

Орфанные препараты, принципы их регистрации и применения

А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева, Н.А. Алпатова, Н.В. Медуницын, С.Л. Лысикова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Orphan drugs and the principles of their marketing authorization procedures and clinical use

A.A. Soldatov, Zh.I. Avdeeva, N.V. Medunitsyn, S.L. Lysikova

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Одной из наиболее сложных проблем современной медицины является диагностика, лечение и профилактика редких заболеваний. В структуре редких заболеваний преобладающее место занимают генетически обусловленные заболевания. Внедрение методов генетического тестирования способствовало выявлению большого количества наследственных заболеваний, численность которых в настоящее время достигает 8000 и прогнозируется увеличение частоты их выявления. Лекарственные препараты, предназначенные для диагностики или патогенетического лечения редких заболеваний, относят к группе орфанных. Наиболее эффективными из этой группы являются биологические препараты. Это обусловлено способностью биологических препаратов специфически связываться с «рецептором-мишенью», что позволяет использовать их в качестве препаратов направленного действия. Еще одним преимуществом биологических препаратов, по сравнению с препаратами химического происхождения, является их низкая токсичность. Лекарственное обеспечение орфанными препаратами является наиболее острой проблемой, поскольку для лечения тяжелых форм редких заболеваний может потребоваться назначение дорогостоящего лекарственного средства. Промышленное производство орфанных препаратов может быть нерентабельным в силу малой распространенности редких заболеваний. Поэтому доступность орфанных препаратов для пациентов зависит от участия государства в стимулировании их производства. В различных странах нормативные требования для признания заболевания редким и регистрации орфанного препарата разрабатываются с учетом социальных и экономических особенностей страны. В работе представлен анализ нормативных требований разных стран для выявления редких заболеваний и общих подходов к регистрации препаратов, используемых для лечения редких заболеваний на примерах биологических орфанных препаратов.

Ключевые слова: орфанные препараты; биологические препараты; редкие заболевания; распространенность редких заболеваний; лечение редких заболеваний.

Библиографическое описание: Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Лысикова СЛ. Орфанные препараты, принципы их регистрации и применения. Биопрепараты 2015; (3): 4–16.

One of the most complicated issues of modern medicine is diagnosis, treatment and prevention of rare diseases. In the structure of rare diseases the vast majority accounts for genetically determined disorders. The introduction of genetic testing methods helped to identify a lot of hereditary diseases, that currently reach the number of 8,000 cases and according to estimations the frequency of their detection is about to increase. Medicinal products for diagnosis or treatment of rare diseases form the group of orphan drugs. Biologicals are the most effective medicinal products in the whole group, due to their ability to bind specifically with the «target receptor», which allows to use them as targeted drugs. Another advantage of biologicals, compared with preparations of chemical origin, is their low toxicity. Orphan drug provision is the most severe issue because the treatment of severe forms of rare diseases may require the prescription of an expensive drug. Manufacturing of orphan drugs may be unprofitable for the reason of the low prevalence of rare diseases. Therefore, the availability of orphan drugs for patients depends on the amount of state participation in manufacture stimulation. In various countries regulatory requirements for the recognition of a disease as a rare disease, and marketing authorization procedures for orphan drugs are developed with due regard to the social and economic characteristics of the country. The article presents the analysis of the regulatory requirements for various countries for the detection of rare diseases, and a common approach to marketing authorization procedure for the drugs used in treatment of rare diseases, exemplified by biological orphan preparations.

Key words: orphan drugs; biological preparations; rare diseases; prevalence of rare diseases; treatment of rare diseases.

Bibliographic description: Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Lysikova SL. Orphan drugs and the principles of their marketing authorization procedures and clinical use. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (3): 4–16.

Одной из наиболее сложных проблем практического здравоохранения является диагностика, лечение и профилактика редких заболеваний. Некоторые из данных заболеваний являются угрожающими жизни состояниями или протекают в очень тяжелой хронической изнуряющей форме, причиняя тяжелые страдания больным. При этом патогенез развития и течение редкого заболевания могут быть очень сложными, а для лечения такого заболевания могут потребоваться дорогостоящие препараты. Однако, с учетом малой распространенности редких заболеваний, разработка и производство препаратов для диагностики, лечения и профилактики данной группы заболеваний будут убыточными.

