваний, связанных с дефицитом или неактивностью ферментов, как например упомянутые выше недостаточность фосфопентозоизомеразы, наследственная оротацидурия, болезнь Гоше́ и др., как правило, сейчас возможна только заместительная терапия. Некоторые орфанные препараты могут применяться и в качестве этиотропной терапии, например, лекарственные препараты для генной терапии тяжелого комбинированного иммунодефицита, обусловленного недостаточностью аденозиндезаминазы (КФ 3.5.4.4) [41]. Или, например, андексанет альфа, принципиально новое средство, потенциальный первый в своем классе антидот антикоагулянтной активности фактора Ха [74], который согласно прогнозам [47] в 2020 г. будет входить в ТОР-20 орфанных ЛС в мире – это также безусловный случай этиотропной терапии.

В случае лейкозов и других онкозаболеваний (ввиду значительного видового разнообразия последних ряд их попадает в категорию редких) этиология может быть и не установлена; но механизм действия большого количества химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, применяемых сегодня (например, эпирубицина, винбластина, доксорубицина, циклофосфамида) обусловлен непосредственным уничтожением злокачественно перерождённых клеток, и во многих случаях результатом является полное излечение от онкологического заболевания. Это и есть этиотропное лечение. В других случаях химиотерапевтическое воздействие на малигнизированные ткани происходит опосредовано: например, ингибиторы неоангиогенеза – бевацизумаб, ангиостатин, тромбоспондины, эндостатин и др. – не проникают в миеломные или карциномные клетки, но, лишая опухоль кровоснабжения (а также воздействуя на иммунную систему), поражают её [75]; следовательно, их также можно называть средствами этиотропной терапии.

Возможно, авторы поправок к Закону № 61-ФЗ подразумевали что ЛС в принципе проще классифицировать как патогенетическое, чем этиотропное и даже заместительное (обосновать, как экзогенная молекула влияет на звенья патогенеза, практически всегда можно). Или то, что в отношении большого количества орфанных заболеваний (включая, например, рассеянный склероз) механизм заболевания на настоящем этапе не установлен или лишь предположителен. Но и в этих случаях неясно, зачем вводить исключительную норму в текст закона? Если некоторые орфанные препараты несомненно относятся к патогенетической фармакотерапии (например, глатирамера ацетат – препарат замедляет аутоиммунные процессы разрушения, которые уже начались – и при отмене возобновятся), то всё же для ряда из них это вопрос дискуссионный, и такая однозначная (*юридически!*) формулировка Закона № 61-ФЗ может вести к невозможности для заявителей определённых ЛС проведения ускоренной и облегчённой (в отношении признания результатов зарубежных КИ) экспертизы, – а ведь тем самым и к упущению возможности повысить качество жизни граждан нашей страны, страдающих от жизнеугрожающих заболеваний.

Таким образом, вопрос этот из теоретического научно-медицинского может приобрести тенденцию становиться неплодотворно дебатируемым.

Переходя к вопросу о преимуществах, устанавливаемых Законом № 61-ФЗ для разработчиков орфанных ЛС, отметим, что, помимо ускоренной процедуры регистрации и возможности проводить КИ за пределами России, поправками к указанному Закону не предусмотрены какие-либо иные меры поощрения разработки орфанных лекарственных препаратов: закон не регламентирует (в отличие от зарубежной законодательной практики) экономические аспекты разработки и производства орфанных препаратов или субсидирование их КИ.

Однако отныне с 2016 г., при невозможности представления отчётов о результатах КИ орфанного препарата, проведённых в Российской Федерации (или отчётов о результатах международных многоцентровых

КИ, часть из которых проведена на территории нашей страны), представляются отчёты об исследованиях, выполненных за пределами России (при условии, что они были проведены в соответствии с правилами GCP). Объём информации, необходимый для формирования раздела клинической документации при государственной регистрации орфанного ЛС, был утверждён Приказом Минздрава России от 15.12.2015 г. № 930н (начинает действовать с 01.04.2016 г.), и он включает:

- отчёты об исследованиях биодоступности, исследованиях, устанавливающих корреляцию результатов, полученных в условиях in vitro и in vivo;
- отчёты о фармакокинетических исследованиях;
- отчёты о фармакодинамических исследованиях;
- отчёты о клинических исследованиях эффективности и безопасности.

