

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 614.2:615.1

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.20>А. А. Кугач¹, В. В. Кугач²

ЭКСПЕРТИЗА И РЕГИСТРАЦИЯ ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹Министерство здравоохранения Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь,

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования – провести анализ экспертизы и регистрации орфанных препаратов в разных странах мира. В работе использовали методы описания, сравнения, группировки, анализа. Отмечена высокая значимость проблемы создания и доступа на рынок орфанных препаратов, связанная с большим числом редких болезней (7000–8000), их широким распространением в различных регионах мира (до 8% населения), высокой стоимостью разработки и трудностью проведения клинических исследований. Показано, что критериями отнесения заболеваний к орфанным являются их распространенность среди населения, а также общее количество заболевших в конкретной стране. Орфанными являются препараты, предназначенные для лечения редких болезней; в ряде стран (США, Евросоюз) критерием орфанности препарата является его убыточность для производителя. В США, Евросоюзе, Японии в структуре регуляторных органов созданы специальные подразделения по регистрации орфанных препаратов. С целью стимулирования производства орфанных препаратов в США, Евросоюзе, Австралии, Японии производителям выделяются финансовые ресурсы на разработку и исследование, предоставляются налоговые льготы, скидки и консультации со специалистами при регистрации. В США и Сингапуре при разработке орфанных препаратов широко используется технология перепрофилирования. Установлено, что с целью повышения доступности для населения в разных странах применяются различные ускоренные процедуры допуска орфанных препаратов на рынок. Установлены сроки рыночной эксклюзивности: в Австралии – 5 лет, в США – 7 лет, в Японии и Евросоюзе – 10 лет. Определено, что во всех странах ЕАЭС утверждены перечни орфанных заболеваний (от 41 в Кыргызской Республике до 262 в Российской Федерации) и (или) орфанных препаратов; предусмотрены ускоренные процедуры регистрации; разрешен ввоз незарегистрированных орфанных препаратов.

Ключевые слова: орфанные заболевания, орфанные препараты, поддержка производителей, перепрофилирование, ускоренная регистрация, эксклюзивность.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые термин «орфанные заболевания» (редкие болезни, болезни-сироты) (от англ. orphan – сирота) стали применять в США в 1983 году. К ним отнесли редко встречающиеся в популяции тяжелые хронические болезни, с трудом поддающиеся лечению, часто приводящие к инвалидизации пациентов, снижающие качество их жизни и ее продолжительность [1, 2].

Редкие заболевания известны с глубо-

кой древности. Египетский фараон Тутанхамон (годы правления 1332–1323 до н.э.) страдал серповидно-клеточной анемией; в Древнееврейских наставлениях для раввинов II века н.э. впервые описана гемофилия [3]. К орфанным относятся многие генетические заболевания (они составляют около 80% от общего числа редких болезней), онкологические, гематологические, аутоиммунные и др. [1]. Две трети орфанных заболеваний поражают пациентов детского возраста [2].

В начале 1980-ых годов было известно около 1600 редких заболеваний. Сейчас их число, по разным оценкам, приближается к 7–8 тысячам [1, 4]. Совершенствование методов диагностики патологических состояний человека позволяет еженедельно выявлять в среднем 5 новых орфанных заболеваний [1].

Следует отметить, что не существует единой методики отнесения тех или иных заболеваний к редким. Заболевание может относиться к орфанным в одной стране, в то время как в другой стране оно таким не является. Например, в США к орфанным заболеваниям относится туберкулез, так как он соответствует американским критериям редких болезней. В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом не позволяет отнести его к редким заболеваниям [5]. Чаще всего критерием «орфанности» болезни является частота ее распространения в популяции. В разных странах мира цифры варьируются от 1 случая на 1 тысячу человек до 1 случая на 25 тысяч [2, 4].

Несмотря на то, что каждое в отдельности орфанное заболевание встречается редко, в совокупности пациенты с такими болезнями составляют большую популяцию: в США таких пациентов насчитывается около 30 млн. человек (10% от общей численности населения), в странах Европейского Союза (ЕС, Евросоюз) – более 30 млн. человек (6–8% от общей численности населения). В странах Юго-Восточной Азии пациенты с редкими заболеваниями составляют более 45 млн. человек [2, 6].

Диагностика, профилактика и лечение орфанных заболеваний представляют собой одну из сложнейших проблем практического здравоохранения. Часто такие болезни протекают в тяжелой, изнуряющей для пациентов форме и требуют дорогостоящего лечения. Так, курсовая стоимость лечения болезни Гоше (редкая форма гемолитической анемии, частота встречаемости составляет 1 случай на 500 000 человек) одним из самых дорогих в мире лекарственных препаратов Soliris (eculizumab) достигает, по разным оценкам, от 400 000 до 500 000 долларов США [1, 7]. Годовая стоимость лечения нейронального цероид-липофуциноза 2-го типа препаратом Bripeug (церлипоназа альфа) при применении одной инъекции дважды в месяц составляет 702 000 долларов США [7].

В 2016 году регуляторными органами США и ЕС допущен на рынок препарат для лечения спинальной мышечной атрофии Spinraza (нусинерсен), стоимость лечения которым в первый год использования составляет 750 000 долларов США (6 спинномозговых инфузий), в последующие годы – 375 000 долларов (3 инфузии). В мае 2019 года для лечения спинальной мышечной атрофии в США одобрен препарат Zolgensma («Золгенсма», или она-семноген абепарвовек). Стоимость одной внутривенной инъекции Zolgensma составляет 2 125 000 долларов США. Пациенту со спинальной мышечной атрофией требуется одна инъекция в течение жизни [8].

Лекарственные препараты, применяемые в терапии редких болезней, также получили название орфанных (сиротских) [3]. Такой же сложной проблемой для здравоохранения всех стран мира является их разработка и производство. В производстве орфанных препаратов широко используются дорогостоящие биотехнологии. Инвестиции в создание таких препаратов достигают миллиардов долларов США. И если при лечении обычных, не редких заболеваний затраты на разработку лекарственных препаратов окупаются, то из-за ограниченного размера потенциального рынка фармацевтическая разработка и производство орфанных препаратов являются убыточными [1, 3].

Сложность фармацевтической разработки орфанных препаратов связана также с проведением их клинических испытаний: пациенты могут не проживать в одном регионе и быть разбросаны по всему миру, группы пациентов неоднородны по возрасту и сопутствующим заболеваниям [1].

Для привлечения внимания общественности к проблеме орфанных заболеваний в 1997 году создана Европейская организация по редким заболеваниям (European Organization for Rare Diseases – EURORDIS) – неправительственная ассоциация, объединяющая 944 организации пациентов с редкими заболеваниями из 73 стран [9, 10]. Активно работают общественные объединения по отдельным редким нозологиям [2]. В пределах конкретной страны организации пациентов с редкими заболеваниями объединяются в национальные ассоциации, которые взаи-

модействуют с государственными органами, научно-исследовательскими организациями, учреждениями здравоохранения по всем проблемам, связанным с редкими болезнями [10]. В 1997 году создан информационный портал по редким заболеваниям и орфанным препаратам Орфанет. На портале можно найти информацию о редких заболеваниях и их классификации, орфанных препаратах, пациентских и исследовательских организациях, специалистах, центрах экспертизы, диагностических лабораториях и др. [11]. Орфанет также координирует деятельность Тематической консультативной группы по редким болезням Всемирной организации здравоохранения [4]. Европейской организацией по редким болезням 29 февраля 2008 года учрежден День редких заболеваний. Он отмечается ежегодно в последний день февраля [2].

В апреле 2011 года Европейской комиссией и Национальными институтами здоровья США создан Международный научно-исследовательский консорциум в области редких болезней IRDiRC. Позже к нему присоединились и другие страны, включая Канаду и Японию. В задачу консорциума входит объединить усилия всех заинтересованных – специалистов здравоохранения, государственных органов, научно-исследовательских организаций, биофармацевтических предприятий – для создания орфанных препаратов. Планировалось, что за 10 лет их должно быть разработано не менее 200 [9]. В 2012 году орфанным заболеваниям был посвящен Бюллетень Всемирной организации здравоохранения «Объединим усилия в борьбе с редкими болезнями» [9].

