

А.С. Колбин<sup>1, 2</sup>, Р.А. Гапешин<sup>2</sup>, С.М. Малышев<sup>3</sup><sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Современные проблемы обеспечения орфанными лекарственными средствами и пути их решения

## Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, тел.: +7 (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 07.04.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Несмотря на то, что орфанные (редкие) заболевания характеризуются очень низкой распространенностью, ими страдает значительное число людей по всему миру. В Соединенных Штатах Америки и Европейском союзе разработаны различные экономические и административные стимулы с целью привлечения фармацевтических компаний к разработке лекарственных средств для лечения редких болезней. Однако оценка их эффективности затруднена ввиду малого объема выборок и сложности организации клинических исследований. При этом средняя стоимость орфанных препаратов в пять раз превосходит таковую у лекарств, используемых в лечении других заболеваний, тем не менее механизмы ценообразования на фармацевтическом рынке остаются плохо изученными.

**Ключевые слова:** редкие заболевания, орфанные препараты, разработка стимулов, ценообразование.

(Для цитирования: Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Современные проблемы обеспечения орфанными лекарственными средствами и пути их решения. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (4): 344–351. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1584)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Орфанными (от англ. *orphan* — редкий), или «сиротскими», редкими, заболеваниями, несмотря на свое название, страдает значительное число людей — примерно 30–40 млн европейцев и около 25 млн североамериканцев [1]. Единого международного определения орфанных заболеваний не существует. Согласно Федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в нашей стране орфанными признаются заболевания, распространенность которых составляет не более 10 случа-

ев на 100 тыс. населения [2]. В Европейском союзе (Евросоюз, ЕС) и Канаде пороговой распространенностью считают 5 случаев и ниже на 10 тыс. населения [1]. В Соединенных Штатах Америки (США) редким является заболевание, встречающееся менее чем у 200 тыс. граждан [3]. Определение может варьировать и в пределах одной страны: так, в канадской провинции Альберта редкими считают состояния, регистрируемые у 1 из 50 тыс. человек, а в провинции Онтарио — у 1 из 100–150 тыс. человек [4]. В Соединенном Королевстве введены термины «ультраорфанные лекарства» и «ультраредкие

Alexei S. Kolbin<sup>1, 2</sup>, Roman A. Gapeschin<sup>2</sup>, Stanislav M. Malyshev<sup>3</sup><sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

## Current Problems in Provision of Orphan Drugs and Ways to Solve Them

Despite the fact that orphan (rare) diseases are characterized by a very low prevalence rate, a considerable number of people worldwide suffer from these diseases. The United States and the European Union developed a variety of economic and administrative incentives for pharmaceutical companies to produce orphan drugs, but their effectiveness is difficult to assess because of the small sample volume and complex organization of clinical trials. The average cost of orphan drugs is 5 times greater than that of the drugs used in the treatment of other diseases. Pricing mechanisms on orphan drugs are still poorly understood.

**Key words:** rare diseases, orphan drugs, development.

(For citation: Kolbin, Alexei S., Gapeschin, Roman A., Malyshev, Stanislav M. Current Problems in Provision of Orphan Drugs and Ways to Solve Them. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (4): 344–351. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1584)

заболевания», к которым относят нозологии, поражающие менее 1000 жителей по всей Великобритании [5]. Всего в мире под определение орфанных попадает около 7000 заболеваний [6].

Около 80% орфанных заболеваний имеют генетическую природу. Остальные являются результатом бактериальных или вирусных инфекций, аутоиммунных или дегенеративных нарушений. Большинство редких заболеваний (75%) манифестируют в течение первых 5 лет жизни [7]. Орфанные болезни затрагивают все демографические группы населения и, соответственно, все области медицины [8]. Наибольшее число заболеваний, имеющих статус редких, относят к онкологии, онкогематологии и неврологии [9, 10].

На сайте Минздрава России опубликован перечень редких заболеваний, который включает более 200 позиций — это и отдельные заболевания, и группы болезней [11]. При этом 24 редких заболевания/группы болезней обеспечиваются лекарственными препаратами и лечебным питанием за счет средств регионального бюджета. Их перечень утвержден Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [12]. В настоящее время в мире доступно лишь около 400 лекарственных средств для лечения 250 редких заболеваний [13, 14].

Целью обзора научной литературы является поиск информации о разработке лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний, ценообразовании на орфанные препараты и подходах для ускорения вывода товара на фармацевтический рынок.

### Стратегия поиска и поисковый запрос

Поисковый запрос был сформулирован для англоязычной — PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и российской — eLIBRARY (<http://elibrary.ru>) научных электронных систем. В базе данных PubMed поиск релевантных публикаций осуществляли по ключевым словосочетаниям «orphan drugs», «orphan drug development» и «drugs for rare disease». В научной электронной библиотеке eLIBRARY в качестве ключевых использовали словосочетания «орфанные лекарства», «орфанные заболевания». Были разработаны и применены следующие критерии соответствия:

- *критерии включения:* обзорная или оригинальная статья, посвященная фармакоэкономическим и юридическим аспектам применения орфанных лекарственных средств, опубликованная на русском или английском языке в период с 1984 по март 2016 г. включительно;
- *критерии исключения:* публикации, посвященные исключительно клиническим аспектам лечения орфанных заболеваний.