Во многих странах разработаны государственные программы стимулирования исследований как по изучению патогенеза редких заболеваний, так и по разработке и производству препаратов для их диагностики и лечения. Лекарственные средства, которые утверждены национальными регуляторными органами в качестве препаратов, применяемых для диагностики, лечения и профилактики редких заболеваний, получили названия «орфанные препараты», от английского слова «orphan», которое может быть переведено, как редкий или «сиротский». Определение «сиротский» очень часто используется исследователями, чтобы подчеркнуть, что данной проблеме уделяется очень мало внимания.

Еще один фактор, который усложняет решение данной проблемы – отсутствие единого мнения по вопросам обращения орфанных препаратов между разными странами. Поэтому регуляторные органы разных стран предъявляют различные требования, которые регламентируют развитие и утверждение препаратов в качестве орфанного лекарственного средства.

В настоящей работе представлен анализ международного опыта утверждения статуса орфанного для препарата, предназначенного для лечения редкого заболевания, его лицензирования и государственного стимулирования разработки и производства.

Редкие заболевания

Редкие заболевания известны с давних времен, еще при жизни египетского фараона Тутанхмона были известны симптомы серповидноклеточной анемии, которой он страдал. В древнееврейских наставлениях для раввинов II века н.э. указано, что «если два мальчика подряд от одной женщины умерли от кровотечения после обрезания, то третьему мальчику от этой женщины раввин не должен делать обрезание». Это одно из первых известных описаний гемофилии.

Около 80% редких заболеваний составляют генетически обусловленные заболевания, остальная часть представлена многими видами редких форм рака, рак у детей, врожденные пороки развития, редкие формы аллергии, аутоиммунные заболевания, инфекции и др.

В некоторых случаях редкие болезни выявляются уже при рождении ребенка, например, фенилкетонурия, ретинобластома, синдромы Lesch-Nyhan, Kearns-Sayre, Вильямса, Ретта, Прадера-Вилли и др. Половина редких заболеваний характеризуется тем, что симптомы болезни проявляются во взрослом возрасте, например, болезнь Хаттингтона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, боковой амиотрофический склероз и др. Редкие болезни могут протекать в легкой и тяжелой форме, многие из таких заболеваний оказывают существенное влияние на физические и умственные способности больных и без адекватного лечения больной очень часто становится ин-

валидом. В исследовании Dionisi-Vici C. с соавт. показано, что среди родившихся детей с редкими нарушениями метаболизма до совершеннолетия доживает только 11% детей [1].

Причиной развития большинства редких заболеваний являются наследственные генетические нарушения. Среди генетически обусловленных заболеваний большинство вызвано нарушением одного гена, например, дефицит альфа-1-антитрипсина (который может привести к серьезным заболеваниям легких или печени), атаксия Фридрейха (неврологическое расстройство, которое может привести к нарушению работы сердца) и др. В некоторых случаях нарушения в различных генах приводят к одному заболеванию (анемия Фанкони), в других – нарушения в различных генах приводят к различным формам одного заболевания (описано 9 клинических форм мышечной дистрофии Дюшенна).

Среди других причин, которые вызывают развитие редких заболеваний, следует отметить действие токсических веществ, нарушение питания и травмы. К развитию редкого заболевания приводит авитаминоз, вызванный дефицитом тиамина. Тупой удар в область груди в редких случаях приводит к развитию фибрилляции желудочков и смерти [2]. Появление современных методов терапии, обладающих высокой активностью, также стало причиной развития редких заболеваний. Например, появление вторичной менингиомы в результате лучевой терапии рака или развитие прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии при приеме препарата моноклональных антител Тизабри (натализумаб), предназначенного для лечения рассеянного склероза. Наиболее частыми причинами развития редких заболеваний является воздействие токсических веществ (бензол, хлорамфеникол, цианиды, змеиный яд, грибы и др.) и вирусные инфекции (вирусные гепатиты, герпес и др.).

Для многих редких заболеваний механизмы развития и течения патологического процесса в целом известны, но более детальные механизмы и особенности заболевания изучены недостаточно. Одной из причин этого является отсутствие экспериментальных моделей патологического процесса редкого заболевания.