Кроме того, при наличии, к экспертизе могут быть представлены отчёты о пострегистрационном опыте применения. Отметим также, что при проведении ускоренной процедуры экспертизы, согласно ч. 3.1 ст. 26 Закона № 61-ФЗ, в отношении орфанных лекарственных препаратов заявителем могут быть представлены и результаты *доклинических* исследований ЛС, выполненных за пределами России в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.

В сочетании с возможностью подавать в составе регистрационного досье копии документов, заверенных в установленном порядке и подтверждающих факт регистрации лекарственного препарата в иностранных государствах в качестве орфанного (что будет оценено экспертами в рамках всесторонности и полноты их исследований), это, впервые с 2010 г., позволяет разработчику (заявителю) не проводить КИ орфанного препарата в России – как мы уже отмечали, это зачастую чрезвычайно затруднено. Мы полагаем, что это есть положительное и целесообразное нововведение, поскольку может привлечь зарубежных разработчиков и производителей регистрировать в России и доводить до пациентов свои современные лекарственные препараты для лечения редких заболеваний.

Наконец, хотя Законом № 61-ФЗ не предусмотрена защита «эксклюзивного рыночного права» на реализацию орфанного лекарственного препарата в том смысле и в том формате, который предусмотрен в США (7 лет) и Евросоюзе (10 лет), поправки к Закону предусматривают косвенный аналог такой защиты (*NB:* в отношении всех лекарственных препаратов для медицинского применения – не только орфанных):

«*Не допускается использование в коммерческих целях информации о результатах доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, представленной заявителем для государственной регистрации лекарственного препарата, без его согласия в течение шести лет с даты государственной регистрации референтного лекарственного препарата в Российской Федерации»* [63; ст. 18, ч. 18].

Таким образом, в Российской Федерации сделаны серьёзные шаги в сторону доступности орфанных ЛС на отечественном рынке и для отечественной медицины, стимулирования зарубежных фармацевтических компаний – производителей уникальных и инновационных препаратов – к регистрации таких терапевтических средств в нашей стране, и оказываются некоторые меры по прямому обеспечению граждан, включённых в федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими орфанными заболеваниями, соответствующими лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания.

Заключение

Многообразие – несмотря на малую распространённость каждого из них – орфанных заболеваний, тяжесть течения многих из них и незащищённость пациентов привели к тому, что начиная с 1983 г. ряд государств стал оказывать целенаправленную поддержку пациентам с такими заболеваниями; кроме того, во многих ведущих государствах, включая США, страны Европейского Союза, Японию, Южную Корею, были одобрены и исполняются различные правительственные меры поощрения разработчиков и производителей соответствующих лекарственных препаратов.

Осуществляются различного рода национальные программы помощи пациентам с такими заболеваниями.

Эффективность этих мер высока: в отдельных случаях ожидаемую среднюю продолжительность жизни при ранней диагностике редкого заболевания удалось поднять в 2-3 и более раз. Сегмент разработки и реализации орфанных препаратов является наиболее быстрорастущим и инвестиционно привлекательным на глобальном фармацевтическом рынке. Однако количество обнаруживаемых врачами орфанных заболеваний увеличивается. Даже в отношении тех из них, для которых средства терапии

уже разработаны и доступны, необходимо создание новых, более эффективных и (или) безопасных лекарственных, в том числе диагностических, препаратов, а также воспроизведённых ЛС в целях снижения их стоимости и расширения фактической доступности.

Несмотря на то, что до 2011-2014 г. в России отсутствовали правовые нормы и обособленная практика соответствующей экспертной работы в отношении лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний, в настоящее время такие нормы введены (федеральные законы № 323-ФЗ – с 2011 г. и № 61-ФЗ – с поправками 2014-2015 гг.). А именно, к первым поощряющим шагам в сторону реализации этого устремления в Российской Федерации можно отнести следующие меры:

- официальное определение частоты встречаемости редких заболеваний в стране и формирование соответствующих перечней;
- нивелирование требования к обязательному проведению КИ в России в случае, если экспертиза установит орфанный статус данного лекарственного препарата в нашей стране;
- ускоренная процедура государственной регистрации орфанных ЛС. При этом в соответствии с ч. 4 ст. 26 Закона № 61-ФЗ ускоренная процедура экспертизы ЛС не означает снижения требований к безопасности, качеству и эффективности лекарственных препаратов;
- *косвенная* защита права разработчика на «исключительную реализацию» в течение 6 лет после государственной регистрации лекарственного препарата (защита научной и коммерческой тайны разработчика (заявителя) орфанного препарата).