Результаты поиска представлены в виде схемы (рис.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Законодательные акты, регулирующие разработку орфанных лекарств

Орфанные заболевания и орфанные лекарственные средства — понятие в первую очередь юридические, относящиеся к тем ситуациям, когда очень ограниченному контингенту пациентов (с одной и той же нозологией) требуется специфическое медикаментозное лечение. Соответственно, процесс регистрации орфанных лекарственных средств проходит по-разному, в зависимости от

Рис. Схема поиска научной литературы по теме обзора



национального законодательства [15]. Так, в Евросоюзе этот вопрос находится в юрисдикции Комитета по орфанным медицинским продуктам Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) [16]. В странах ЕС признание продукта орфанным дает фармацевтической компаниям различные преференции, такие как 10-летний статус эксклюзивного производителя, содействие в составлении протокола клинического исследования, снижение взносов для проведения исследований под эгидой EMA и предоставление грантов на клинические исследования [17]. С момента принятия соответствующих законов в 2000 г. в Евросоюзе было зарегистрировано 106 орфанных лекарственных средств [18]. Необходимо отметить, что законодательные акты об орфанных лекарствах в США и Европе направлены на стимулирование разработки лекарственных средств, стоимость производства которых не может окупиться вследствие малого количества больных, требующих данной терапии. К 2008 г. (т.е. за 25 лет с момента принятия закона об орфанных лекарствах, Orphan Drug Act) в США были одобрены 250 наименований лекарственных средств для 200 нозологий [19]. Закон был принят в 1983 г. и предоставлял четыре меры поощрения для компаний, занимающихся разработкой рецептур для лечения редких заболеваний. Во-первых, производителям по крайней мере частично компенсируются финансовые затраты путем предоставления 50% налогового кредита на расходы, связанные с научными исследованиями и разработками (Research and Development, R&D). Во-вторых, компаниям предоставляется семилетнее эксклюзивное право на продажу изготовленного ими лекарственного средства. Однако такое право могло быть получено только на лекарство, применяемое в терапии одного орфанного заболевания: то есть если другая компания выпускает то же лекарственное средство, но для другого редкого показания, она не нарушает закона. В-третьих, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) по запросу компании должно оказывать поддержку в проведении доклинических и клинических испытаний. В-четвертых, Конгрессом США закладываются в бюджет деньги для поддержания разработок орфанных лекарственных средств: так, в 1983–1985 гг. на исследования ежегодно выделялось по 4 млн долл. [20].

В 2002 г. Конгрессом США был принят Закон о редких заболеваниях (Rare Disease Act of 2002), в соответствии с которым при федеральном агентстве «Национальные институты здоровья» (National Institutes of Health, NIH) была сформирована сеть центров клинических исследова-

ний в области орфанных болезней, сформулированы правила их финансирования [3]. Целью данной программы является содействие мультидисциплинарному изучению орфанных заболеваний, обучению специалистов по редким заболеваниям, обеспечению доступа исследователей, клиницистов, пациентов, представителей общественных организаций и органов здравоохранения к информации, относящейся к редким заболеваниям [21].

В США и странах ЕС используют разные подходы к предоставлению исключительного (монопольного) права продажи — ключевого, с точки зрения фармацевтических компаний, стимула для разработки орфанных препаратов. В Евросоюзе, где соответствующий законодательный акт был принят в 2000 г., это означает, что в течение 10 лет зарегистрированный продукт может производить исключительно держатель регистрационного удостоверения, хотя для одного и того же заболевания на рынке могут иметься несколько разных наименований лекарственных средств [17, 22]. В США данная привилегия касается только действующего вещества препарата. Чтобы получить одобрение FDA на использование нового медицинского продукта для лечения того или иного орфанного заболевания, производителю необходимо доказать, что их продукт превосходит с клинической точки зрения уже зарегистрированные для данной нозологии орфанные лекарственные средства, что в свою очередь подразумевает проведение сравнительных исследований [23].

В 2012 г. в США был подписан закон «О безопасности и инновациях в Администрации по контролю за продуктами и лекарственными средствами» (The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA), имеющий отношение и к орфанным препаратам. Так, в документе предписаны определение и утверждение в кратчайшие сроки перечня тяжелых и жизненно угрожающих состояний; ускоренная разработка и рассмотрение лекарств для терапии данных болезней и состояний, если в клинических испытаниях I и II фазы было установлено клиническое улучшение по сравнению со стандартной терапией; сотрудничество с европейскими и азиатскими регулирующими органами для предупреждения проведения дублирующих исследований; установление перечня экспертов по редким заболеваниям, с которыми FDA может проводить консультации [24].

#### **Подходы к разработке орфанных лекарств**

Данные по безопасности и эффективности орфанных лекарственных средств зачастую ограничены по причине небольшого количества пациентов с редким заболеванием, доступных для включения в исследование. Такие факторы, как большой географический разброс пациентов, наличие неполной истории заболевания и ограниченные диагностические возможности, способны затруднять разработку орфанных лекарственных средств. В США орфанные препараты регистрируются для лечения групп пациентов численностью обычно не более 20 тыс. человек [25]. Одним из решений данной проблемы является привлечение самих пациентов с редкими заболеваниями к регулированию рынка орфанных лекарственных средств. Пациенты создают фонды изучения редких заболеваний, проводят информационную работу с целью привлечения населения и правительства к проблеме своего заболевания, организуют сообщества для коллективной взаимопомощи, а также собственные регистры больных редкой патологией. Сообщества пациентов помогают набирать группы испытуемых для исследований, собирать биоматериалы, составлять протокол

исследования с выбором критериев эффективности; участвуют в работе этических комитетов и обеспечивают взаимодействие между пациентами и исследователями [26]. Примером такого регистра пациентов служит Фонд муковисцидоза (Cystic Fibrosis Foundation), который на протяжении 40 лет своего существования оказывает поддержку в организации лечения больных с данной патологией, улучшении исходов болезни, а также организует научные программы Фонда [8]. Члены обществ больных редкими заболеваниями также могут состоять при правительственных учреждениях, комитетах и юридических организациях для лоббирования законодательных актов и защиты своих прав [26].