Чтобы стимулировать научно-исследовательские работы по изучению патогенеза редких болезней и привлечению инвестиций в создание и производство орфанных препаратов, во многих странах мира приняты специальные государственные программы, предоставляются налоговые льготы для производителей, осуществляется грантовая поддержка проведения клинических испытаний, сокращаются сроки их регистрации [12].

Цель настоящей работы – провести анализ экспертизы и регистрации орфанных препаратов в разных странах мира.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были законодательные и другие нормативные правовые акты по регистрации орфанных препаратов в разных странах, литературные и интернет-источники. В работе использовали методы описания, сравнения, группировки, анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспертиза и регистрация орфанных препаратов в США

В 1983 году в США впервые в мире был принят закон о препаратах, которые используются для лечения редких заболеваний (Orphan Drug Act (ODA) 21 CFR Part 316) [13]. Основной целью данного закона явилось стимулирование разработки и производства препаратов для лечения редких заболеваний.

В структуре FDA США создано отдельное подразделение – Управление по разработке орфанных препаратов (Office of Orphan Products Development (OOPD)), которое осуществляет все виды работ, связанных с утверждением и регистрацией орфанных препаратов [14].

В США статус орфанного препарата может получить незарегистрированный лекарственный препарат, а также в рамках программы перепрофилирования – зарегистрированный препарат с новым показанием к применению [15]. Главным критерием отнесения лекарственного препарата к орфанным в США является его использование для лечения заболевания, которым болеют менее 200 000 человек, то есть менее 6,4 пациента на 10 тыс. человек [16]. К орфанным препаратам могут быть отнесены также вакцины, диагностические средства и лекарственные препараты для профилактики заболеваний, которые позволяют избежать тяжелого заболевания, если они будут применяться в США в течение года менее чем у 200 000 человек. К орфанным относятся также препараты, предназначенные для лечения заболевания в течение года у 200 000 и более американцев, если невозможно покрыть расходы на разработку и распространение препаратов продажами на территории страны [17]. К орфанным продуктам в США могут быть отнесены не только лекарственные препараты, но и медицинские устройства, и ме-

дицинские продукты питания, в основном парентеральное питание и нутрицевтики [17].

Для получения статуса орфанного препарата заявитель направляет в управление по разработке орфанных препаратов регистрационное досье, которое наряду со стандартной информацией о препарате содержит и дополнительную. К дополнительной представляемой информации относятся оценка стоимости разработки и распространения препарата, потенциальный объем его продаж в США, которые подтверждают отсутствие коммерческой выгоды от сбыта препарата в стране. До поступления препарата в свободную продажу он должен получить статус орфанного, который присваивается Управлением по разработке орфанных продуктов FDA, и получить разрешение на маркетинг. Законодательством США предусмотрено ускоренное рассмотрение регистрационного досье орфанного препарата [17, 18]. В 2018 году 48 новых орфанных препаратов из 49 были зарегистрированы с использованием процедур Accelerated Approval (ускоренное одобрение), Fast-Track (быстрый путь), Priority Review (приоритетное рассмотрение) [19]. Упомянутый выше препарат Zolgensma продемонстрировал убедительные результаты при лечении спинальной мышечной атрофии у 44 детей в возрасте до 8 месяцев. Ему был присвоен статус прорывного препарата, регистрация осуществлялась в ускоренном порядке [20]. Продолжительность рассмотрения регистрационных документов при ускоренных процедурах не превышает 60 дней, в то время как стандартная процедура регистрации лекарственных препаратов длится 10 месяцев [17, 18]. Когда лекарственный препарат признается «сиротским», FDA публикует эту информацию в Федеральном реестре [17].

Возможна также доступность орфанных препаратов для пациентов до получения разрешения на продажу. Случаи сострадательного использования (расширенный доступ, Expanded access) распространяются на новый исследуемый лекарственный препарат, который предназначен для лечения серьезного или опасного для жизни заболевания, при отсутствии альтернативных лекарственных препаратов или методов лечения; продукт должен находиться в процессе клинических испыта-

ний и в активной фазе маркетингового утверждения [17, 18].

В зависимости от того, какой продукт рассматривается, разрешение на продажу может выдаваться Центром оценки и исследований биологических препаратов, Центром приборов и радиологического здоровья, Центром пищевых продуктов, безопасности и прикладного питания. Разрешение на маркетинг лекарственных препаратов выдается Центром оценки и исследований лекарственных средств [17].

Получение статуса орфанного препарата может позволить спонсору получить ряд преимуществ для его разработки. Это письменные рекомендации от сотрудников FDA разработчику лекарственного препарата по проводимым доклиническим и клиническим испытаниям; уменьшение стоимости клинических испытаний; снижение налоговых платежей; 7-летняя рыночная эксклюзивность (market exclusivity), что означает защиту от конкуренции с лекарственными препаратами с аналогичными показаниями [17].

17 ноября 2020 года Палата представителей США приняла Закон 4712 о справедливости в отношении исключительности орфанных лекарств. В 1994 году были признаны орфанными ряд опиоидных препаратов по их новому на тот момент применению – для лечения наркотической зависимости. Однако наркотической зависимостью страдают миллионы американцев; объемы продаж опиоидных анальгетиков по основному и дополнительному показаниям исчисляются миллионами долларов США. Законом 4712 определено, что к орфанным могут быть отнесены только те препараты, объем реализации которых при потреблении более чем 200 тыс. жителей страны по всем показаниям в совокупности не покрывает расходы на разработку и производство [21, 22].

За период с 1983 по 2018 годы статус «орфанный» получили 503 продукта, из них в настоящее время 217 уже не имеют патентной защиты или орфанной эксклюзивности [23].

Экспертиза и регистрация орфанных препаратов в Сингапуре

Сингапур относится к числу стран, которые одними из первых приняли Закон об орфанных препаратах. Законом от 1991 года к орфанным отнесены любые

лекарственные препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний, при отсутствии альтернативных методов лечения [5]. Орфанными являются заболевания, если ими болеют не более 20 000 человек в данной стране [24].

Учитывая высокую стоимость разработки орфанных препаратов, фармацевтические компании Сингапура нацелены на перепрофилирование уже зарегистрированных или находящихся в стадии клинических исследований лекарственных препаратов для их применения по другому показанию – для лечения редких болезней. Так, фармацевтическая компания Aptogum group Limited в 2019 году создала дочернюю компанию Smart Pharma ("SmartP") для оценки известных молекул с целью их перепрофилирования [25]. Технология перепрофилирования значительно сокращает сроки и финансовые затраты на разработку лекарственных препаратов, так как их безопасность изучена ранее и уже разработаны и валидированы методики контроля качества [26]. Планируется, что с помощью компьютерной программы Smart-ACT (Accelerated Commercialization of Therapeutics, ускоренная коммерциализация лекарственных препаратов) компания Aptogum будет каждые 12–18 месяцев выводить в клиническую фазу в среднем три препарата-кандидата для лечения редких болезней [25, 27]. С помощью платформы Smart-ACT компания SmartP уже провела скрининг 1615 препаратов в отношении 3 белков-мишеней, ответственных за лечение редкого онкологического заболевания – нейробластомы. Предварительные результаты выявили несколько потенциальных кандидатов в перепрофилированные лекарственные препараты. Следующим шагом будет тестирование этих кандидатов *in vitro* и *in vivo* для подтверждения их использования по новым показаниям [27].

В Сингапуре существует система ускоренной регистрации орфанных препаратов; при необходимости они могут быть ввезены из-за рубежа без регистрации, если одобрены регуляторным органом страны производства [24].