В то же время многие редкие заболевания являются своеобразной моделью для изучения патологических процессов, которые развиваются при обычных (нередких) заболеваниях. Изучение патогенеза редких заболеваний позволили более полно понять механизмы развития многих заболеваний, таких как ожирение, диабет, нарушение обмена холестерина и др.

Выявление редких заболеваний

Очень острой проблемой является диагностика данной группы заболеваний. Учитывая, что заболевание встречается не часто, при обследовании пациента заболевание может быть не выявлено или поставлен ошибочный диагноз. Кроме того, на фоне некоторых состояний очень трудно бывает распознать симптомы редкого заболевания. Например, при наличии аутизма у больного очень сложно выявить проявления синдрома Ретта, Fragile X, Angelman, фенилкетонурии взрослых и др. При эпилепсии сложно определяются клинические проявления синдромов Shokeir или Dravet. В то же время следует учитывать, что под влиянием редкого заболевания могут развиваться такие состояния, как аутизм и умственная отсталость.

При исследовании 5980 больных, которые болели одним из 8 редких заболеваний обмена веществ, установили, что у 25% больных подтверждение диагноза редкого заболевания

Таблица 1. Количество редких заболеваний, определяемых при рождении, согласно национальным программам выявления редких заболеваний [3]

Страна	Количество заболеваний, определяемых на этапе неонатального скрининга	Количество тестируемых генов, которые связаны с редкими заболеваниями	Количество тестируемых редких генетических заболеваний
Австрия	32	632	609
Бельгия	11	401	478
Болгария	4	34	85
Чехия	13	223	285
Эстония	12	161	82
Дания	16	114	224
Финляндия	6	182	230
Германия	н/д	1754	1922
Греция	8	125	204
Венгрия	26	57	77
Ирландия	6	23	47
Италия	4	1042	1107
Латвия	2	10	9
Нидерланды	18	1064	1005
Польша	4	199	289
Словения	2	62	73
Швеция	5	119	175
Великобритания	5	644	744
Норвегия	23	116	133
Швейцария	7	371	436
Турция	3	111	164

затягивалось на 3–25 лет. Среди исследованных больных неправильный диагноз первоначально был поставлен в 40% случаев. В результате этого 33% больных получали неправильное лечение, в 16% случаев – необоснованное хирургическое вмешательство и в 10% – не получали психологическую помощь [1].

Хотя редкие заболевания известны очень давно, но на государственном уровне заниматься проблемами, связанными с диагностикой, лечением и профилактикой редких заболеваний, начали только в 80-х годах XX века. Многими национальными медицинскими агентствами разработаны и реализуются национальные программы выявления редких заболеваний. При рождении ребенка проводится так называемый неонатальный скрининг для выявления редких заболеваний, таких как муковисцидоз, фенилкетонурия, врожденная гиперплазия надпочечников, врожденный гипотиреоз и др. В перечень заболеваний для неонатального скрининга обычно включают заболевания согласно географическим, климатическим, социальным, экономическим и другим условиям страны. В частности, в странах средиземноморья встречается наследственные гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия и талассемия), в Финляндии среди местного населения не встречается фенилкетонурия.

С появлением методов генетического тестирования при рождении ребенка проводится определение генов, которые связаны с развитием генетически обусловленных заболеваний, которые относятся к группе редких болезней. Набор генов, который необходимо определять у новорожденных, регламентирован национальными медицинскими агентствами, с учетом особенности страны, также как и выбор заболеваний для неонатального скрининга (табл. 1).

Распространенность редких заболеваний

В настоящее время насчитывается около 6000–8000 редких заболеваний. Некоторые из них встречаются чаще, а некоторые насчитывают 10 случаев на 1000000000 населения. По данным европейского реестра редких заболеваний (Orphanet) гемофилия (в реестре № 448) встречается с частотой

7,7 случаев на 100000 населения, гемофилия А (№ 98878) – 7 на 100000, гемофилия В (№ 98878) – 2 случая на 100000, в то же время описано всего 10 случаев гиперкератоза (№1336) и только в одной семье описан случай сосудистой ретинопатии (№ 71291). Тем не менее, в Европе редкими заболеваниями страдают 30 млн. человек, а в США – 25 млн. человек, наиболее часто среди редких болезней встречаются муковисцидоз, гемофилия и фенилкетонурия.