Такие характеристики редких заболеваний, как клиническая гетерогенность (разнообразие), длительность прогрессирования, недостаточное количество данных об этиологии, патогенезе и течении болезни, и малое число клинических исследований представляют сложность для разработки орфанных лекарств. Обычно для допуска на фармацевтический рынок для препаратов используют соотношение польза–риск, где «пользу» определяют исходом терапии в виде улучшения субъективного или объективного состояния пациента или выживаемости. Однако для орфанных лекарственных средств данное отношение применить затруднительно из-за продолжительного субклинического течения, длительного прогрессирования заболевания и необратимого поражения организма к моменту постановки диагноза. Для достижения большей гибкости при регулировании рынка орфанных лекарственных средств в FDA в 1992 г. был создан путь ускоренной регистрации (Accelerated Approval Pathway) медицинской продукции [13]. При ускоренной регистрации необходимых препаратов для лечения тяжелых или жизнеугрожающих заболеваний, не имеющих альтернативной терапии, FDA может одобрить схему лечения, основываясь на оценке эффективности лекарственных средств на этапах суррогатных контрольных точек, позволяющих предсказать клинический исход. При проведении ускоренной регистрации оговаривают, что для данного лекарственного средства могут потребоваться исследования, подтверждающие его клиническую эффективность, в качестве условия для продолжения лицензирования. Чаще всего ускоренную регистрацию используют для препаратов, используемых в лечении онкологической и ВИЧ-инфекции. Ускоренную регистрацию орфанных лекарственных средств применяют и при наличии таких дополнительных факторов, как крайняя редкость заболевания, его тяжесть и угроза жизни пациента, недостаток клинических данных и испытаний, медленное субклиническое течение заболевания, отсроченное появление клинических признаков болезни после необратимого поражения организма, недостаточное количество суррогатных клинических точек из-за измененного по причине использования поддерживающей терапии течения заболевания [13].

Сокращение времени на исследование эффективности орфанного лекарственного средства, использование неверных суррогатных точек, проведение нерандомизированных исследований на малых выборках создает прецеденты для неверной оценки результатов лечения такими препаратами. Например, препарат для лечения острой миелоидной лейкемии гемтузумаб озогаминцин, одобренный в 2000 г., после проведения испытания без контрольной группы и с использованием контрольных точек в виде завершеного периода ремиссии, был отозван с рынка в 2010 г. после постмаркетингового исследования, показавшего увеличение риска летального

исхода у пациентов, получавших данное лекарственных средств [27].

В качестве промежуточных итогов можно использовать биомаркеры патогенеза редкого заболевания. Например, использование уровня фенилаланина в крови в качестве такого показателя позволило провести ускоренную регистрацию препарата сапроптерин для лечения фенилкетонурии. Количество фенилаланина в крови являлось подтвержденным прогностическим маркером клинических исходов при фенилкетонурии по результатам опубликованных исследований по диетотерапии данного заболевания. Следовательно, применение биомаркера конкретного орфанного заболевания должно быть основано на достоверных клинических данных, что также ограничивает их применение ко многим редким патологиям [13].

Исследователями E. Kakkis и соавт. была предложена схема определения биомаркеров в качестве суррогатных контрольных точек при оценке орфанных лекарственных средств. Маркер должен отвечать критериям самого заболевания, исследуемого препарата, требованиям к биологическому признаку, преclinical и клиническим условиям. К критериям заболевания относятся доказанная этиология и патофизиология, отсутствие альтернативного пути патогенеза. Требованиями к лекарственным средствам являются хорошо изученное действующее вещество, известный механизм действия, доказанные фармакокинетика и фармакодинамика. Биомаркер должен быть связан с патогенезом заболевания, иметь высокую чувствительность и специфичность к течению болезни, быть стабильным относительно иных процессов в организме, должны существовать лабораторные или инструментальные методы его оценки. Сформулированы следующие преclinical критерии: наличие моделей заболевания, четкая взаимосвязь между изменением количества маркера и изменением в течение моделируемой болезни. К клиническим критериям биомаркеров относятся возможность предсказания течения заболевания, возможность по уровню маркера различить разные стадии/тяжесть заболевания, наличие ценности для сходных патологий [13].

Необходимы адекватные и хорошо контролируемые исследования по оценке безопасности и эффективности орфанных средств для их лицензирования [25]. Например, Программа по поддержке орфанной продукции (Orphan Products Grants Program) в США, запущенная Офисом по разработке орфанной продукции (Office of Orphan Products Development) совместно с FDA в 1983 г., существует для поддержки новых и продолжающихся клинических исследований безопасности и эффективности продукции (лекарства, медицинские устройства и питание), используемой для лечения и ухода за пациентами с редкими заболеваниями или состояниями. С 1983 по 2013 г. около 320 млн долл. США по данной программе было направлено на испытание орфанной продукции. Большинство грантов предоставляют разработчикам орфанных средств для лечения онкологических, неврологических и эндокринных заболеваний [14]. Однако ежегодно в США и странах ЕС одобряют не более 20% заявок на указанные гранты [25].