Необходимо отметить активность общественных организаций Сингапура по защите интересов пациентов с редкими заболеваниями и повышению осведомленности о них населения. Создано Общество редких заболеваний (Rare Disorders Society).

Учреждена организация поддержки пациентов с редкими заболеваниями «Радуга через границы», целью деятельности которой является взаимодействие с подобными организациями из других стран Азиатско-Тихоокеанского региона. Организация также ведет реестр редких заболеваний в Азии. В Сингапуре ежегодно проводится День орфанных заболеваний. Редким болезням посвящаются конференции и телевизионные программы, организуются благотворительные акции и сбор пожертвований на лечение пациентов с орфанными заболеваниями. В феврале 2015 года в этой стране прошла первая Азиатская конференция по редким заболеваниям. В ней приняли участие 25 групп поддержки пациентов из 13 стран. В этой стране 97% новорожденных охвачены скринингом с целью выявления врожденной патологии, в том числе редких заболеваний [6].

Экспертиза и регистрация орфанных препаратов в Японии

Закон об орфанных препаратах был принят в Японии в 1993 году. Министерство здоровья, труда и социального обеспечения Японии (MHLW) признает препарат орфанным, если он предназначен для лечения редкого неизлечимого заболевания, для которого отсутствуют альтернативные методы лечения, и количество пациентов в Японии не превышает 50 000 человек. То есть распространенность редкого заболевания в Японии составляет не более 4 человек на 10 000 населения [3, 12]. Для регистрации орфанных препаратов в Министерстве здоровья, труда и социального обеспечения создано специальное подразделение – Orphan Drug Division [3].

При получении статуса «орфанный препарат» японские производители получают финансовую поддержку из правительственных фондов (до 50% стоимости разработки) и сопровождение исследования орфанного препарата со стороны регуляторного органа. Для орфанных препаратов предусмотрена ускоренная регистрация и налоговые льготы: 6% на любые типы исследований и 10% на прибыль производителя. Однако, если в процессе применения орфанного препарата производитель получит прибыль, он обязан вернуть ее в фонды, из которых он получал финансирование [12]. Срок эксклюзивности орфанного препарата в Японии состав-

ляет 10 лет, в то время как для обычных препаратов такой срок составляет от 4 до 6 лет [3].

Экспертиза и регистрация орфанных препаратов в Австралии

Австралия также относится к числу стран, которые раньше других приняли законодательство об орфанных препаратах: в 1997 году в Закон о лекарственных средствах от 1990 года были внесены поправки в виде Политики по лекарственным средствам для лечения редких заболеваний [28]. К редким заболеваниям в этой стране относятся болезни, частота встречаемости которых составляет 1 случай на 10 000 человек, при этом количество заболевших в стране не превышает 2 000 и отсутствуют методы их лечения [3]. Всего редкими болезнями в Австралии страдают около 8% населения (более 1,2 млн. человек) [28].

Органом, регистрирующим орфанные препараты, является Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (медицинское агентство, TGA). Особое внимание оно уделяет орфанным препаратам для лечения проказы и трахомы у местного населения континента. Орфанные препараты, утвержденные FDA США, могут получить автоматическую регистрацию в Австралии. Кроме того, TGA принимаются к рассмотрению материалы по эффективности и безопасности орфанных препаратов, одобренные регуляторными органами Европейского союза, Великобритании, Канады, Швеции и Нидерландов [3].

Для ускорения процесса регистрации орфанных препаратов при одновременной подаче заявки на регистрацию в Европейском Союзе и Австралии регуляторные органы обмениваются научной информацией [29].

Придание статуса орфанного препарата предусматривает определенные льготы для производителей: ускоренные – почти в 2 раза – процедуры рассмотрения регистрационного досье, методическую и правовую помощь со стороны регуляторного органа по разработке и исследованию, снижение оплаты за регистрацию. В рамках программы по жизненно важным препаратам Австралии производителям возмещается часть издержек на разработку и производство орфанных препаратов. На орфан-

ные препараты действуют фиксированные цены [28]. Срок эксклюзивности орфанного препарата на фармацевтическом рынке Австралии составляет 5 лет [3].

Экспертиза и регистрация орфанных препаратов в Евросоюзе

Понятие «орфанный препарат» в ЕС было введено Постановлением Европейского парламента № 141/2000 от 16.12.1999 [30]. Данным постановлением в рамках ЕМА был утвержден Комитет по орфанным медицинским препаратам (Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)), в состав которого входят представители от каждой страны-члена Евросоюза. В дальнейшем законодательство об орфанных препаратах в Евросоюзе совершенствовалось. В настоящее время утверждены рекомендации для спонсоров по процедуре подачи заявки на утверждение орфанного препарата и доказательство отсутствия других методов лечения редкого заболевания. Разработаны подробные процедуры подачи заявки спонсором в электронном виде, утверждения препарата в качестве орфанного и его лицензирования (получения разрешения на продажу) [3].

В ЕС к орфанным относятся лекарственные препараты, предназначенные для диагностики, профилактики или лечения жизнеугрожающих или серьезных заболеваний, которые встречаются не чаще чем в 5 случаях на 10 000 человек в Евросоюзе. Лекарственные препараты для лечения серьезных инвалидизирующих или хронических заболеваний могут получить статус «орфанный», даже если частота встречаемости превышает 5 на 10 000 человек, если их разработка и производство являются для производителя нерентабельными [3].

Заявка на признание лекарственного препарата орфанным может быть направлена в COMP на любой стадии его разработки. В заявке должно быть приведено подробное описание свойств фармацевтической субстанции, технологии производства лекарственного препарата и показаний к его применению. Для признания препарата орфанным обязательным является представление материалов, обосновывающих применение препарата для лечения редкого заболевания. При этом в Евросоюзе должны отсутствовать зарегистрированные препараты для лечения дан-

ной патологии или новый метод терапии должен быть значительно эффективнее существующего [3].

В Евросоюзе статус орфанного препарата предоставляет производителю значительные льготы и преференции. Для разработчиков орфанных препаратов предоставляются научные консультации в форме специального протокола оказания помощи (protocol assistance). Такие консультации предоставляются Комитетом по лекарственным средствам для использования человеком (CHMP) с учетом рекомендации рабочей группы по научным консультациям (SAWP) Европейского агентства по лекарственным средствам. Протокол доступен по сниженным ценам, кроме того, отсутствует ограничение на количество обращений [31].

Разработчики орфанных препаратов могут претендовать на получение специальных грантов на проведение доклинических и клинических исследований от Европейской комиссии и из других источников (например, E-Rare, транснациональный проект по исследовательским программам редких заболеваний) [32].

Для регистрации орфанных препаратов предусмотрено сокращение административных платежей за научное консультирование, процедуру регистрации, инспектирование производителя перед регистрацией, внесение изменений в регистрационное досье, ежегодных платежей за поддержку регистрации [33].

Орфанные препараты регистрируются в Евросоюзе по централизованной процедуре. Для них предусмотрено сокращение сроков рассмотрения регистрационного досье с 210 до 90 дней. В тех случаях, когда для лечения тяжелых, угрожающих жизни заболеваний лекарственные препараты отсутствуют, орфанный препарат может получить допуск на рынок в форме условной регистрации (условное разрешение на маркетинг, conditional marketing authorisation). Для такого препарата клинические исследования еще не завершены. В заявке спонсором должно быть продемонстрировано преобладание пользы данного препарата над риском от его использования. Лицензия на продажу выдается сроком на один год. После завершения клинических испытаний условная регистрация переходит в статус стандартной процедуры [3, 18].

Зарегистрированному орфанному препарату предоставляется 10 лет рыночной эксклюзивности. Это значит, что в течение 10 лет после вывода препарата на рынок не будет зарегистрировано ни одного препарата, применяемого по данному показанию. Для орфанных препаратов, применяемых в педиатрии, период эксклюзивности составляет 12 лет [5, 33].