С появлением более совершенных методов диагностики отмечается неуклонный рост выявления редких заболеваний, в настоящее время еженедельно регистрируется до 5 новых редких заболеваний и прогнозируется дальнейшее увеличение их количества (рис. 1) [4].

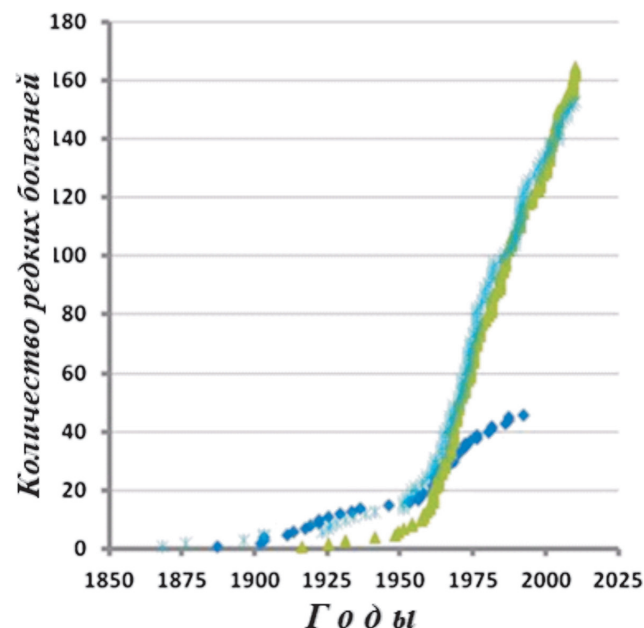


Рис. 1. Динамика выявления новых редких заболеваний. Заболевания, встречающиеся в 1–9 случаях (•); 0,1–0,9 (▲) на 1000000; встречаемость неизвестна (×) [4].

Таблица 2. Распространенность некоторых редких заболеваний

Редкое заболевание	Встречаемость на 10000 человек
Синдром Гийена–Барре	5
Меланома, семейного типа	5
Аутизм, генетические типы	4,5
Склеродермия	4
Фокусная дистония	3
Синдром Марфана	3
Неходжкинская злокачественная лимфома	3
Пигментный ретинит	2,8
Болезнь Желино (нарколепсия)	2,6
Диссеминированная миелома	2,5
Дефицит альфа-1-антитрипсина	2,5
Диафрагмальная грыжа, врожденная	2,5

В странах ЕС редкие заболевания представлены в базе данных Orphanet, в которой представлены описание и распространенность редких болезней, в США имеется аналогичная база Rarediseases.info.

При утверждении препарата в качестве орфанного для специфической диагностики, патогенетического лечения или профилактики редкого заболевания обязательно учитываются особенности распространенности и клинического течения заболевания. Прежде всего, орфанный препарат должен быть предназначен для лечения редкого заболевания, которое угрожает жизни больного или которое протекает в очень тяжелой изнурительной для больного форме. В законодательстве Японии к этим требованиям добавлено указание, что заболевание должно быть неизлечимым [5].

Распространенность редких заболеваний различная (табл. 2), поэтому в каждой стране установлен порог встречаемости редких заболеваний, при котором спонсор (заявитель) имеет право подать заявку для утверждения препарата в качестве орфанного (табл. 3). Если частота встречаемости заболевания выше этого порога, то регуляторный орган не рассматривает заявление для утверждения орфанного препарата для лечения этого заболевания.

Следует отметить, что выбор уровня встречаемости редкого заболевания, при котором препарату присваивается статус орфанного для лечения этого заболевания, величина непостоянная и может меняться. Это значение для США в 1984 году составило 85 случаев на 100000 населения страны, а в 2008 году уровень опустился до 66 случаев на 100000 населения страны. В Австралии в 1998 году этот показатель составлял 11 случаев на 100000 населения, в 2008 году – уже 9 на 100000 населения. Аналогично в Японии распространенность составляла в 1993 году 40 на 100000 населения, а в 2008 году – 39 случаев соответственно.

При подаче заявления на утверждение орфанного препарата спонсор (заявитель) обязан представить материалы о распространенности редкого заболевания. Для этого должна быть представлена полная информация о распространенности редкого заболевания в регионе, в котором планируется применение препарата. Данная процедура достаточно полно прописана в основных национальных нормативных требованиях для утверждения орфанных препаратов.

