



Международная практика организации медицинской помощи по орфанным заболеваниям



Талгат Нургожин
Казахский Национальный Медицинский
Университет им. Асфендиярова С.Ж.

Определение Орфанного заболевания (FDA)

- **Орфанное заболевание** определяется как состояние, которое затрагивает менее 200 000 человек по всей стране.
- Сюда входят такие знакомые заболевания, как муковисцидоз, болезнь Лу Герига и синдром Туретта, а также такие незнакомые заболевания, как болезнь Гамбургера, синдром Иова и акромегалия, или «гигантизм». При некоторых редких заболеваниях болеют менее 100 человек.
- Согласно данным Национального института здравоохранения (NIH), в совокупности орфанные заболевания поражают до 25 млн американцев, поэтому как сама группа, так и поиск лечения для них являются серьезной проблемой общественного здравоохранения.



Статус орфанных заболеваний

EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp):

- Заболевание должно подлежать лечению, профилактике или диагностике, если имеет место **угроза жизни или хроническая инвалидность**;
- **Распространенность** данного заболевания в ЕС должна не превышать 5 на 10 000; или если нет достоверности того, что маркетинг лекарственного препарата в конечном результате оправдывает инвестиции, необходимые для его разработки;
- Не утверждены удовлетворительные методы диагностики, профилактики или лечения данного состояния, или, если таковые существуют, то лекарство должно приносить **значительную пользу лицам**, страдающим от этого состояния

US (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>)::

- В Соединенных Штатах редкое заболевание определяется как состояние, которое поражает менее 200 000 человек. Это определение было разработано Конгрессом в Акте об Орфанных Препаратах 1983 года.

Japan (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11567/#_A767): :

- Статья 77-2 Закона о лекарственных средствах Японии предусматривает три критерия определения орфанности. (i) количество пострадавших пациентов должно быть менее 50 000 на японских территориях, (ii) должна иметь место медицинская необходимость при отсутствии альтернатив или эффективность и безопасность назначаемого препарата должна быть выше, чем у имеющихся лекарств или вмешательств, (iii) должен быть высокий потенциал для фактического развития (теоретическая основа для использования препарата и осуществимый план развития). Хотя это прямо не указано в критериях, заболевание должно представлять риск для жизни. Заявителям рекомендуется излишне не углубляться в суб-категоризацию заболевания, имея целью снижение количества случаев ниже 50 000.

OrphaNet (https://www.orpha.net/orphacom/special/eproc_SOPs.pdf):

- Записи о болезнях в базе данных Орфанета соответствуют редким заболеваниям (в Европе они определены как имеющие распространенность ниже 1/2000) или редким формам общих заболеваний, рассматриваемых как уникальные явления из-за их специфического проявления, требующего особой клинической экспертизы.

Актуальность орфанных заболеваний

- Новые редкие заболевания обнаруживаются каждый год.
- Большинство заболеваний наследуются и вызываются мутациями генов. Другие могут быть приобретены в результате экологических и токсических условий.
- Многие редкие заболевания или состояния трудно диагностируются и лечатся, потому что на ранних стадиях симптомы могут отсутствовать или маскироваться, неправильно пониматься или идентифицироваться как другие заболевания.
- Для трети людей с редким заболеванием получение точного диагноза может занять от одного до пяти лет. И люди часто настолько изолированы, что могут не встретить никого другого с таким же заболеванием.
- Пациентам часто приходится преодолевать большие расстояния, чтобы посетить квалифицированных специалистов, и расходы, связанные с диагностикой, лечением и др, могут быть непомерными.