В настоящее время Европейской Комиссией зарегистрирован 191 орфанный лекарственный препарат. Статус «орфанный» присвоен 1767 продуктам, которые находятся в разработке. Спонсоры получают консультации от регуляторного органа по проведению исследований – такая поддержка будет способствовать более быстрому выводу инновационных препаратов на рынок [34].

Экспертиза и регистрация орфанных препаратов в государствах-членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС)

В Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78, приводится понятие орфанного (редкого) лекарственного препарата. Это лекарственный препарат, предназначенный для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний, частота которых не превышает официально определенного уровня в государстве-члене [35].

Из этого определения следует, что препарат может быть орфанным в одном государстве-члене ЕАЭС и не быть орфанным в остальных.

При признании лекарственного препарата орфанным на территориях всех или нескольких государств-членов регистрация такого лекарственного препарата осуществляется по любой из возможных в ЕАЭС процедур, в том числе возможны регистрация на условиях и регистрация при исключительных обстоятельствах. В последнем случае заявителю необходимо указать причины, по которым невозможно проведение полного объема доклинических и клинических исследований лекарственного препарата, и обосновать для него соотношение польза/риск [35].

На орфанные препараты не распространяются требования о проведении клинических исследований в соответствии с законодательством государств-членов и на их территории до 1 января 2016 г. или о продолжении исследований по состоянию на 1 января 2016 г.; либо требования о проведении клинических исследований частично или полностью на территориях стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) до 1 января 2016 г., на основании которых лекарственный препарат зарегистрирован на территориях стран региона ICH; либо требования о проведении клинических исследований, инициированных после 1 января 2016 г., в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право ЕАЭС, при этом как минимум одно из клинических исследований должно быть проведено полностью или частично на территории ЕАЭС [34].

При регистрации орфанных препаратов в ЕАЭС не требуется предоставлять стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов лекарственных препаратов [35].

При непризнании лекарственного препарата орфанным на территории какого-либо государства-члена в соответствии с его законодательством регистрация такого препарата осуществляется как регистрация в референтном государстве по процедуре взаимного признания [35].

Ни в праве ЕАЭС, ни в документах государств-членов ЕАЭС нет норм о рыночной эксклюзивности, соответственно, статус «орфанный» можно получить в любое время и независимо от наличия у другого лекарственного препарата орфанного статуса по тому же показанию к применению.

Республика Беларусь

В Республике Беларусь Законом «Об обращении лекарственных средств» введено понятие орфанных (редких) заболеваний. «Орфанные (редкие) заболевания – группа тяжелых хронических прогрессирующих заболеваний, имеющих, как правило, генетическую природу и уровень распространенности в популяции не более

одного случая на 10 000 человек, приводящих к сокращению ожидаемой продолжительности жизни, инвалидности» [36]. Утвержден Перечень орфанных (редких) заболеваний [37].

Законом «Об обращении лекарственных средств» обновлено понятие орфанного препарата. «Орфанный (редкий) лекарственный препарат – лекарственный препарат, предназначенный для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) орфанных (редких) заболеваний» [36].

Нормативными правовыми актами Республики Беларусь предусмотрены меры, способствующие ускоренному доступу орфанных препаратов на рынок. Так, в ходе проведения комплекса предварительных технических работ, предшествующих назначению клинических испытаний орфанных препаратов, не проводится их апробация и контроль качества [37]. При отсутствии эффективных методов оказания медицинской помощи для орфанных препаратов возможна условная государственная регистрация (подтверждение регистрации) [36].

Разрешен ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов, предназначенных для оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов с орфанными (редкими) заболеваниями [36, 38].

Российская Федерация

В Российской Федерации понятие «орфанные заболевания» было введено в 2011 году, термин «орфанные лекарственные препараты» используется с 2014 года [39]. Согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 тысяч населения [40].

В Российской Федерации утверждается Перечень редких (орфанных) заболеваний. Он постоянно расширяется: по состоянию на 17 мая 2014 года в Перечне было 226 позиций, на 28 мая 2020 года – 258, на 5 ноября 2020 – 262 позиции [41, 42].

В соответствии с Федеральным Законом «Об обращении лекарственных средств», орфанные лекарственные препараты – лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лече-

ния, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний [43].

В отношении орфанных лекарственных препаратов применяется ускоренная процедура регистрации (срок рассмотрения регистрационного досье составляет не более 80 дней с момента подачи заявления, в то время как при стандартной процедуре – 160). Для орфанных препаратов могут быть представлены результаты доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, выполненных за пределами Российской Федерации в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и правилами надлежащей клинической практики [39]. Решением консилиума врачей федерального лечебного учреждения конкретному пациенту по жизненным показаниям могут быть назначены препараты, в том числе орфанные, не зарегистрированные в Российской Федерации. Их ввоз в страну в объеме конкретной партии для данного пациента осуществляется на основании разрешения Министерства здравоохранения [43, 44].

Республика Казахстан

В Республике Казахстан в соответствии с Кодексом «О здоровье народа и системе здравоохранения» [45] к орфанным заболеваниям «относятся редкие тяжелые болезни, угрожающие жизни человека или приводящие к инвалидности, частота которых не превышает официально определенного уровня».

В Казахстане утверждены Правила формирования перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения [46].

Отнесение заболеваний к орфанным осуществляется при одновременном наличии двух критериев: их распространенность в Казахстане составляет не более 50 случаев на 100 000 населения Республики Казахстан и одного из 4-х нижеперечисленных критериев: существует необходимость в систематическом лечении зарегистрированными в стране лекарственными средствами (курабельные пациенты); существует необходимость в систематическом лечении с применением лекарственных средств, не зарегистрированных в Республике Казахстан; требуется лечение за-

болеваний, для которых ни в одной стране мира не разработаны лекарственные средства; необходимо оказание паллиативной медицинской помощи инкурабельным пациентам при отсутствии методов лечения.

Пересмотр перечня осуществляется с периодичностью 1 раз в три года и при выявлении новых случаев редких заболеваний [46].

Указанными правилами установлены критерии отнесения лекарственных средств к категории орфанных. Для включения лекарственного препарата в список орфанных необходимо, чтобы он предназначался для диагностики, лечения или профилактики заболевания или нескольких заболеваний из утвержденного перечня орфанных заболеваний, был зарегистрирован к применению на территории Республики Казахстан со статусом орфанного препарата (технологии) или не зарегистрирован к применению на территории Республики Казахстан, и чтобы его применение приносило ощутимую пользу пациентам либо в связи с отсутствием методов лечения редкого заболевания, либо с большей эффективностью данного препарата по сравнению с уже используемыми [46].

Утвержденный Министром здравоохранения Республики Казахстан перечень орфанных (редких) заболеваний включает 83 редкие болезни в соответствии с МКБ 10-го пересмотра, перечень орфанных (редких) лекарственных препаратов – 92 фармакологические группы/международных непатентованных наименования [47].

Для орфанных препаратов проводится ускоренная экспертиза клинических исследований. Допускается применение незарегистрированных в Республике Казахстан лекарственных средств для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретному пациенту или ограниченному контингенту пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями [45].

Республика Армения

В Законе Республики Армения «О лекарственных средствах» от 2016 года с изм. и доп. [48] отсутствует термин «орфанный препарат». Однако в постановлении Правительства Армении от 28 февраля 2019 г. № 162-Н указано, что регистрация жизненно важных препаратов с низким спросом может проводиться в рамках схемы государственного заказа, при котором

заявителем оплачивается только государственная пошлина [49]. Приказом Министерства здравоохранения Армении от 20 ноября 2008 г. с доп. от 2015 года утвержден список жизненно важных препаратов с низким спросом, в который входит 143 наименования [50]. Может осуществляться закупка незарегистрированных препаратов из данного списка [51, 52].