В некоторых случаях очень сложно установить истинную распространенность редкого заболевания, поскольку редкие заболевания имеют низкую распространенность, малую изученность патогенеза при условии отсутствия единых подходов для диагностики таких заболеваний. В частности, в 2007 году в базе данных Orphanet было указано, что распространенность злокачественной гипертермии (редкая реакция на

Таблица 3. Порог встречаемости редких заболеваний в разных странах, при котором заявитель имеет право подать заявку для регистрации орфанного препарата

Страна	Частота встречаемости (случаев на 10000 человек)	Количество больных в стране не должно превышать ... человек населения страны
Страны ЕС	5	215000
США	7,5	200000
Япония	4	50000
Австралия	1	2000
Исландия	2	4000
Норвегия	1	2000
Турция	1	2000
Великобритания	0,18	менее 1000

анестетики и другие препараты) встречается у 33 человек на 100000 населения, однако в исследовании Rosenberg H. с соавт. показано, что распространенность данного заболевания составляет от 1 случая на 5000 до 1 случая на 50000–100000 человек. Аналогичная ситуация с синдромом Прадера-Вилли, согласно одному источнику частота встречаемости составляет 10,7 случаев на 100000 человек, другого – от 1 на 15000 до 1 на 30000 человек [7].

Проблемы, связанные с установлением истинной распространенности редкого заболевания, в каждом конкретном случае разные. В частности, при раке поджелудочной железы часто в короткие сроки наступает смерть больных, поэтому сложно определить сколько человек в настоящий момент страдает от данного заболевания. Кроме того, для многих редких заболеваний отсутствуют международные коды болезней. Например, под одним кодом E75.2 МКБ регистрируют болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Ниманна-Пика, синдром Фарбера, метакроматическую лейкоцистицию и дефицит сульфатазы.

Лечение редких заболеваний

В настоящее время для лечения редких заболеваний используется широкий спектр лечебных мероприятий, включающий патогенетическую, симптоматическую, заместительную фармакотерапию, а также профилактическую коррекцию. Для ряда редких заболеваний основным методом лечения является операционное вмешательство (тетрада Фалло, синдром Жеппе и др.), которое в некоторых случаях связано с трансплантацией органов или тканей (первичная гипероксалурия, синдром Hurler и др.). Для лечения гемохроматоза, например, применяется кровопускание. В отдельных случаях лечение редкого заболевания не требует медицинского вмешательства. В частности, лечение пигментной сухости кожи включает защиту от солнечных лучей, фенилкетонурии – назначение соответствующей диеты. При этом для некоторых редких заболеваний, даже при хорошо изученном патогенезе заболевания, отсутствуют эффективные методы лечения, например, кистозного фиброза или серповидноклеточной анемии [8, 9].

Медикаментозное лечение, если оно применяется своевременно, является достаточно эффективным для лечения редких инфекций (Tropheryma whipplei) или при действии ядовитых и токсичных веществ (укусы змей или цианид). В то же время витамин D, эффективный при обычной форме рахита, при X-хромосомном гипопаратиреоидизме является только симптоматическим лечением [10]. При болезни Гоше использование ферментов для заместительной терапии бу-

Таблица 4. Основные требования для утверждения орфанных препаратов и льготы при регистрации данных препаратов

Критерии	США	Япония	Австралия	Страны ЕС
Нормативные документы	Orphan Drug Act (1983)	Orphan Drug Regulation (1993)	Orphan Drug Policy (1998)	Regulation (CE) N°141/2000 (2000)
Органы, осуществляющие утверждение орфанных препаратов	FDA / OOPD (Office of Orphan Products and Development)	MHLW / OPSR (Orphan Drug Division)	TGA (Therapeutic Goods Administration)	EMA / COMP (Committee for Orphan Medicinal Products)
Распространенность редких заболеваний (на 10000 человек населения)	7,5	4	1,1	5
Период эксклюзивности орфанного препарата (лет)	7	10	5	10
Налоговые льготы для орфанных препаратов	50% на клинические исследования	6% для любого типа исследования + 10% льгот налога на прибыль компании	Нет	Регулируются странами членами ЕС
Гранты для поддержки разработки орфанных препаратов	Программы поддержки национального института здоровья и другие	Правительственные фонды	Нет	Программа грантов «FP6» + Национальные программы поддержки
Повторное рассмотрение заявлений на утверждение орфанного препарата	Нет	Да	Каждые 12 месяцев	Каждые 6 лет
Помощь регуляторного органа при разработке программы развития орфанного препарата	Да	Да	Нет	Да
Ускоренная процедура регистрации	Да	Да	Да	Через централизованную процедуру

дет эффективным только в случае вовлечения в патологический процесс печени и почек, но не нервной системы [11].