Редкие заболевания очень сложны - сегодня мы знаем очень мало о большинстве редких заболеваний

30%

детей, рожденных с редкими заболеваниями, к сожалению не доживают до своего пятого дня рождения ¹

Более **50%**

орфанных заболеваний начинаются в детстве¹

Всего известно около

7000

редких заболеваний^{2,3}

95%

редких болезней не имеют лечения ⁵

При орфанных заболеваниях известно около

СОТНИ

видов генетических нарушений

80%

Около всех орфанных заболеваний – генетического генеза⁴

У большинства пациентов с редкими болезнями нет доступа к инновационным методам терапии

Единичные или вообще отсутствуют программы клинических разработок для большинства орфанных заболеваний ¹

Мало специалистов в области проведения клинической оценки для получения одобрения новых препаратов ²

Клинические исследования и сбор пост-регистрационных клинических данных необходимы для пост-маркетингового одобрения ²

Доступ к медицинскому сервису затруднен или невозможен для большинства пациентов ²

Уровень доступности терапии и времени от диагностики до инициации лечения варьируется в разных странах ³

Руководства по лечению разработаны для единичных нозологий ¹

Проблематично оценить значение болезни и ее последствия ²

Вопрос политики: Ускорить процессы регулирования за счет лучшего определения и внедрения

Лучшая практика	<p>Правительство должно принять ускоренный процесс регулирования, который включает:</p> <ul style="list-style-type: none">• Установление четких требований к признанию орфанности, четких требований по длительности или экономичности клинических испытаний;• Применимость регулирования ко всем орфанным лекарственным средствам (ОЛС);• Применение на практике.		
Примеры по странам	<p>Страны ЕС</p> <p>Ускоренный процесс регулирования, с сокращением процедуры с 210 до 150 дней, может запрашиваться по всем назначенным ОЛС. CHMP принимает решение, опираясь на характер запроса, на представленные обоснования и рекомендации заявителей.</p>	<p>Китай</p> <p>Все лекарства, указанные для «редких заболеваний» (рак, педиатрические препараты и препараты, превосходящие имеющиеся терапевтические возможности) могут использовать Специальный Путь Регистрации - Зеленый Канал. С мая 2017 года Министерство здравоохранения объявило, что производители ОЛС могут подать заявку на сокращение или отказ от клинических испытаний, чтобы ускорить процесс регистрации.</p>	<p>Россия</p> <p>Лекарства, имеющие статус орфанных, будут подвергаться специальной процедуре нормативного рассмотрения, сокращённой до 3–6 месяцев. Претенденты на ОЛС должны предоставить Министерству здравоохранения документы, подтверждающие статус орфанности за пределами России.</p>
Доказательность	<ul style="list-style-type: none">• В США ускоренные программы оказались очень успешными в предоставлении пациентам более раннего доступа к новым лекарствам. Кроме того, с момента включения этих ускоренных программ, время рассмотрения маркетинговых приложений прогрессивно снижалось с 1992 года и, стало короче, чем для других регулирующих органов, которые не предлагают сопоставимого процесса. [1]• Ускоренный процесс регулирования в США позволил сократить сроки разработки и пересмотра лекарств для лечения орфанного рака (медианное значение - 5,1 года для ОЛС, против 6,9 года – для не-ОЛС). [2]		
Приемлемость	<p>Страны с развитыми системами здравоохранения, которые рассматривают или уже имеют ускоренный процесс регулирования для предварительного регулирования раннего доступа.</p>		

[1] - FDA, FY 2012 innovative drug approvals. FDA, Washington, DC; 2012. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/ucm276385.htm>

[2] BMJ (2015), "Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study." Available at: <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h4633>

Политический вопрос: Национальный бюджет располагает финансированием для орфанных лекарственных средств, но финансирование ограничено и устойчивость его не определена