Кыргызская Республика

В соответствии с Законом Кыргызской Республики «Об обращении лекарственных средств», орфанным лекарственным препаратом является препарат, предназначенный для диагностики и лечения редких болезней [53]. Для определения перечня орфанных лекарственных препаратов необходимо формирование списка редких болезней [54].

Министерством здравоохранения Кыргызской Республики создана экспертная группа по разработке и рассмотрению Перечня орфанных заболеваний. Основным критерием для включения в перечень считается следующая распространенность заболеваний – 10 случаев на 100 тысяч населения. Сформированный комиссией список орфанных болезней включает 41 заболевание [54].

С целью ускоренного доступа орфанных препаратов на рынок заявитель при подаче заявки на государственную регистрацию в структуре регистрационного досье вместо отчетов о доклинических и клинических исследованиях представляет резюме о проведении таких исследований с обоснованием соотношения польза/риск [54]. При регистрации орфанных препаратов заявитель освобождается от оплаты расходов, связанных с регистрацией лекарственных средств, в порядке, утвержденном Правительством Кыргызской Республики [53, 55].

В Кыргызстане формируется специальный перечень лекарственных средств, временно разрешенных к ввозу и медицинскому применению без регистрации. В него включаются лекарственные препараты для обеспечения потребности в орфанных препаратах [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная с 1983 года большинство стран мира, включая государства-члены

ЕАЭС, сформировали законодательство по орфанным заболеваниям и орфанным препаратам. В США, Евросоюзе, Японии в структуре регуляторных органов, осуществляющих государственную регистрацию лекарственных средств, созданы специальные структурные подразделения по орфанным препаратам. Основным критерием отнесения заболеваний к орфанным является их распространенность на территории конкретной страны либо общее количество заболевших редкой болезнью в государстве. Критериями отнесения лекарственных препаратов к орфанным являются их применение для лечения редких болезней и в США, Японии, странах Евросоюза – отсутствие прибыли у предприятий-разработчиков и производителей препаратов. С целью стимулирования разработки орфанных препаратов используются программы поддержки производителей: консультации со стороны регистрирующих органов, снижение или отмена оплаты за регистрацию, налоговые льготы, рыночная эксклюзивность. Для ускоренного доступа орфанных препаратов на рынок применяются технологии перепрофилирования при их разработке, ускоренные процедуры рассмотрения регистрационного досье, в том числе условная регистрация и регистрация при исключительных обстоятельствах, ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов. В странах ЕАЭС утверждены перечни орфанных заболеваний и (или) орфанных препаратов. При признании препарата орфанным на территории всех или нескольких государств-членов ЕАЭС его регистрация осуществляется по любой утвержденной в ЕАЭС процедуре.

SUMMARY

A. A. Kuhach, V. V. Kuhach EXPERTISE AND REGISTRATION OF ORPHAN MEDICINAL PREPARATIONS

The purpose of the study is to analyze examination and registration of orphan medicinal preparations in different countries of the world. Methods of description, comparison, grouping and analysis were used in the study. Great importance of the problem of orphan medicinal preparations manufacture and access to the market associated with a large number of rare diseases (7000–8000), their wide distribution in various regions of

the world (up to 8% of the population), high cost of development and difficulty in conducting clinical trials is marked. It is shown that criteria for classifying diseases as orphan ones are their prevalence among the population as well as total number of patients in a particular country. Orphan medicinal preparations are those intended to treat rare diseases; in a number of countries (the USA and the European Union) the criterion for orphan medicinal preparations is its unprofitableness for the manufacturer. In the United States, the European Union and Japan special subdivisions for the registration of orphan medicinal preparations have been established in the structure of regulatory authorities. In order to stimulate the orphan medicinal preparations manufacture in the USA, the European Union, Australia and Japan manufacturers are given financial resources for the development and research, tax privileges, discounts and consultations with the specialists are provided during registration. Restructuring technology is widely used in the development of orphan medicinal preparations in the US and Singapore. It has been established that in order to increase accessibility for the population in different countries various accelerated procedures to give access to orphan medicinal preparations to the market are used. The terms of market exclusivity are stated: in Australia – 5 years, in the USA – 7 years, in Japan and the European Union – 10 years. It is determined that there are lists of orphan diseases (from 41 in the Kyrgyz Republic to 262 in the Russian Federation) and (or) orphan medicinal preparations approved in all the EAEU countries; accelerated registration procedures are provided; import of unregistered orphan medicinal preparations is allowed.

Keywords: orphan diseases, orphan medicinal preparations, manufacturers' support, restructuring, accelerated registration, exclusivity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ягудина, Р. Орфанные препараты – новая категория на фармрынке [Электронный ресурс] / Р. Ягудина // КатренСтиль. – 2014, янв. – № 125. – Режим доступа: https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/goods_sales/orfannyye_preparaty_i_novaya_kategoriya_na_farmrynke. – Дата доступа: 24.11.2020.
2. Что такое “болезни-сироты” и почему их лечение проблематично [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://fp.com.ua/>

articles/chto-takoe-bolezni-siroty-i-pochemu-ih-lechenie-problematicno/. – Дата доступа: 01.12.2020.

3. Орфанные препараты, принципы их регистрации и применения / А. А. Солдатов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2015. – № 3. – С. 4–16.
4. Новиков, П. В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения / П. В. Новиков // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 12-2. – С. 3–12.
5. Панфилова, В. И. Генезис и перспективы правового регулирования обращения орфанных препаратов в России и зарубежных странах [Электронный ресурс] / В. И. Панфилова // Мудрый Юрист. – Режим доступа: <https://wiselawyer.ru/poleznoe/94596-genezis-perspektivy-pravovogo-regulirovaniya-obrashheniya-orfannykh-preparatov>. – Дата доступа: 05.01.2021.
6. State of rare disease management in Southeast Asia [Electronic resource] / A. A. Shafie [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2016. – № 11. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0460-9>. – Date of access: 01.12.2020.
7. Дмитрик, Е. Мировой рынок орфанных препаратов: активная фаза роста [Электронный ресурс] / Е. Дмитрик // Ежедневник Аптека. – 2019. – № 6. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/489103>. – Дата доступа: 21.01.2021.
8. Семенская, В. Самое дорогостоящее лекарство в мире [Электронный ресурс] / В. Семенская. – Режим доступа: <https://biomolecula.ru/articles/samoe-dorogostoiashchee-lekarstvo-v-mire>. – Дата доступа: 20.01.2021.
9. Объединим усилия в борьбе с редкими болезнями [Электронный ресурс] // Бюл. Всемирной орг. здравоохранения. – 2012. – Вып. 90, № 6. – Режим доступа: <https://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/ru/>. – Дата доступа: 01.12.2020.
10. Голос пациентов с редкими заболеваниями в Европе [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.eurordis.org/ru>. – Дата доступа: 03.12.2020.
11. The portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. – Date of access: 03.12.2020.
12. Юрочкин, Д. С. Развитие рынка лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний / Д. С. Юрочкин, З. М. Голант, И. А. Наркевич // Ремедиум. – 2019, № 9.
13. e-CFR 21 PART 316 Orphan Drug & the Orphan Drug Act 1983 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/e-cfr-21-part-316-orphan-drug-orphan->

drug-act-1983. – Date of access: 05.12.2020.

14. Office of Orphan Products Development [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.fda.gov/about-fda/office-clinical-policy-and-programs/office-orphan-products-development>. – Date of access: 01.12.2020.

15. Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний / А. В. Савинкова [и др.] // Сиб. онколог. журн. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 77–87.

16. Шелепко, С. Мировой рынок орфанных препаратов: что имеем и каков прогноз? [Электронный ресурс] / С. Шелепко // Ежедневник Аптека. – 2015. – № 9. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/325130>. – Дата доступа: 03.12.2020.

17. Orphan drugs in the United States of America [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA. – Date of access: 04.01.2021.

18. Кугач, А. А. Системы ускоренного доступа лекарственных препаратов на фармацевтический рынок / А. А. Кугач, В. В. Кугач // Вестн. фармации. – 2020. – № 3 (89). – С. 6–18.