Вместе с тем, как мы показали выше, некоторые положения законодательства, связанные с установлением статуса орфанного препарата, в том числе и при осуществлении процедуры соответствующей экспертизы, а также сам набор стимулирующих мер для фармацевтических компаний, возможно, требуют или потребуют расширения, а перечни редких заболеваний – дополнения.

Отмечая, что текущая стадия есть стадия своего рода анализа, сбора информации о мировом опыте работы с орфанными препаратами, концептуального обобщения и прогнозирования, мы, таким образом, заключаем, что с 2016 г. ожидаем практические результаты правоприменения нововведённых в России законодательных норм.

Это позволяет надеяться на улучшение ситуации с обеспечением всех нуждающихся пациентов нашей страны современными, качественными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами для лечения малораспространённых заболеваний, а разрешение возможных сложностей и правовых диссонансов должно осуществлять с пониманием этой благодетельной цели.

Благодарность

Выражаем признательность Д.С. Горчакову (ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России) за ценные советы при подготовке рукописи.

Список литературы

1. Всеобщая Декларация прав человека. Резолюция 217 А (III) («Международный пакт о правах человека») Третьей сессии Генеральной Ассамблеи ООН от 10 декабря 1948 г. [URL: http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/index.html (дата обращения: 21.12.2015 г.)].

2. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (To Prohibit the Movement in Interstate Commerce of Adulterated and Misbranded Food, Drugs, Devices, and Cosmetics, and for Other Purposes); abbreviated as FFDCA, FDCA, or FD&C). // Enacted by the 75th United States Congress, signed into law by President Franklin D. Roosevelt on June 25, 1938.

3. Wax P.M. Elixirs, Diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. // Annals of Internal Medicine. 1995. Vol. 122. N. 6. P. 456-461.

4. Мешковский А.П. Роль FDA в регулировании сбыта лекарств в США: маркировка и продвижение фармацевтических препаратов. // Фарматека. 2001, № 4 (46). [URL: http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/5948 (дата обращения: 03.12.2015 г.)].

5. Kefauver Harris Amendment (или «Drug Efficacy Amendment», полное название «An act to protect the public health by amending the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to assure the safety, effectiveness, and reliability of drugs, authorize standardiztion of drug names, and clarify and strengthen existing inspection authority; and for other purposes». Enacted by the 87th United States Congress, signed into law by President John F. Kennedy on October 10, 1962.

6. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. // Педиатрическая Фармакология. 2010. Т. 7. № 1. С. 6-14.

7. Turner J.R. The 50th anniversary of the Kefauver-Harris Amendments: efficacy assessment and the randomized clinical trial. // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.). 2012. Vol. 14. N. 11. P. 810-815.

8. Krantz J.C. Jr. The Kefauver-Harris Amendment after Sixteen Years. // Military Medicine. 1978. Vol. 143. N. 12, P. 883.

9. Cheung R.Y., Cohen J.C., Illingworth P. Orphan Drug Policies: Implications for the United States, Canada, and Developing Countries. // Health Law Journal. 2004. Vol. 12. P. 183-200.

10. Reagan R. Statement on Signing the Orphan Drug Act on January 04, 1983 [URL: http://www.presidency.ucsb.edu/ws/index.php?pid=40583 (дата обращения 09.12.2015 г.)].

11. Kwok A.K., Koenigbauer F.M. Incentives to Repurpose Existing Drugs for Orphan Indications. // ACS Medicinal Chemistry Letters. 2015. Vol. 6. N. 8. P. 828-830.

12. The Importance of Diagnosis. Abbey Meyers and the National Organization for Rare Disorders [URL: http://powerfulpatient.org/archive/2008/08b_diagnosis.php (дата обращения: 09.12.2015 г.)].