Одним из путей облегчения разработки новых орфанных рецептур является перепрофилирование уже известных лекарственных веществ, созданных для лечения иного заболевания. Например, сейчас исследуется возможность использования нитизинона, изначально разработанного для лечения наследственной тирозинемии 1-го типа, для терапии алкаптонурии за счет его дей-

ствия на метаболизм тирозина. Данный подход позволяет снизить время и стоимость появления нового средства в лечении редких заболеваний [28]. Соответственно, при положительном исходе клинических испытаний данное лекарственное средство получит новое орфанное показание к применению.

Для поиска необходимой терапии орфанных заболеваний применяют трансляционные (операционные) исследования, то есть технологии, позволяющие адаптировать результаты научных исследований к применению в клинической практике [8, 29]. Для установления этиологии многих редких заболеваний используют генетическую диагностику, в т.ч. такие методы, как секвенирование по Сангеру, экзомное и геномное секвенирование. В США под эгидой NIH в 2008 г. была создана Программа изучения недиагностированных заболеваний (Undiagnosed Diseases Program). С момента ее основания около 700 пациентов прошли генетическое тестирование, которое позволило достоверно установить диагноз более 60 крайне редких патологий, а также обнаружить примерно такое же количество потенциальных генетических изменений, приводящих к ранее неописанным болезням. Данная диагностика позволяет найти патогенетическое звено, на которое можно направить лечение. Так, ребенку с неконтролируемыми судорогами установили наличие специфических мутаций гена *GRIN2A*, которые усиливали активацию субъединицы GluN2A NMDA-рецептора (глутаматный рецептор, играющий роль в нервной возбудимости и нейропластичности). После демонстрации ингибирования данного рецептора *in vitro* с использованием мемантина он был рекомендован в качестве таргетной терапии для данного пациента и потенциально для всех больных, имеющих мутацию *GRIN2A* [8]. Малое число пациентов с орфанной патологией накладывает ограничения на возможность проведения стандартных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Поэтому для выявления эффектов в терапии редких заболеваний используют особые дизайны РКИ [30]. В частности, в перекрестных испытаниях пациенты рандомизированы на две группы, одна из которых начинает лечение с экспериментальным, а другая — с контрольным лекарственным средством. После первого этапа оценивают результаты, и на втором этапе пациенты продолжают терапию, но с противоположным лекарством, по окончании которого исходы также оцениваются. Другой вариант дизайна — это исследование с рандомизированным прекращением лечения. На первом этапе экспериментальное лекарственное средство выдают всей когорте испытуемых. После этого пациентов, ответивших на терапию, рандомизируют на две группы, одна из которых продолжает лечение экспериментальными средствами, а другая переходит на использование плацебо. Во время второй части исследования учитывают обострения болезни, после возникновения которых больного исключают из группы плацебо. В рандомизированном испытании с плацебо-фазой больных случайным образом распределяют на группы, одна из которых получает экспериментальное лекарство, а другая — плацебо на протяжении короткого (фиксированного) периода времени. По истечении данного отрезка времени вторая группа также переходит на исследуемое лекарственное средство. На протяжении всего испытания проводится оценка исходов. Пациентов, включенных в РКИ с параллельными группами, рандомизируют в группы экспериментального и контрольного лечения. По окончании испытания проводится учет результатов [30].

Учеными из Канады была разработана концепция анализа лекарственных препаратов, предназначенных для лечения редких заболеваний [31]. Она состоит из семи последовательных шагов. В первую очередь подтверждают статус орфанного лекарственного средства — принимают в расчет частоту встречаемости заболевания, его тяжесть, возраст манифестации и потенциальное влияние лечения на исход (например, радикальное или паллиативное). Далее производится сбор данных по патофизиологии и клиническому течению заболевания для понимания механизма действия лекарственного средства. На третьем этапе идет оценка потенциальных достоинств рассматриваемого лекарственного средства с использованием девяти критериев причинности Хилла (Bradford Hill): *эффективность* — положительная динамика в течение болезни в связи с использованием лекарственного средства; *сопоставимость* — результаты разных исследований не противоречат друг другу; *специфичность* — конкретный эффект связан с конкретным лекарством; *временной фактор* — улучшение наступает после применения изучаемого лекарственного средства; *биологический градиент* — оптимальный результат лечения зависит от оптимальных доз лекарства; *правдоподобность* — механизм действия лекарства соответствует патофизиологии заболевания; *согласованность* — результаты исследования эффектов лекарственного средства не противоречат общеизвестным фактам о биологии и течении заболевания; *эксперимент* — экспериментальные данные подтверждают улучшение исходов в связи с использованием исследуемого средства; *аналогия* — лекарственное средство сходного механизма действия улучшает течение похожих заболеваний [32]. После этого моделируют клинические эффекты изучаемой терапии с применением моделей Маркова. На пятой ступени оценивают эффективность затрат с использованием стоимости каждого года жизни или года жизни с учетом ее качества (Quality Adjusted Life Year, QALY). Шестым шагом выполненный анализ препарата рассматривают клиницисты и заинтересованные лица. Последним этапом становится повторная оценка лекарственного средства при появлении новых данных [31].