Следует отметить, что для лечения только редких заболеваний могут быть востребованы препараты, которые при широком применении продемонстрировали высокую токсичность и были отозваны из оборота. В частности, самый известный случай токсического воздействия на организм связан с применением препарата талидомида, который в 1954 году поступил в продажу для купирования утренней тошноты беременных женщин. При этом дети, которые рождались у женщин, принимающих талидомид, имели тяжелые врожденные дефекты. В конце 1950-х годов препарат был запрещен, однако, в последние годы он был одобрен FDA в качестве орфанного препарата для лечения двух редких заболеваний (множественная миелома и лепрозная узловатая эритема) [12].

Орфанные препараты в США

Впервые в мире закон о препаратах, которые используются для лечения редких заболеваний, появился в США в 1983 году (Orphan Drug Act (ODA) 21 CFR Part 316). Основной целью данного закона является стимулирование разработки и производства орфанных препаратов для лечения редких заболеваний. Поправкой к данному закону от 1984 года было установлено, что редким заболеванием является заболевание, которое встречается у 200000 жителей США или у большего количества населения. Кроме того, препарат может быть признан орфанным, если он предназначен для лечения заболевания, которое встречается более чем у 200000 жителей США, но производство препаратов, для лечения этого заболевания является убыточным.

Поправкой к закону от 1988 года была прописана процедура подачи документации (заявки) для утверждения орфанного препарата и закреплен период эксклюзивности орфанного препарата. Для стимулирования разработки и производства орфанных препаратов данные законодательные акты признают за производителем семилетний период эксклюзивности орфанного препарата. Это означает, что регуляторные органы не могут в течение 7 лет выдавать разрешения на продажу аналогичных препаратов по данному показанию к применению, за исключением некоторых ситуаций, которые прописаны в доку-

ментах. Кроме того, спонсор освобождается от оплаты расходов при подаче заявки и рассмотрении документов в регуляторном органе и ему могут оплатить до 50% расходов на клинические исследования (табл. 4).

В структуре FDA США создано отдельное подразделение Office of Orphan Products Development (OOPD), которое занимается утверждением орфанных препаратов.

Орфанный препарат может быть утвержден в следующих случаях:

- спонсор подает заявку на регистрацию орфанного препарата при условии, что для лечения редкого заболевания отсутствует препарат (или другой метод лечения);
- спонсор подает заявку для утверждения препарата в качестве орфанного по новому показанию, несмотря на то, что препарат уже утвержден в качестве орфанного по другому показанию;
- спонсор подает заявку на регистрацию нового орфанного препарата (при наличии имеющегося орфанного препарата) по тому же самому показанию при этом он должен представить доказательства «терапевтического превосходства» нового препарата, в сравнении с ранее утвержденным.

Для лечения одной редкой болезни может быть утверждено несколько орфанных препаратов, представленных разными спонсорами.

Вместе с заявлением на утверждение орфанного препарата спонсор представляет следующие материалы:

- все основные данные о препарате и его производстве;
- описание редкого заболевания, для лечения которого разработан препарат;
- доказательства «клинического превосходства» («clinically superior») нового препарата, в случае, если уже имеется зарегистрированный орфанный препарат;
- материалы, свидетельствующие о том, что препарат является эффективным для лечения редкого заболевания (которое встречается менее чем у 200000 больных в США или более часто, согласно «orphan subset»), а при других заболеваниях препарат неэффективен;
- полную информацию о регистрации препарата и маркетинговой истории в США и других странах;
- подтверждение того, что препарат предназначен для лечения заболевания, которое встречается менее чем у 200000 больных в США, и в случае, если препарат является вакци-

ной, то данные о том, что вакцина будет вводиться менее чем 200000 раз в год;

- расчеты того, что продажа препарата, разработанного для лечения редкого заболевания, не будет приносить прибыль.