13. Orphan Drug Act of 1983. Полное наименование «An Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes». Одобрен Палатой представителей 14 декабря 1982 г., Сенатом США 17 декабря, подписан Президентом Р. Рейганом 04 января 1983 г.

14. Armstrong W. Pharma's Orphans on May 01, 2010. [URL: http://curefa.org/pdf/news/2010/PharmaceuticalExecutiveMagazineArticle.pdf (дата обращения: 11.01.2016 г.)].

15. Silverman Ed. There are More Orphan Drugs and FDA Approvals Than Ever Before. Feb 17, 2015 [URL: http://blogs.wsj.com/pharmalot/2015/02/17/there-are-more-orphan-drugs-and-fda-approvals-than-ever-before/ (дата обращения 11.01.2016 г.)].

16. MacKenzie T., Gifford A.H., Sabadosa K.A., Quinton H.B., Knapp E.A., Goss C.H., Marshall B.C. Longevity of Patients with Cystic Fibrosis in 2000 to 2010 and Beyond: Survival Analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. // Annals of Internal Medicine. 2014. Vol. 161. N. 4. P. 233-241.

17. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2014 Annual Novel New Drugs Summary (January 2015). [URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf (дата обращения: 11.01.2016 г.)].

18. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Novel New Drugs Summary 2015 (January 2016) [URL: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm474696.htm (дата обращения: 11.01.2016 г.)].

19. Goldman A.S., Schmalstieg E.J., Dreyer C.F., Schmalstieg F.C. Jr, Goldman D.A. Franklin Delano Roosevelt's (FDR's) 1921 Neurological Disease Revisited; the Most Likely Diagnosis Remains Guillain-Barré Syndrome. // Journal of Medical Biography (2015 Oct 27), Epub ahead of print // URL: http://jmb.sagepub.com/content/early/2015/10/23/0967772015605738.abstract (дата обращения: 18.12.2015)].

20. McDermott R. The Politics of Presidential Medical Care. The case of John F. Kennedy. // Politics and the Life Sciences. 2014. Vol. 33. N. 2, P. 77-87.

21. Berisha V., Wang S., LaCross A., Liss J. Tracking Discourse Complexity Preceding Alzheimer's Disease Diagnosis: A Case Study Comparing the Press Conferences of Presidents Ronald Reagan and George Herbert Walker Bush. // Journal of Alzheimer's Disease. 2015. Vol. 45. N. 3. P. 959-963.

22. Keating P. The Strange Saga of JFK and the Original 'Dr. Feelgood'. // New York Magazine. [URL: http://nymag.com/daily/intelligencer/2013/11/strange-saga-of-jfk-and-dr-feelgood.html (дата обращения: 31.12.2015 г.)].

23. Altman L.K., Purdum T.S. In J.F.K. File, Hidden Illness, Pain and Pills. // The New York Times (Published: November 17, 2002). [URL: http://www.nytimes.com/2002/11/17/us/in-jfk-file-hidden-illness-pain-and-pills.html (дата обращения: 31.12.2015 г.)].

24. Getlen L. The Kennedy meth. // New York Post (Published on April 21, 2013). [URL: http://nypost.com/2013/04/21/the-kennedy-meth/ (дата обращения: 31.12.2015 г.)].

25. Colvin G. Talent is Overrated: What Really Separates World-Class Performers from Everybody Else. // USA: Portfolio. 2008 – 228 p. ISBN: 978-1-59184-224-8. (Русский перевод: Колвин Д. Выдающиеся результаты. Талант ни при чём! // Манн, Иванов и Фербер. 2009 – 272 с. ISBN 978-5-91657-045-8).

26. Wamelink M.M., Grüning N.M., Jansen E.E., Bluemlein K., Lehrach H., Jakobs C., Ralser M. The Difference Between Rare and Exceptionally Rare: Molecular Characterization of Ribose 5-Phosphate Isomerase Deficiency. // Journal of Molecular Medicine (Berlin). 2010. Vol. 88. N 9. P. 931-939.