### Проблемы ценообразования

В 2015 г. рынок орфанных лекарственных средств вырос в два раза по сравнению с предыдущим годом, при этом в США количество орфанных показаний увеличилось на 12%, а в Евросоюзе — на 62%. Ожидают, что к 2020 г. на них будет приходиться до 20,2% мировых продаж медикаментов без учета дженериков (178 млрд долл.) [33]. В 2010 г. из 43 лекарственных препаратов, продажи которых в США превысили 1 млрд долл., 18 были орфанными [10]. Хотя на лечение редких заболеваний в США и странах ЕС приходится не более 4,9% государственных расходов на медикаменты, высокая стоимость этих препаратов как фактор, серьезно снижающий доступность медицинской помощи, представляет собой острую проблему как для регуляторов ценообразования, так и для пациентов [34, 35]. Например, из 23 орфанных лекарственных средств, используемых в Китае, лишь один обладал стоимостью, не превышающей суточный доход городского жителя, то есть был доступен с экономической точки зрения [36]. Несмотря на очень ограниченный спрос и сложность разработки, орфанные препараты эквивалентны по своей годовой экономической стоимости неорфанным (637 млн и 638 млн долл. соответственно) [37]. Различные государственные преференции сделали фармакотерапию редких заболеваний привлекательным направлением

для фармацевтических компаний. По мнению некоторых авторов, предоставляемая бизнесу длительная монополия способствует плохо прогнозируемому росту цен на орфанные лекарственные средства, при этом регуляторные органы, в т.ч. под давлением пациентов и их представителей, заинтересованных в постоянном наличии необходимых лекарственных средств, склонны соглашаться с предлагаемыми расценками [38]. К прочим особенностям орфанных лекарственных средств, благоприятным для производителей, можно отнести относительно низкие затраты на клинические испытания, в т.ч. по причине небольших по объему выборки исследований, и невысокую конкуренцию на рынке препаратов этого класса [39].

Безусловно, орфанные лекарственные средства отличаются высокой стоимостью разработки. Было показано, например, что финансовые затраты на разработки и распространенность заболевания обратно пропорциональны друг другу [40]. Необходимо также принять во внимание, что, несмотря на различные привилегии, смягчающие требования для вывода лекарственных средств на рынок, регуляторные органы обязывают разработчиков организовывать постмаркетинговые исследования его эффективности.

Формирование цен на орфанные лекарственные средства сравнивают с «черным ящиком», указывая на слабое понимание принципов, лежащих в основе этого процесса [41, 42]. Выше уже обсуждалась роль монополии на распространение лекарственных средств, длительность которой в Евросоюзе составляет 10, а в США 7 лет. Влияние этого фактора усиливается в связи с тем, что альтернативных молекул для лечения многих редких заболеваний на данный момент не предложено, так что до момента появления соответствующих дженериков на рынке для того или иного показания может существовать лишь одно лекарственное средство [38]. Следовательно, фармацевтическим компаниям становится выгодно финансировать исследования, результаты которых будут обосновывать выделение из уже существующих нозологий новых, более редких. Подобный прием иногда сравнивают с «нарезкой салами» (salami slicing) [25, 38]: он позволяет не только создать новые монопольные показания, но также снизить расходы на маркетинг, поскольку в эффективности лекарственных средств придется убеждать все меньшие по численности группы специалистов. Необходимо, однако, отметить, что появление так называемых орфанных субпопуляций (от англ. *orphan subsets*) регулируется специальными постановлениями FDA и в целом поощряется, поскольку оно приводит к повышению специфичности и эффективности лечения. Особенно характерно это явление для онкологии, где благодаря успехам молекулярной биологии становится возможной все более детальная характеристика опухолей и, как следствие, таргетная терапия [41]. В результате, новые орфанные показания начинают выделяться из распространенных в той или иной степени заболеваний, что должно улучшить исходы лечения и эффективность по затратам [25].

Согласно отчету британской аналитической компании EvaluatePharma, в 2014 г. средняя стоимость орфанных лекарственных средств для пациентов в США в 5 раз превышала таковую для неорфанных, медианная — в 13,8 раз, причем оба этих показателя сохраняли тенденцию к росту [33]. Аналогичные данные были получены в 2010 г. в Бельгии, что заставило исследователей предположить, что сама по себе «орфанность» показания повышает стоимость лекарственного средства [38, 42]. Действительно, одобрение исходно дешевого лекар-

ственного средства для лечения того или иного редкого заболевания во многих случаях приводило к скачкообразному, многократному росту его стоимости. Например, после того, как FDA в 2007 г. официально одобрило адrenomоrтикотропный гормон в качестве средства для лечения инфантильных спазмов, его стоимость увеличилась в 13 раз по отношению к исходной, и это при том, что история его применения в США уже насчитывала десятилетия, а в Великобритании препарат до регистрации по новому показанию стоил в 2300 раз (!) дешевле [9]. Следует также отметить, что окончание периода эксклюзивных прав на продажу лекарственного средства само по себе не приводит к снижению его стоимости [43].

Высокая стоимость орфанных лекарственных средств обуславливает необходимость в особых подходах к финансированию лечения редких заболеваний. Одновременно зачастую в связи с недостаточными данными о клинической эффективности возникают затруднения с оценкой соотношения затраты–эффективность применительно к орфанным лекарственным средствам [44]. В связи с этим регуляторные органы вынуждены применять к ним менее строгие фармакоэкономические требования [45]. Кроме того, в некоторых странах (Канада, Израиль, Турция) при планировании порядка финансирования принимают во внимание именно предполагаемую пользу для пациентов, а фармакоэкономический анализ может вообще не требоваться [46]. В большинстве стран государство покрывает все или большую часть расходов на орфанные лекарственные средства, иногда в зависимости от стоимости конкретного препарата (в США, Канаде) [47].