Представляемые в OOPD материалы должны содержать описание действующего вещества препарата, характеристику основных физико-химических свойств препарата и материалы, подтверждающие возможность использования препарата для лечения редкого заболевания или состояния. Последние включают результаты изучения эффективности препарата методами *in vitro* и при экспериментальном моделировании заболевания, а также результаты клинических исследований. Материалы изучения токсичности на доклиническом этапе и данные оценки фармакокинетики и фармакодинамики при клинических исследованиях не требуются для утверждения орфанного препарата, однако эти материалы могут быть использованы при доказательстве «клинического превосходства».

Среди документов, которые спонсор представляет в OOPD, очень важными являются материалы, обосновывающие (доказывающие) показания к применению орфанного препарата. В некоторых случаях спонсор должен представить доказательства эффективности препарата при лечении редкого заболевания при определенных условиях. Например, препарат может быть эффективным только при лечении рака молочной железы IV стадии. В другом случае необходимо представить материалы эффективности препарата в определенной подгруппе. Например, препараты на основе моноклональных антител могут быть направлены против конкретного поверхностного антигена подтипа опухоли, а не для всех типов антигенов, которые характерны для данного опухолевого процесса.

Кроме того, орфанный препарат может быть утвержден не только для лечения редкого заболевания, но и для определенного состояния при данном заболевании. Например, развитие пневмонии у больных муковисцидозом является «редким состоянием», так как имеет некоторые особенности патогенеза, в сравнении с патогенезом обычной пневмонии (дополнение к закону 21 CFR Part 316 от 2013 года) [15].

Государственные структуры США активно поддерживают разработку и производство орфанных препаратов с помощью системы грантов. Начиная с 1983 года, в США на основе государственной поддержки была проведена разработка 400 препаратов. При одобрении CDER в США в год проводится от 60 до 85 исследований орфанных препаратов. Исследование по гранту одного препарата проводится в течение 3–4 лет. Правительством США на поддержку исследований орфанных препаратов за счет грантов выделяется около 14 млн долларов в год, основная часть этих денег идет на продолжающиеся исследования. В год одобрение OOPD получают 10–15 новых проектов исследования орфанных препаратов. На сегодняшний день зарегистрировано 45 орфанных препаратов, которые были изучены при поддержке грантов от OOPD [17].

В настоящее время на сайте OOPD представлено 3 списка препаратов, которые представлены для утверждения в качестве орфанных препаратов.

Первый список содержит 167 препаратов, которые используются для лечения обычных (нередких) заболеваний и которые проходят процедуру утверждения в качестве орфанного препарата. Например, рассматривается препарат Герцептин (трастузумаб), который применяется в качестве монотерапии и в комплексном лечении рака молочной железы, клетки которого экспрессируют HER2. Представлены материалы для регистрации препарата в качестве орфанного для лечения рака поджелудочной железы, опухолевые клетки которого экспрессируют p185HER2. Препарат Пегасис (пегелированный интерферон альфа-2a), который применяется для лечения гепатита С, представлен для утверждения в качестве орфанного препарата для лечения хронического миелолейкоза. Другой аналогичный препарат ПЭГ-Инtron (пегелированный интерферон альфа-2a), представлен для утверждения в качестве орфанного для лечения злокачественной меланомы стадий IIB–IV. Препараты Betaseron и Extavia (рекомбинантный интерферон бета-1b), применяемые для лечения рассеянного склероза, представлены для утверждения в качестве орфанных препаратов для лечения приобретенного иммунодефицита. Аналогичные препараты Avonex и Rebif (рекомбинантный интерферон бета-1a) представлены для утверждения в качестве орфанных препаратов по 4 показаниям для лечения Т-клеточной лимфомы, саркомы Капоши, вызванной СПИДом, злокачественной меланомы кожи и ювенильного ревматоидного артрита.

Во второй список (182 наименования) включены препараты, которые уже зарегистрированы как орфанные, хотя бы по одному показанию, но представлены для утверждения в качестве орфанного препарата по другим показаниям. Например, Нейпоген (филграстим), зарегистрированный в качестве орфанного препарата для лечения нейтропении, которая развивается на фоне миелосупрессивной терапии немиелодных злокачественных процессов, представлен для утверждения в качестве орфанного препарата по двум показаниям – для лечения миелодиспластического синдрома и лечения больных СПИДом, с цитомегаловирусным ретинитом, которые получают лечение ганцикловиром.