27. van der Knaap M.S., Wevers R.A., Struys E.A., Verhoeven N.M., Pouwels P.J.W., Engelke U.F.H., Feikema W., Valk J., Jakobs C. Leukoencephalopathy Associated with a Disturbance in the Metabolism of Polyols. // Annals of Neurology. 1999. Vol. 46. P. 925-928.

28. Imaeda M., Sumi S., Imaeda H., Suchi M., Kidouchi K., Togari H., Wada Y. Hereditary Orotic Aciduria Heterozygotes Accompanied with Neurological Symptoms. // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 1998. Vol. 185. N. 1. P. 67-70.

29. FDA Approves New Orphan Drug to Treat Rare Autosomal Recessive Disorder. For Immediate Release – September 04, 2015. [URL: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm457867.htm (дата обращения: 13.01.2016 г.].

30. Minor P.D. Live Attenuated Vaccines: Historical Successes and Current Challenges. // Virology. 2015. Vol. 479-480. P. 379-392. [URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682215001725 (дата обращения: 13.01.2016 г.)].

31. Modified from Cutting GR. Genetic epidemiology and genotype/phenotype correlations. In: Program and abstracts. NIH Consensus Development Conference on Genetic Testing for Cystic Fibrosis. April 14-16, 1997. [URL: https://consensus.nih.gov/1997/1997GeneticTestCysticFibrosis106html.htm (дата обращения: 12.01.2016 г.)].

32. Farrell P., Joffe S., Foley L., Canny G.J., Mayne P., Rosenberg M. // Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Republic of Ireland: Epidemiology and Costs. // Irish Medical Journal. 2007. Vol. 100. N. 8. P. 557-560.

33. Муковисцидоз в России. 20 лет Российскому Центру Муковисцидоза. Медико-Генетический Научный Центр РАМН. [URL: http://mukoviscidoz.org/doc/20%20let%20russia%20centr%202012.pdf (дата обращения: 12.01.2016 г.)].

34. Singh M., Rebordosa C., Bernholz J., Sharma N. Epidemiology and Genetics of Cystic Fibrosis in Asia: In Preparation for the Next-Generation Treatments. // Respirology. 2015. Vol. 20. N. 8. P. 1172-1181. [URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12656/epdf (дата обращения: 12.01.2016 г.)].

35. Plaiasu V., Nanu M., Matei D. Rare Disease Day – At a Glance. // Maedica (Buchar). 2010. Vol. 5. N. 1, P. 65-66. [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150084/ (дата обращения 13.01.2016 г.)].

36. Rare Disease Day. URL: http://rarediseases.org/for-patients-and-families/connect-others/rare-disease-day/ (дата обращения 13.01.2016 г.).

37. Маличенко В.С. Международно-правовые механизмы обеспечения безопасности обращения лекарственных средств. // Дисс. …. канд. юрид. наук; специальность 12.00.10. М. 2015. 196 с.

38. Gross A. Orphan Drugs in Asia (Report on October 01, 2006). [URL: http://www.pacificbridgemedical.com/publication/orphan-drugs-in-asia/ (дата обращения: 22.12.2015 г.].

39. В Японии киборг-костюмы включили в систему обязательного страхования. // РИАНовости. Опубликовано 15:53 30.01.2016 г. (обновлено 16:03 30.01.2016 г.) [URL: http://ria.ru/world/20160130/1367542160.html] (дата обращения: 02.02.2016 г.)].

40. Jambhekar P. Overview of Orphan Drugs in Japan (Posted 01 January 2011 at www.raps.org). [URL: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiZz6O6zdjKAhVC9HIKHTVlAmwQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.raps.org%2FWorkArea%2FDownloadAsset.aspx%3Fid%3D3595&usg=AFQjCNFwaK55WnEem4X-627AXQyp4Qa8DA&cad=rjt (дата обращения: 02.02.2016 г.)].

41. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р., Губенко А.И. Орфанные лекарственные препараты: США, Европейский союз и Россия. // Ремедиум. № 11 (ноябрь 2013 г.), С. 47-52.

42. European Medicines Agency. Procedure for Orphan Medicinal Product Designation. Guidance For Sponsors. 22 June 2015: EMA/710915/2009 Rev. 131 [URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003769.pdf] (дата обращения: 02.02.2016 г.).