19. Darrow, J. J. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018 / J. J. Darrow, J. Avorn, A. S. Kesselheim // J. of the American Med. Assoc. – 2020. – Vol. 323. – N 2. – P. 164–176.

20. Чемпион по стоимости // Российские аптеки. – 2020. – № 1/2. – С. 8.

21. Соколов, Н. В США приняли закон о регулировании рынка орфанных препаратов [Электронный ресурс] / Н. Соколов // Фармацевтический вестник. – 19.11.2020. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/V-SShA-prinyali-zakon-o-regulirovaniy-gynka-orfannyh-preparatov.html>. – Дата доступа: 04.12.2020.

22. Cork, S. M. H.R. 4712: A “Narrowly Tailored” Obligation Under the Orphan Drug Act? [Electronic resource] / S. M. Cork. – Mode of access: <https://www.natlawreview.com/article/hr-4712-narrowly-tailored-obligation-under-orphan-drug-act>. – Date of access: 20.11.2020.

23. Number of FDA-approved orphan drugs between 1983 and 2018, by approval sequence [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.statista.com/statistics/979247/orphan-drugs-approved-us-by-approval-sequence/>. – Date of access: 22.01.2021.

24. Косякова, Н. В. Научное обоснование и разработка методических основ системы управления лекарственным обеспечением пациентов с орфанными заболеваниями на территориальном уровне (на примере ЮФО): дис. ... д-ра фарм. наук / Н. В. Косякова. – Т. 1. –

Ростов-на-Дону. – 2019. – 113 с.

25. Aptorum [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.aptoruminfo.com/>. – Date of access: 01.12.2020.

26. Максимов, А. С. Стратегия перепрофилирования в поиске новых лекарственных средств / А. С. Максимов, Ж. М. Дергачева // Вестн. фармации. – 2020. – № 4 (90). – С. 85–99.

27. Aptorum Group создает Smart Pharma, чтобы сфокусироваться на поиске перепрофилированных лекарственных средств для орфанных и неохваченных заболеваний на базе вычислительной платформы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.interfax.ru/pressreleases/659036>. – Дата доступа: 05.01.2021.

28. Gammie T. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries / T. Gammie, C. Y. Lu, Z. Babar // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, N 10. – P. e0140002.

29. Дугин, И. ЕС и Австралия договорились о сотрудничестве в области доступности орфанных препаратов [Электронный ресурс] / И. Дугин // Фармацевт. вестн. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/es-i-avstralija-dogovorilisj-otrudnichestve-v-oblasti-dostupnosti-orfannyh-preparatov.html>. – Дата доступа: 09.01.2021.

30. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Electronic resource]. – Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32000R0141>. – Date of access: 09.01.2021.

31. Protocol Assistance (PA) [Electronic resource]. – Mode of access: <https://voisinconsulting.com/resources/glossary/protocol-assistance-pa/>. – Date of access: 09.01.2021.

32. ERA-Net for research programmes on rare diseases [Electronic resource]. – Mode of access: <https://cordis.europa.eu/project/id/36248>. – Date of access: 15.03.2021.

33. Гильдеева, Г. Н. Правовое регулирование жизненного цикла орфанных препаратов [Электронный ресурс] / Г. Н. Гильдеева, Т. В. Картавцова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 3. – С. 37–42. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravovoe-regulirovanie-zhiznennogo-tsikla-orfannyh-preparatov>. – Дата доступа: 12.01.2021.

34. Orphan medicinal products [Electronic resource]. – Mode of access: https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en. – Date of access: 22.01.2021.

35. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской экономической ко-

мис. от 3 нояб. 2016 г. № 78. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600333>. – Дата доступа: 18.01.2021.

36. Об изменении Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах» [Электронный ресурс]: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13. – Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/H12000013_1589835600.pdf. – Дата доступа: 19.01.2021.

37. О клинических исследованиях (испытаниях) лекарственных препаратов [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 6 нояб. 2020 г. № 94. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Documents/3mz2poN9420201106.pdf>. – Дата доступа: 09.01.2021.

38. Об изменении постановлений Совета Министров Республики Беларусь [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 27 окт. 2020 г. № 611. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22000611&p1=1>. – Дата доступа: 20.12.2020.

39. Орфанные болезни и препараты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dislife.ru/articles/view/36129>. – Дата доступа: 20.12.2020.

40. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Электронный ресурс]: Федер. закон от 21 нояб. 2011 г. № 323-ФЗ. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. – Дата доступа: 06.12.2020.

41. Тысячи россиян страдают редкими заболеваниями [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://doctor.rambler.ru/pharma/41447631/?utm_content=doctor_media&utm_medium=read_more&utm_source=copylink. – Дата доступа: 20.12.2020.

42. Перечень редких (орфанных) заболеваний [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048>, 29.12.2020. – Дата доступа: 20.12.2020.

43. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Федер. закон № 61-ФЗ: принят Гос. Думой 24 марта 2010 г.: в ред. Федер. закона от 22 дек. 2020 г. № 444-ФЗ // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902209774>. – Дата доступа: 09.01.2021.

44. Буракова, С. Что делать пациентам с редкими заболеваниями, если в России не зарегистрированы их лекарства? [Электронный ресурс] / С. Буракова // Такие дела. – Режим доступа: <https://takiedela.ru/news/2019/02/28/nezaregistrirovannye-preparaty/>. – Дата доступа: 20.01.2021.

45. О здоровье народа и системе здравоохранения [Электронный ресурс]: кодекс Респ.

Казахстан от 7 июля 2020 г., № 360-VI ЗРК. – Режим доступа: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>. – Дата доступа: 12.12.2020.

46. Об утверждении правил формирования перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения [Электронный ресурс]: приказ Министра здравоохранения Респ. Казахстан от 16 окт. 2020 г. № ҚР ДСМ-135/2020. – Режим доступа: <https://www.pharm.reviews/images/document/2020/2020-135-prikaz-compressed.pdf>. – Дата доступа: 09.12.2020.

47. Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) [Электронный ресурс]: приказ Министра здравоохранения Респ. Казахстан от 20 окт. 2020 г. № ҚР ДСМ-142/2020. – Режим доступа: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479>. – Дата доступа: 09.12.2020.

48. О лекарственных средствах [Электронный ресурс]: Закон Респ. Армения от 13 июня 2016 г. № ЗР-86 : в ред. Закона Респ. Армения от 5 июня 2020 г. №ЗР-279. – Режим доступа: https://base.spinform.ru/show_doc_fwX?rgn=89529. – Дата доступа: 02.09.2020.

49. Об утверждении порядка государственной регистрации и перерегистрации лекарств, продлении срока действия сертификата, а также отказа в регистрации, перерегистрации лекарств и продления срока действия сертификата, приостановления и аннулирования регистрации, порядка экспертизы в указанных случаях, а также представления и экспертизы пострегистрационных изменений и перечня необходимых документов, список изменений, не требующих новой регистрации, порядка проведения фармацевтических инспекций и признания отчетов компетентных органов других стран и о признании недействительным постановление Правительства Республики Армения от 25 апреля 2001 г. № 347 [Электронный ресурс]: постановление Правительства Республики Армения от 28 февраля 2019 г. № 162-Н. – Режим доступа: <http://www.pharm.am/index.php/ru/2015-03-04-11-06-52/4826-28-2019-n162-25-2001-n347>. – Дата доступа: 06.05.2020.

50. Об утверждении жизненно необходимых лекарств с низким спросом [Электронный ресурс]: приказ Министерства здравоохранения Респ. Армения от 20 нояб. 2008 г. № 22-Н с доп. приказа от 19 янв. 2015 г. № 02-Н. – Режим доступа: <http://www.pharm.am/attachments/article/671/22-1obnovl2015.pdf>. – Дата доступа: 19.01.2021.