### Орфанные лекарства в России

В 2013 г. в 83 субъектах Российской Федерации насчитывалось 11173 пациента, страдающих орфанными заболеваниями из «перечня 24» [48]. В том же году общие затраты на их лечение составили 4,43 млрд руб. [49, 50].

Впервые проблема редких заболеваний в том или ином виде была затронута в Приказе Минздравсоцразвития России № 159 от 09.03.2007 «О мерах по обеспечению отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами», основной задачей которого было решение вопроса обеспечения лекарственными средствами пациентов с некоторыми наиболее финансово затратными заболеваниями [50]. На сегодняшний день в программу дополнительного лекарственного обеспечения включены семь нозологий: гемофилия, муковисцидоз, гипопизарный нанизм, болезнь Гоше, злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянный склероз, а также состояние после трансплантации органов и (или) тканей [51]. Впоследствии статус орфанного заболевания из данного перечня получили только гемофилия, муковисцидоз и болезнь Гоше. Другими словами, хотя программа «7 нозологий» позволила существенно повысить доступность дорогостоящих лекарственных средств для указанных категорий пациентов путем централизованных закупок за счет федерального бюджета, понятия орфанных заболеваний и лекарственных средств в российском законодательстве на тот момент введены не были.

С этой точки зрения, важным событием стало принятие Федерального закона от 21.11.2011 № 323–ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан», согласно статье 44-й которого в Российской Федерации орфанными считают заболевания с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. населения [2]. В соответствии

с данным законом был сформирован Перечень редких (орфанных) заболеваний, в который на сегодняшний день входит около 200 нозологий [11]. В силу несовершенства существующей Международной классификации болезней 10-го пересмотра не все заболевания могут быть включены в этот список по причине отсутствия собственного классификационного кода. Следует также отметить, что данный Перечень является, скорее, информационной базой и не порождает каких-либо финансовых обязательств [52].

В 2012 г. Постановлением Правительства РФ № 403 был принят «Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности», в который вошли 24 нозологии, патогенетическую терапию которых финансируют из регионального бюджета. Так, в 2014 г. на лечение пациентов с редкими заболеваниями регионами было потрачено 4,4 млрд руб., при этом, по некоторым оценкам, для более полноценного лекарственного обеспечения финансирование требуется увеличить в 3,5 раза [53]. Закупка препаратов осуществляется в рамках тендера, но поскольку в 74,5% случаев закупается орфанное лекарственное средство поставляется производителем монополистом, а в 75% торги не приводят к снижению цены, отдельные авторы считают эту систему избыточной [54]. В этом же Постановлении изложены правила 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 [12]. Наконец, в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61–ФЗ «Об обращении лекарственных средств» закрепляется определение орфанных лекарственных средств: «лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний», а также закрепляется возможность ускоренной экспертизы при их регистрации (продолжительностью до 80 дней). Перед этим, однако, лекарственное средство должно быть признано орфанным федеральными органами исполнительной власти [55]. В настоящем законе также оговаривается, что для подтверждения безопасности и эффективности регистрируемого препарата могут быть предоставлены результаты клинических исследований, проведенных за пределами Российской Федерации. Вместе с тем необходимо отметить, что в российском законодательстве по-прежнему отсутствуют положения о стимулировании разработки методов лечения редких заболеваний, таких как, например, режим защиты эксклюзивных прав на рынке [52].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Орфанные лекарственные средства представляют собой отдельный сегмент рынка медицинских товаров. Данные средства, с одной стороны, имеют высокую стоимость, малую рентабельность и зачастую неубедительную эффективность, а с другой — жизненно необходимы определенным группам населения, страдающим редкими заболеваниями. В связи с этим разработка и внедрение новой терапии редких заболеваний требует участия как фармацевтических компаний, так и государства, а также самих пациентов. За рубежом накоплен достаточный опыт стимулирования разработки орфанных лекарственных средств, который, несомненно, следует принять во внимание при разработке подобных мер поддержки