Лучшая практика	<p>На общественном рынке правительство должно обеспечить адекватное национальное финансирование всех лекарственных средств для лечения орфанных заболеваний (ОЛС) для всех нуждающихся пациентов путем:</p> <ul style="list-style-type: none">• Наличия гибкого механизма финансирования, который позволяет пациентам получать инновационные методы лечения.• Специализированного финансирования для специфической терапии и/или ОЛС в целом, если требуется дополнительное финансирование.• Наличия действующих рычагов для предотвращения регионального/местного финансирования, приводящего к неравному доступу к ОЛС в стране.	
Примеры по странам	<p>Бельгия</p> <p>Орфанные препараты возмещаются в рамках национальной системы отпуска рецептурных лекарств. Существует также Специальный фонд солидарности, который возмещает медицинские расходы по редким заболеваниям, которые пока не финансируются за счет обязательного медицинского страхования. Этот фонд нацелен на лечение дорогостоящими и спасающими жизнь препаратами.</p>	<p>Тайвань</p> <p>В национальном глобальном бюджете существует Национальное Медицинское Страхование для ОЛС. Возмещение за ОЛС покрывается этим финансированием.</p>
Доказательность	<p>Недостаточное государственное финансирование приводит к задержке доступности пациентам ОЛС. [1]</p> <p>Целевое финансирование было подвергнуто политическому пересмотру - например, в Шотландии, Италии и в Англии (Фонд по борьбе с раком). [2] [3] [4]</p> <p>Региональное финансирование способствовало изменениям в доступности ОЛС в Шотландии и Италии. [5]</p>	
Приемлемость	<p>Страны с развитыми системами здравоохранения, с большим общественным рынком плательщиков, который уже обеспечивает покрытие некоторого (ограниченного) количества ОЛС в рамках своих глобальных бюджетов здравоохранения.</p>	

[1] - <https://mckellinstitute.org.au/app/uploads/McKell-Institute-Funding-Rare-Disease-Therapies-in-Australia-Nov-2014.pdf>

[2] Adams B. Scotland creates fund for rare diseases. 2013. http://www.pharmatimes.com/news/scotland_creates_fund_for_rare_diseases_1004243.

[3] AIFA (Italian Medicines Agency). The independent research on drugs. 2016.

[4] NHS England Cancer Drugs Fund Tram. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer

Политический вопрос: Нет реестров для орфанных заболеваний

Лучшая практика

В странах, где нет положений, правительства должны поставить цель:

- Внедрить компьютеризированные реестры болезней, что позволит лучше управлять болезнями в большой популяции. Это можно начинать с определенных регионов с целью создания в дальнейшем централизованной системы.
- Начать с наиболее критических орфанных заболеваний с тем, чтобы в будущем распространить опыт на другие орфанные заболевания.

Примеры по странам

Китай

Китайский Альянс по Профилактике и Лечению редких заболеваний запустил национальный пилотный проект по развитию здравоохранения в области редких заболеваний (100 медицинских центров в 13 провинциях).

Вьетнам

Существуют несколько национальных или региональных реестров по редким заболеваниям

Чехия

Чешская Республика имеет 4 национальных реестра по специфическим редким заболеваниям, в том числе два государственных реестра по муковисцидозу и хронической нейтропении и два частных коммерческих реестра по мышечной дистрофии и мышечной атрофии.

Доказательность

- Эксперты общественного здравоохранения всецело поддерживают проекты регистрации пациентов. Национальная Организация по Редким Заболеваниям (NORD), Европейская Организация по Редким Заболеваниям (EURORDIS) и Канадская Организация по Редким Заболеваниям (CORD) опубликовали совместное заявление, призывающее признать реестры пациентов глобальным приоритетом в области редких заболеваний. [1]

Приемлемость

- Достаточность капитала и доступность структур, позволяющих идентифицировать пациентов по всей стране.
- Адекватная диагностика и генетическое тестирование редких заболеваний.
- Достаточная коммуникация и цифровая инфраструктура для создания централизованной системы по всей стране.

[1] - <https://academic.oup.com/annonc/article/27/1/96/2196458/Early-market-access-of-cancer-drugs-in-the-EU>

[2] - http://pwc.blogs.com/health_matters/2016/04/a-vision-for-the-future-of-the-uks-early-access-to-medicines-scheme.html

Доказательность: Совместная декларация EURORDIS-NORD-CORD о реестрах пациентов станет глобальным приоритетом для редких заболеваний

- EURORDIS, NORD и CORD, а также пациенты, которых они представляют в Европе и Северной Америке, признают, что реестры пациентов с редкими заболеваниями представляют собой ключевые инструменты для повышения знаний о редких заболеваниях, для поддержки фундаментальных клинических и эпидемиологических исследований и пост-маркетингового надзора за орфанными лекарственными средствами. [1].