43. Hyry H.I., Manuel J., Cox T.M., Roos J.C. Compassionate use of orphan drugs. // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015. Vol. 10. [doi: 10.1186/s13023-015-0306-x].

44. Polizzi A., Balsamo A., Bal M.O., Taruscio D. Rare Diseases Research and Practice. // Endocrine Development. 2014. Vol. 27. P. 234-256.

45. Gammie T., Lu C.Y., Babar Z.U. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. // PLoS One (2015), Vol. 10 (10): e0140002. DOI: 10.1371/journal.pone.0140002. [URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140002] (дата обращения: 02.02.2016 г.).

46. Manuel J., Collin-Histed T. Orphan Drug Development and the Impact on Non-Medical Support Groups. // Pediatric Endocrinology Reviews. 2013. Vol. 11. Suppl. 1. P. 116-124;

47. EvaluatePharma® Orphan Drug Report 2015 3rd Edition. October 2015. [URL # 1 http://info.evaluategroup.com/od2015-lp.html?mkt_tok=3RkMMJWWfF9wsRoguqzBZKXonjHpfsX67u0rXqWxIMI%2F0ER3fOvrPUfGjI4ES8VnI%2BSLDwEYGJlv6SgFTLDCMblnybgOXRU%3D] (дата обращения: 07.12.2015 г.); [URL # 2: http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2015.aspx] (дата обращения: 02.02.2016 г.).

48. Дугин И. К 2020 г. объём глобального рынка орфанных препаратов достигнет 178 млрд долл. // Фармацевтический Вестник, 13.11.2015 г. [URL: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/obzory/k-2020-g-objem-globaljnogo-rynka-orfannyx-preparatov-dostignet-178-mlrd-doll.html] (дата обращения: 02.02.2016 г.).

49. Kesselheim A.S., Tan Y.T., Avorn J. The Roles of Academia, Rare Diseases, and Repurposing in the Development of the Most Transformative Drugs. // Health Affairs (Millwood). 2015. Vol. 34. N. 2. P. 286-293.

50. Конституция Российской Федерации. Принята всенародным голосованием 12.12.1993 г. (с учетом поправок, внесенных Законами России о поправках к Конституции России от 30.12.2008 г. № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 г. № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 г. № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 г. № 11-ФКЗ).

51. Лебедев А.А. Бремя орфанных болезней. // Медицинская газета (07.03.2012 г.). № 16. С. 10. [URL: http://zgclinic.ru/content_files/file/lebedev_bremya_orfannyh_boleznej.pdf] (дата обращения: 31.12.2015 г.).

52. Форум Общероссийского народного фронта «За качественную и доступную медицину!» 07.09.2015 г. [URL: http://kremlin.ru/events/president/news/50249] (дата обращения: 10.11.2015 г.).

53. Федеральный закон от 14.12.2015 г. № 359-ФЗ «О федеральном бюджете на 2016 год».

54. Юргель Н.В., Тельнова Е.А. Совершенствование лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (история вопроса, зарубежный опыт, перспектива совершенствования системы). // Ремедиум. 2009. № 3.

55. Приказ Минздравсоцразвития России от 09.03.2007 г. № 159 «О мерах по обеспечению отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами».

56. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

57. Подвязникова М.В. Лекарственное обеспечение лиц, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями // Российский Юридический Журнал. 2014. № 3. С. 174-185.

58. Распоряжение Правительства России от 16.08.2013 г. № 1442-р «О нормативе финансовых затрат в месяц на одно лицо, включенное в Федеральный регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше́, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей».

59. Приложение № 3 к Распоряжению Правительства России от 30.12.2014 г. № 2782-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

60. Время перемен для семи нозологий. 18.12.2013 г. [URL: http://clinical-pharmacy.ru/digest/farmaekonomika/3767-vremya-peremen-dlya-semi-nozologiy.html] (дата обращения: 23.12.2015 г.).

61. Онлайн-интервью с Дмитрием Кудлаем, генеральным директором ЗАО «Генериум» 15.07.2015 г. [URL: http://www.pharmvestnik.ru/publs/online-intervjju/onlajn-intervjju-s-dmitriem-kudlaem-generaljnym-direktorom-zao-generium.html] (дата обращения: 23.12.2015 г.).