в России; при этом необходимо будет учитывать некоторую противоречивость сложившихся взаимоотношений регуляторных органов и разработчиков, особенно в сфере ценообразования. Также потребуются дополнительные решения в плане обеспечения доступности орфанных лекарственных средств для пациентов. С учетом опыта программы «7 нозологий», а также в связи с вероятным расширением списка редких заболеваний и ростом цен можно предположить, что оптимальным будет финансирование закупок данного типа лекарственных средств за счет федерального бюджета.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simoens S, Cassiman D, Dooms M, Picavet E. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs*. 2012;72(11):1437–1443. doi: 10.2165/11635320-000000000-00000.
2. Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)] Доступно по [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) Ссылка активна на 30.03.2016.
3. gpo.gov [Internet]. 107th Congress Public Law 280. Rare diseases act of 2002 [cited 2015 Mar 12]. Available from: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-107publ280/html/PLAW-107publ280.htm>.
4. Douglas CM, Wilcox E, Burgess M, Lynd LD. Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement. *Health Policy*. 2015;119(5):588–596. doi: 10.1016/j.healthpol.2015.01.009.
5. Denis A, Mergaert L, Fostier C, et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*. 2010;97(2–3):173–179. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.05.017.
6. Picavet E, Dooms M, Cassiman D, Simoens S. Orphan drugs for rare diseases: grounds for special status. *Drug Development Research*. 2012;73(3):115–119. doi: 10.1002/ddr.21005.
7. Arnold RJ, Bighash L, Bryon Nieto A, et al. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Res*. 2015;4:57. doi: 10.12688/f1000research.4268.1.
8. Pariser AR, Gahl WA. Important role of translational science in rare disease innovation, discovery, and drug development. *J Gen Intern Med*. 2014;29 Suppl 3:S804–807. doi: 10.1007/s11606-014-2881-2.
9. Murphy SM, Puwanant A, Griggs RC, et al. Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases. *Ann Neurol*. 2012;72(4):481–490. doi: 10.1002/ana.23672.
10. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 2010;95(2-3):216–228. doi: 10.1016/j.healthpol.2009.12.001.
11. rosminzdrav.ru [интернет]. Перечень редких (орфанных) заболеваний. [Perechen' redkikh (orfannykh) zabolevaniy. (In Russ.)] Доступно по <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Ссылка активна на 30.03.2016.
12. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Decree of the Government of Russian Federation dated 26 April 2012. «O poryadke vedeniya Federal'nogo registra lits, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta». (In Russ.)] Доступно по <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=135253;div=LAW;dst=0;rnd=189271.5942159685540025>. Ссылка активна на 30.03.2016.
13. Kakkis ED, O'Donovan M, Cox G, et al. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:16. doi: 10.1186/s13023-014-0195-4.
14. Imoisili M, Mueller C, Miller Needleman. Fueling the development of products for rare diseases: the impact of the FDA's orphan products grants program. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014;2(8):807–815. doi: 10.1517/21678707.2014.923305.
15. Павлыш А.В., Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Причины сложности проведения фармакоэкономического анализа для орфанных лекарств. Пути решения // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2015. — Т. 8. — № 2. — С. 3–10. [Pavlysh AV, Kolbin AS, Gapesin RA, Malyshev SM. Reasons for difficulty of the pharmacoeconomic analysis for orphan drugs. Ways for solutions. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2015;8(2):3–10. (In Russ.)]
16. Vegter S, Rozenbaum MH, Postema R, et al. Review of regulatory recommendations for orphan drug submissions in the Netherlands and Scotland: focus on the underlying pharmacoeconomic evaluations. *Clin Ther*. 2010;32(9):1651–1661. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.08.006.
17. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):1009–1024. doi: 10.1007/s00228-012-1423-2.
18. Luzzatto L, Hollak CE, Cox TM, et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet*. 2015;385(9970):750–752. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60297-5.
19. Jessop N. The dilemma with orphan drugs. *Pharmaceutical Technology Europe* [Internet]. 2013 Aug 01 [cited 2015 Mar 21]; [about 2 p.]. Available from: <http://www.pharmtech.com/dilemma-orphan-drugs>
20. Finkel MJ. The Orphan Drug Act and the Federal Government's Orphan Products Development Program. *Public Health Rep*. 1984;99(3):313–316.
21. Batshaw ML, Groft SC, Krischer JP. Research into rare diseases of childhood. *JAMA*. 2014;311(17):1729–1730. doi: 10.1001/jama.2013.285873.
22. Commission of the European Communities. Commission Regulation (EC) № 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts «similar medicinal product» and «clinical superiority». *Official Journal of the European Communities*. 2000;48(L103):5–8.
23. accessdata.fda.gov [Internet]. US Code of Federal Regulations (CFR). Title 21: Food and Drugs. Part 316. Sec. 316.31 Scope of orphan-drug exclusive approval [cited 2015 Mar 21]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=316.31>.
24. Fox JL. Rare-disease drugs boosted by new Prescription Drug User Fee Act. *Nat Biotechnol*. 2012;30(8):733–734. doi: 10.1038/nbt0812-733.
25. Oo C, Rusch LM. A personal perspective of orphan drug development for rare diseases: A golden opportunity or an unsustainable future? *J Clin Pharmacol*. 2016;56(3):257–259. doi: 10.1002/jcph.599.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**А. С. Колбин** <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