Совместная декларация 10 ключевых принципов для реестров пациентов с редкими заболеваниями

1. Реестры пациентов должны быть признаны в качестве глобального приоритета в области редких заболеваний
2. Реестры пациентов с редкими заболеваниями должны иметь максимально широкий географический охват
3. Реестры пациентов с редкими заболеваниями должны быть сосредоточены на заболевании или группе заболеваний, а не на терапевтическом вмешательстве
4. Постоянная направленность на функциональную совместимость и гармонизацию между Реестрами пациентов с редкими заболеваниями должна последовательно осуществляться
5. Минимальный набор общих элементов данных должен постоянно использоваться во всех реестрах пациентов с редкими заболеваниями
6. Данные реестров пациентов с редкими заболеваниями должны быть связаны с соответствующими данными биобанка
7. Реестры пациентов с редкими заболеваниями должны включать данные, непосредственно сообщаемые пациентами, а также данные, сообщаемые медицинскими работниками
8. Следует поощрять государственно-частное партнерство для обеспечения устойчивости реестров пациентов с редкими заболеваниями.
9. Пациенты должны в равной степени с другими заинтересованными сторонами участвовать в управлении Реестрами пациентов с редкими заболеваниями.
10. Реестры пациентов с редкими заболеваниями должны служить ключевыми инструментами для создания и расширения возможностей сообществ пациентов.

[1] http://download.eurordis.org/documents/pdf/EURORDIS_NORD_CORD_JointDec_Registries_FINAL.pdf

Свидетельство: Пример из Англии - Проект «100 000 геномов»

- Genomics England компания, полностью принадлежащая и финансируемая

Департаментом здравоохранения, была создана для реализации проекта, по которому к 2017 году было определено 100 000 последовательных геномов от пациентов из Национальной Службы Здравоохранения (NHS). Четыре основные цели компании:

- Создать этическую и прозрачную программу, основанную на согласии;
- Принести пользу и создать службу геномной медицины для NHS;
- Открыть пути к новым научным открытиям и медицинским взглядам;
- Дать толчок развитию британской индустрии геномики.

- Проект определит **100 000 последовательных геномов примерно от 70 000 человек**. Участниками являются пациенты NHS с редким заболеванием, а также их семьи и больные раком. Цель состоит в том, чтобы создать новую службу геномной медицины для Национальной службы здравоохранения Англии, изменив подход к лечению людей.
- Пациенты с редкими заболеваниями и онкологическими заболеваниями были зачислены в NHS, **создав сеть из 11 центров передовых достижений в области геномной медицины**. Роль центров геномной медицины состоит в том, чтобы выявлять и набирать пациентов с редкими заболеваниями, у которых еще нет диагноза, и поэтому скрининг ДНК таких пациентов может помочь в этом. [1]

[2]

Проект 100,000 геномов в цифрах



100,000 геномов



70,000 больных и членов их семей



21 Петабайтов данных.
1 Петабайт музыки займет 2,000 лет проигрывания MP3-плеера.



11 Геномных медицинских центров, и **74** Трастов Национальной Службы Здравоохранения (NHS) вовлечены в привлечение участников



1,500 сотрудников NHS (врачи, сестры, патологи, лаборанты, специалисты-генетики)



2,500 исследователей и учащихся в мире

[1] <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>

[2] <http://www.ntgmc.nhs.uk/2015/11/02/the-100000-genomes-project-by-numbers/>

Краткий обзор результатов политики по странам (2017)



- Зеленый = лучшая практика, Желтый = ОК, но необходимы улучшения, Красный = нет законодательства или есть тенденция к ухудшению
- Орфанные лекарственные средства (ОЛС)

Спасибо за внимание!