51. Бурбан, И. В Армении будут штрафовать за распространение незарегистрированных препаратов [Электронный ресурс] / И. В. Бурбан // Pharmanet.ua. – Режим доступа: <https://pharma.net.ua/news/world/12049-v-armenii-budut-shtrafovovat-za-rasprostranenie>

nezaregistrovannyh-preparatov. – Дата доступа: 20.01.2021.

52. Мониторинг закупок препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и ВГС; выработка решений по оптимизации ситуации с целью способствования бесперебойному доступу к препаратам в Республике Армения, 2018-2019. – Ереван: Армянская сеть позитивных людей. – 2019. – 59 с.

53. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: закон Кыргызской Респ. от 2 авг. 2017 г. № 165 : в ред. Закона КР от 3 мая 2018 г. № 44. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/111672>. – Дата доступа: 12.12.2020.

54. Впервые лекарства станут доступнее кыргызстанцам с редкими болезнями. В Минздраве определили критерии редких заболеваний в стране [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.sputnik.kg/society/20190612/1044662132/kyrgyzstan-pravitelstvo-lekarstva-zabolevanie.html>. – Дата доступа: 12.12.2020.

55. Порядок государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения [Электронный ресурс]: утв. постановлением Правительства Кыргызской Респ. от 28 авг. 2018 г. № 405: (в ред. Постановления Правительства КР от 22 февр. 2021 г. № 58). – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/12315>. – Дата доступа: 12.12.2020.

REFERENCES

1. Iagudina R. Orphan drugs – a new category in the pharmaceutical market [Elektronnyi resurs]. *KatrenStil'*. 2014 Ianv;(125). *Rezhim dostupa:* https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/goods_sales/orfannyie_preparaty_i_novaya_kategoriya_na_farmryinke. *Data dostupa:* 24.11.2020. (In Russ.)

2. What are “orphan diseases” and why their treatment is problematic [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa:* <https://fp.com.ua/articles/chto-takoe-bolezni-sirotyi-i-pochemu-ih-lechenie-problematichno/>. *Data dostupa:* 01.12.2020. (In Russ.)

3. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Lysikova SL. Orphan drugs, principles of their registration and use. *BIOpreparaty. Profilaktika diagnostika lechenie*. 2015;(3):4-16. (In Russ.)

4. Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: medical and regulatory aspects of its solution. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(12-2):3-12. (In Russ.)

5. Panfilova VI. Genesis and prospects of legal regulation of the circulation of orphan drugs in Russia and foreign countries [Elektronnyi resurs]. *Mudryi Iurist*. *Rezhim dostupa:* <https://wiselawyer.ru/poleznoe/94596-genezis-perspektivy-pra->

vovogo-regulirovaniya-obrashheniya-orfannykh-preparatov. *Data dostupa:* 05.01.2021. (In Russ.)

6. Shafie AA, Chaiyakunapruk N, Supian A, Lim J, Zafra M, Hassali MA. State of rare disease management in Southeast Asia. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;(11). doi: 10.1186/s13023-016-0460-9

7. Dmitrik E. The world market for orphan drugs: an active phase of growth [Elektronnyi resurs]. *Ezhenedel'nik Apteka*. 2019;(6). *Rezhim dostupa:* <https://www.apteka.ua/article/489103>. *Data dostupa:* 21.01.2021. (In Russ.)

8. Semenskaia V. The most expensive medicine in the world [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa:* <https://biomolecula.ru/articles/samoe-dorogostoiashchee-lekarstvo-v-mire>. *Data dostupa:* 20.01.2021. (In Russ.)

9. Let's join forces in the fight against rare diseases [Elektronnyi resurs]. *Biul' Vsemirnoi org zdravookhraneniia*. 2012;90(6). *Rezhim dostupa:* <https://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/ru/>. *Data dostupa:* 01.12.2020. (In Russ.)

10. The voice of rare disease patients in Europe [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa:* <https://www.eurordis.org/ru>. *Data dostupa:* 03.12.2020. (In Russ.)

11. The portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource] [cited 2020 Dec 3]. Available from: URL:<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

12. Iurochkin DS, Golant ZM, Narkovich IA. Development of the market for medicines used to treat rare (orphan) diseases. *Remedium*. 2019;(9). (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2019-9-6-12>

13. e-CFR 21 PART 316 Orphan Drug & the Orphan Drug Act 1983 [Electronic resource] [cited 2020 Dec 5]. Available from: URL:<https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/e-cfr-21-part-316-orphan-drug-orphan-drug-act-1983>

14. Office of Orphan Products Development [Electronic resource] [cited 2020 Dec 1]. Available from: URL:<https://www.fda.gov/about-fda/office-clinical-policy-and-programs/office-orphan-products-development>

15. Savinkova AV, Zhidkova EM, Tilova LR, Lavrova MD, Lylova ES, Kuzin KA i dr. Options and prospects for repurposing drugs for use in the treatment of cancer. *Sib onkolog zhurn*. 2018;17(3):77-87. (In Russ.). doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87

16. Shelepko S. The world market for orphan drugs: what do we have and what is the forecast? [Elektronnyi resurs]. *Ezhenedel'nik Apteka*. 2015;9. *Rezhim dostupa:* <https://www.apteka.ua/article/325130>. *Data dostupa:* 03.12.2020. (In Russ.)

17. Orphan drugs in the United States of America [Electronic resource] [cited 2021 Jan 4]. Available from: URL:<https://www.orpha.net/>

consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA

18. Kugach AA, Kugach VV. Systems for accelerated drug access to the pharmaceutical market. *Vestn farmatsii*. 2020;(3):6-18. (In Russ.)

19. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *J Am Med Assoc*. 2020;323(2):164-76. doi: 10.1001/jama.2019.20288

20. Champion by value [ot redaktsii]. *Rossiiskie apteki*. 2020;(1-2):8. (In Russ.)

21. Sokolov N. Orphan drugs market regulation law passed in the USA [Elektronnyi resurs]. *Farmatsevt vestn*. 2020. Rezhim dostupa: <https://pharmvestnik.ru/content/news/V-SShA-prinyali-zakon-o-regulirovanii-rynka-orfannyh-preparatov.html>. Data dostupa: 04.12.2020. (In Russ.)

22. Cork SM. H.R. 4712: A “Narrowly Tailored” Obligation Under the Orphan Drug Act? [Electronic resource] [cited 2020 Nov 20]. Available from: URL:<https://www.natlawreview.com/article/hr-4712-narrowly-tailored-obligation-under-orphan-drug-act>

23. Number of FDA-approved orphan drugs between 1983 and 2018, by approval sequence [Electronic resource] [cited 2021 Jan 22]. Available from: URL:<https://www.statista.com/statistics/979247/orphan-drugs-approved-us-by-approval-sequence/>

24. Kosiakova NV. Scientific substantiation and development of methodological foundations of the system of drug supply management for patients with orphan diseases at the territorial level (on the example of the Southern Federal District): dis ... d-ra farmatsevt nauk. Rostov-na-Donu, RF. 2019. vol 1. 113 s. (In Russ.)

25. Aptorum [Electronic resource] [cited 2020 Dec 1]. Available from: URL:<https://www.aptoruminfo.com/>

26. Maksimov AS, Dergacheva ZhM. Reprofitting strategy in the search of new medicines. *Vestn farmatsii*. 2020;(4):85-99. (In Russ.)

27. Aptorum Group creates Smart Pharma to focus on sourcing repurposed medicines for orphan and unreachable diseases on a computing platform [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.interfax.ru/pressreleases/659036>. Data dostupa: 05.01.2021

28. Gammie T, Lu CY, Babar Z. 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

29. Dugin I. The EU and Australia have agreed to cooperate in the availability of orphan drugs [Electronic resource]. *Farmatsevt vestn*. Rezhim dostupa: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/es-i-avstralija-dogovorilis-o-sotrudnichestve-v-oblasti-dostupnosti-orfannyh-preparatov.html>. Data dostupa: 09.01.2021. (In Russ.)

30. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Electronic resource] [cited 2021 Jan 9]. Available from: URL:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32000R0141>

31. Protocol Assistance (PA) [Electronic resource] [cited 2021 Jan 9]. Available from: URL:<https://voisinconsulting.com/resources/glossary/protocol-assistance-pa/>

32. ERA-Net for research programmes on rare diseases [Electronic resource] [cited 2021 March 15]. Available from: URL:[https:// cordis.europa.eu/project/id/36248](https://cordis.europa.eu/project/id/36248)

33. Gil'deeva GN, Kartavtsova TV. Legal regulation of the life cycle of orphan drugs. [Elektronnyi resurs]. *Problemy sotsial'noi gigieny zdavookhraneniia i istorii meditsiny*. 2014;(3):37-42. Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravovoe-regulirovanie-zhiznennogo-tsikla-orfannyh-preparatov>. Data dostupa: 12.01.2021. (In Russ.)

34. Orphan medicinal products [Electronic resource] [cited 2021 Jan 22]. Available from: URL:https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en

35. About the Rules for registration and examination of medicinal products for medical use [Elektronnyi resurs]: reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komis ot 3 noiab 2016 g № 78. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600333>. Data dostupa: 18.01.2021. (In Russ.)

36. On amendments to the Law of the Republic of Belarus «On Medicines» [Elektronnyi resurs]: zakon Respubliki Belarus' ot 13 maia 2020 g № 13. Rezhim dostupa: https://pravo.by/upload/docs/op/H12000013_1589835600.pdf. Data dostupa: 19.01.2021. (In Russ.)

37. About clinical trials (trials) of medicinal products [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus' ot 6 noiab. 2020 g № 94. Rezhim dostupa: <https://www.rceth.by/Documents/3mz2poN9420201106.pdf>. Data dostupa: 09.01.2021. (In Russ.)

38. On amendments to the resolutions of the Council of Ministers of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus' ot 27 okt 2020 g № 611. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22000611&p1=1>. Data dostupa: 20.12.2020. (In Russ.)

39. Orphan diseases and drugs [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://dislife.ru/articles/view/36129>. Data dostupa: 20.12.2020. (In Russ.)

40. On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation [Elektronnyi resurs]: feder zakon ot 21 noiab 2011 g № 323-FZ. Rezhim dostupa: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Data dostupa: 06.12.2020. (In Russ.)

41. Thousands of Russians suffer from rare diseases [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://doctor.rambler.ru/pharma/41447631/?utm_content=doctor_media&utm_medium=read_more&utm_source=copylink. Data dostupa: 20.12.2020. (In Russ.)

42. List of rare (orphan) diseases [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048>, 29.12.2020. Data dostupa: 20.12.2020. (In Russ.)

43. About the circulation of medicines [Elektronnyi resurs]: feder zakon № 61-FZ : priniat Gos Dumoi 24 marta 2010 g : v red feder zakona ot 22 dek 2020 g № 444-FZ. Elektronnyi fond pravovoi i normativno-tekhnicheskoi dokumentatsii. Rezhim dostupa: <http://docs.cntd.ru/document/902209774>. Data dostupa: 09.01.2021. (In Russ.)

44. Burakova S. What should patients with rare diseases do if their medicines are not registered in Russia? [Elektronnyi resurs]. Takie dela. Rezhim dostupa: <https://takiedela.ru/news/2019/02/28/nezaregistrirrovannye-preparaty/>. Data dostupa: 20.01.2021. (In Russ.)

45. About the health of the people and the health care system [Elektronnyi resurs] : kodeks Resp Kazakhstan ot 7 iulia 2020 g № 360-VI ZRK. Rezhim dostupa: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>. Data dostupa: 12.12.2020. (In Russ.)

46. On the approval of the rules for the formation of a list of orphan diseases and medicines for their treatment [Elektronnyi resurs]: prikaz Ministra zdravookhraneniia Resp Kazakhstan ot 16 okt 2020 g № KR DSM-135/2020. Rezhim dostupa: <https://www.pharm.reviews/images/document/2020/2020-135-prikaz-compressed.pdf>. Data dostupa: 09.12.2020. (In Russ.)

47. On approval of the list of orphan diseases and medicines for their treatment (orphan) [Elektronnyi resurs]: prikaz Ministra zdravookhraneniia Resp Kazakhstan ot 20 okt 2020 g № KR DSM-142/2020. Rezhim dostupa: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479>. Data dostupa: 09.12.2020. (In Russ.)

48. About medicines [Elektronnyi resurs]: zakon Resp Armeniia ot 13 iunia 2016 g № ZR-86: v red Zakona Resp Armeniia ot 5 iunia 2020 g №ZR-279. Rezhim dostupa: https://base.spin-form.ru/show_doc.fwx?rgn=89529. Data dostupa: 02.09.2020. (In Russ.)

49. On approval of the procedure for state registration and re-registration of drugs, extension of the certificate, as well as refusal of registration, re-registration of drugs and extension of the certificate, suspension and cancellation of registration, the procedure for examination in these cases, as well as submission and examination of post-registration changes and the list of necessary documents, a list of changes that do not require new registration, the procedure for conducting

pharmaceutical inspections and the recognition of reports of the competent authorities of other countries and on the invalidation of the Resolution of the Government of the Republic of Armenia No. 347 dated April 25, 2001 [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Pravitel'stva Resp Armeniia ot 28 fevr 2019 g № 162-N. Rezhim dostupa: <http://www.pharm.am/index.php/ru/2015-03-04-11-06-52/4826-28-2019-n162-25-2001-n347>. Data dostupa: 06.05.2020. (In Russ.)

50. On the approval of life-saving drugs with low demand [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Armeniia ot 20 noiab 2008 g № 22-N s dop prikaza ot 19 ian 2015 g № 02-N. Rezhim dostupa: <http://www.pharm.am/attachments/article/671/22-1obnovl2015.pdf>. Data dostupa: 19.01.2021. (Armenian language)

51. Burban I. Armenia will be fined for the distribution of unregistered drugs [Elektronnyi resurs]. Pharmanet.ua. Rezhim dostupa: <https://pharma.net.ua/news/world/12049-v-armenii-budut-shtrafovati-za-rasprostranenie-nezaregistrirrovannyh-preparatov>. Data dostupa: 20.01.2021. (In Russ.)

52. Armianskaia set' pozitivnykh liudei. Monitoring procurement of drugs for the treatment of HIV and HCV; developing solutions to optimize the situation in order to facilitate uninterrupted access to drugs in the Republic of Armenia, 2018-2019. Erevan, Armeniia; 2019. 59 s. (In Russ.)

53. About the circulation of medicines [Elektronnyi resurs]: zakon Kyrgyzskoi Resp ot 2 avg 2017 g № 165: v red Zakona KR ot 3 maia 2018 g № 44. Rezhim dostupa: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/111672>. Data dostupa: 12.12.2020. (In Russ.)

54. For the first time, medicines will become more accessible to Kyrgyzstanis with rare diseases. The Ministry of Health defines the criteria for rare diseases in the country [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://ru.sputnik.kg/society/20190612/1044662132/kyrgyzstan-pravitelstvo-lekarstva-zabolevanie.html>. Data dostupa: 12.12.2020. (In Russ.)

55. The procedure for state registration of medicines for medical use [Elektronnyi resurs]: utv postanovleniem Pravitel'stva Kyrgyzskoi Resp ot 28 avg 2018 g № 405: (v red Postanovleniia Pravitel'stva KR ot 22 fevr 2021 g № 58). Rezhim dostupa: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/12315>. Data dostupa: 12.12.2020. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220048, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Мясникова, 39,
Министерство здравоохранения
Республики Беларусь,
тел. раб.: +375 (172) 22-70-81,
Кугач А. А.

Поступила 26.01.2021 г.