**Р. А. Гапешин** <http://orcid.org/0000-0002-4440-8353>

**С. М. Малышев** <http://orcid.org/0000-0002-4381-347X>

26. Menon D, Stafinski T, Dunn A, Short H. Involving patients in reducing decision uncertainties around orphan and ultra-orphan drugs: a rare opportunity? *Patient*. 2015;8(1):29–39. doi: 10.1007/s40271-014-0106-8.
27. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305(22):2320–2326. doi: 10.1001/jama.2011.769.
28. Hall A, Sireau N. Alternative strategies in orphan drug development. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1(7):511–514. doi: 10.1517/21678707.2013.812515.
29. Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Современные подходы к организации трансляционных исследований // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 3. — С. 15–19. [Kolbin AS, Gapeshin RA, Malyshev SM. Modern approaches to the organization of translational research. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):15–19. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i3.1002.
30. Abrahamyan L, Diamond IR, Johnson SR, Feldman BM. A new toolkit for conducting clinical trials in rare disorders. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2014;21(1):e66–78.
31. Winquist E, Bell CM, Clarke JT, et al. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. *Value Health*. 2012;15(6):982–986. doi: 10.1016/j.jval.2012.06.009.
32. Schunemann H, Hill S, Guyatt G, et al. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(5):392–395. doi: 10.1136/jech.2010.119933.
33. evaluategroup.com [Internet]. Evaluate Pharma Orphan Drug Report 2015. 3rd ed. EvaluatePharma; 2015 [cited 2016 Mar 30]. Available from: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD15.pdf>.
34. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010–2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):62. doi: 10.1186/1750-1172-6-62.
35. Divino V, DeKoven M, Kim T, et al. The budget impact of orphan drugs in the US and Canada: a 2007–2013 Midas sales data analysis. *Value Health*. 2015;18(7):A666. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2429.
36. Gong S, Wang Y, Pan X, et al. The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:20. doi: 10.1186/s13023-016-0392-4.
37. Meekings KN, Williams CS, Arrowsmith JE. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discov Today*. 2012;17(13–14):660–664. doi: 10.1016/j.drudis.2012.02.005.
38. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:42. doi: 10.1186/1750-1172-6-42.
39. Picavet E, Morel T, Cassiman D, Simoens S. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:62. doi: 10.1186/1750-1172-9-62.
40. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007199. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007199.
41. Gaddipati H, Liu K, Pariser A, Pazdur R. Rare cancer trial design: lessons from FDA approvals. *Clin Cancer Res*. 2012;18(19):5172–5178. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1135.
42. Picavet E, Doms M, Cassiman D, Simoens S. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9(4):275–279. doi: 10.2165/11590170-000000000-00000.
43. Kandel M, Degrasat-Theas A, Parent de Curzon O, et al. Economic impact of the end of the market exclusivity for orphan drugs. *Value Health*. 2015;18(7):A678. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2012.
44. Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140002. doi: 10.1371/journal.pone.0140002.
45. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):488–496. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03877.x.
46. Rosenberg-Yunger ZR, Daar AS, Thorsteinsdottir H, Martin DK. Priority setting for orphan drugs: an international comparison. *Health Policy*. 2011;100(1):25–34. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.09.008.
47. Blankart CR, Stargardt T, Schreyogg J. Availability of and access to orphan drugs: an international comparison of pharmaceutical treatments for pulmonary arterial hypertension, Fabry disease, hereditary angioedema and chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(1):63–82. doi: 10.2165/11539190-000000000-00000.
48. Сура М.В., Герасимова К.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Оценка необходимых финансовых затрат на лекарственное обеспечение больных с редкими заболеваниями в РФ // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2014. — № 3. — С. 36–43. [Sura MV, Gerasimova KV, Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV. Assessment of necessary financial expenses on the drug supply of the patients with orphan diseases in the Russian Federation. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2014;(3):36–43. (In Russ).]
49. Сура М.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. и др. Анализ количества и объемов финансирования больных с редкими заболеваниями в РФ // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2014. — №3(17). — С. 43–50. [Sura MV, Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, et al. Analysis of amount and volume of financing patients with orphan diseases in the Russian Federation. *Meditssinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2014;(3(17)):43–50. (In Russ).]
50. Приказ Минздравсоцразвития России № 159 от 09.03.2007. [Decree of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation №159 dated 2007 March 09. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7842-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-159-ot-9-marta-2007-g>. Ссылка активна на 28.07.2016.
51. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.04.2015 № 181н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 февраля 2013 г. № 69н «О мерах по реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 404 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation №181n dated 2015 April 10. «O vnesenii izmenenii v prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 15 fevralya 2013 g. № 69n «O merakh po realizatsii postanovleniya Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 26 aprelya 2012 g. № 404 «Ob utverzhdenii Pravitel'stva Federal'nogo registra lits, bol'nykh gemofiliei, mukovistsidozom, gipofizarnym nanizmom, boleznyu Goshe, zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami limfoidnoi, krovetvornoj i rodstvennykh im tkaney-rasseyannym sklerozom, lits posle transplantatsii organov i (ili) tkaney». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9285-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-10-aprelya-2015-g-181n-o-vnesenii-izmeneniy-v-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiiskoy-federatsii-ot-15-fevralya-2013-g-69n-o-merah-po-realizatsii-postanovleniya-pravitelstva-rossiiskoy-federatsii-ot-26-aprelya-2012-g-404-ob-utverzhdenii-pravitel'stva-federalnogo-registra-lits-bolnyh-gemofiliey-mukovistsidozom-gipofizarnym-nanizmom-boleznyu-goshe-zlokachestvennyimi-novoobrazovaniyami-limfoidnoy-krovetvornoj-i-rodstvennykh-im-tkaney-rasseyannym-sklerozom-lits-posle-transplantatsii-organov-i-ili-tkaney>. Ссылка активна на 28.07.2016.
52. Подвязникова М.В. Лекарственное обеспечение лиц, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями // *Российский юридический журнал*. — 2012. — № 3(96). — С. 174–185. [Podvyaznikova MV. Medicine supply of people affected by rare (orphan) diseases. *Rossiiskii yuridicheskii zhurnal*. 2012;(3(96)):174–185. (In Russ).]
53. Sura M, Gerasimova K, Omelyanovskiy VV, et al. Estimating the costs of drug supply for rare diseases patients in Russia. *Value Health*. 2014;17(7):A525. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1651.
54. Fedyaev D, Fedyaeva VK, Omelyanovskiy VV. Analysis of government procurements of medicines for rare diseases in Russia. *Value Health*. 2015;18(7):A677. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2006.
55. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation №63-FZ of 12 April 2010. «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russ).] Доступно по: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=181742>. Ссылка активна на 30.03.2016.