62. Минздрав России: полностью заключены государственные контракты на централизованную поставку лекарственных препаратов по программе «Семь высокозатратных: нозологий» на 2014 год. 12.12.2013 г. [URL: http://www.rosminzdrav.ru/news/2013/12/12/1279-polnostyu-zaklyucheny-gosudarstvennye-kontrakty-na-tsentralizovannuyu-postavku-lekarstvennyh-preparatov-po-programme-sem-vysokozatratnyh-nozologiy-na-2014-god] (дата обращения: 23.12.2015 г.).

63. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. Федеральных законов от 27.07.2010 г. № 192-ФЗ, от 11.10.2010 г. № 271-ФЗ, от 29.11.2010 г. № 313-ФЗ, от 06.12.2011 г. № 409-ФЗ, от 25.06.2012 г. № 93-ФЗ, от 25.12.2012 г. № 262-ФЗ, от 02.07.2013 г. № 185-ФЗ, от 25.11.2013 г. № 317-ФЗ, от 12.03.2014 г. № 33-ФЗ, от 22.10.2014 г. № 313-ФЗ, от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ (ред. 13.07.2015 г.), от 08.03.2015 г. № 34-ФЗ, от 29.06.2015 г. № 160-ФЗ, от 13.07.2015 г. № 233-ФЗ, от 13.07.2015 г. № 241-ФЗ, от 13.07.2015 г. № 262-ФЗ, от 14.12.2015 г. № 374-ФЗ). (Собрание законодательства Российской Федерации от 19 апреля 2010 г. № 16. Ст. 1815).

64. Миронов А.Н., Дигтярь А.В., Сакаева И.В., Кошечкин К.А. Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения – ретроспективный анализ, актуальное состояние и совершенствование требований. // Фармакоэкономика. 2011. Т. 4. № 2, С. 13-17.

65. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ.

66. Косякова Н.В., Гаврилина Н.И. Орфанные заболевания – история вопроса и современный взгляд на проблему. // Современные Проблемы Науки и Образования. 2015. № 2-2. [URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21923] (дата обращения: 03.02.2016 г.).

67. Петрова Л.И., Манакова С.Г. Совершенствование законодательства в сфере обращения лекарственных средств. // Законность. 2015. № 9. С. 12-16.

68. Перечень редких заболеваний от 19.02.2016 г. (PDF – 539,8 кБ). // URL: http://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/029/311/original/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C_%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BA%D0%B8%D1%85_%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B9_19_02_2016.pdf?1455882068; (дата обращения: 01.04.2016 г.).

69. Перечень редких (орфанных) заболеваний. // [URL: http://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy] (дата обращения: 03.02.2016 г.).

70. Постановление Правительства России от 26.04.2012 г. № 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». // Первоначальный текст документа опубликован в издании «Собрание законодательства Российской Федерации» от 07.05.2012 г. № 19. Ст. 2428.

71. В ГД предлагают создать госпрограмму лечения редких заболеваний в РФ. // РИАНовости. Опубликовано 15:47 14.12.2015 г. (обновлено: 15:57 14.12.2015 г.) [URL: http://ria.ru/society/20151214/1341911354.html (дата обращения: 03.02.2016 г.).

72. Федеральный закон от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015 г.) «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

73. Проект «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств и особенностей экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов». // URL: HTTP://REGULATION.GOV.RU/P/26785 (дата обращения: 03.02.2016 г.).

74. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., Lu G., Conley P.B., Wiens B.L., Mathur V.S., Castillo J., Bronson M.D., Leeds J.M., Mar F.A., Gold A., Crowther M.A. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. // The New England Journal of Medicine. 2015, Vol. 373. N. 25. P. 2413-2424.

75. Digtyar A.V., Pozdnyakova N.V., Feldman N.B., Lutsenko S.V., Severin S.E. Endostatin: Current Concepts about Its Biological Role and Mechanisms of Action. // Biochemistry. 2007. Vol. 72. N. 3. P. 235-246. [URL: http://link.springer.com/article/10.1134%2FS0006297907030017#/page-1 (дата обращения: 03.02.2016 г.).