Третий список (104 наименования) составляют препараты, которые утверждены для лечения обычных и редких (орфанных) заболеваний, и представлены для утверждения по другим показаниям в качестве орфанного препарата. Например, Ритуксан (ритуксимаб) зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, который не относится к редким заболеваниям, также зарегистрирован в качестве орфанного препарата для лечения неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза. В настоящее время препарат представлен для утверждения в качестве орфанного препарата для лечения иммунной тромбоцитопенической пурпуры.

Следует отметить, что большое внимание в США уделяется разработке препаратов для таргетной (направленной) терапии, в том числе и для лечения редких заболеваний (табл. 5).

Следует отметить, что не все препараты, которые используются для лечения редких заболеваний, имеют статус орфанных препаратов. Как указано в дополнениях к закону (21 CFR Part 316 от 2013 и 2011 годов), на примере препаратов полученных из плазмы крови, препараты, применяемые для лечения редких заболеваний, могут получить преференции на основании других требований эксклюзивности. В частности, многие препараты, полученные из плазмы крови и применяемые

Таблица 5. Количество утвержденных FDA препаратов для таргетной (направленной) терапии [19]

Период	Количество препаратов для таргетной (направленной) терапии (%)		
	Общее количество препаратов таргетной терапии	Орфанные препараты	«Обычные» препараты
1990–1992	8	30	2
2000–2002	10	45	5
2010–2012	24	50	10
2013–	45	80	30

мые для лечения редких заболеваний, лицензированы и имеют эксклюзивные права не как орфанные, а по другим категориям эксклюзивности [14, 15].

Национальный орган контроля лекарственных средств FDA контролирует соблюдение требований, предусмотренных для одобрения и лицензирования орфанных препаратов. Например, до 2007 года статус орфанного препарата в США имели ферментные препараты, которые использовались для лечения недостаточности поджелудочной железы. В 2007 году было установлено, что количество больных с недостаточностью поджелудочной железы превысило 200000 человек в США и статус орфанного был отозван у этих препаратов [18].

Орфанные препараты в Японии

Вслед за США в 1993 году в Японии был принят закон, в котором были закреплены требования для утверждения орфанных препаратов. Нормативные требования для орфанных препаратов в Японии значительно более жесткие, чем в других странах. Для признания Министерством здоровья, труда и социального обеспечения Японии (MHLW) препарата в качестве орфанного он должен удовлетворять следующим требованиям:

- использоваться для лечения неизлечимого редкого заболевания;
- должны отсутствовать другие методы лечения данного заболевания;
- количество больных редким заболеванием не должно превышать 50000 жителей Японии.

Срок действия лицензии для обычных препаратов в Японии составляет 4–6 лет, при утверждении орфанного препарата заявитель получает эксклюзивное право на 10 лет. В тоже время MHLW имеет право отозвать препарат, если производителем не выполняются условия лицензирования (табл. 4).

Утверждение орфанного препарата дает право производителю на возмещение 50% затрат на разработку препарата, снижение налогов на 6% и другие финансовые льготы. Однако если производитель орфанного препарата в Японии получил прибыль от реализации орфанного препарата, он обязан вернуть часть денег прибыли в фонды, из которых были выделены деньги на разработку и производство данного препарата [19, 20].

Количество утвержденных и отозванных препаратов MHLW Японии представлено на рисунке 2.

Орфанные препараты в Австралии

Государственная программа стимулирования разработки и производства орфанных препаратов в Австралии была принята

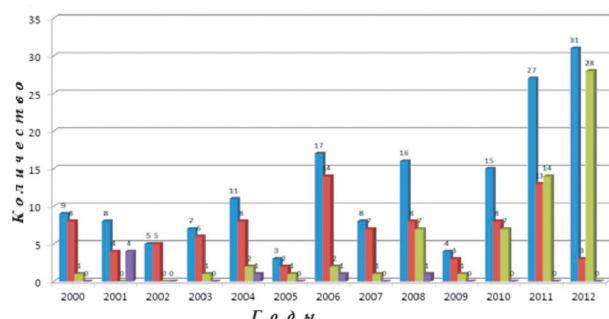


Рис. 2. Количество утвержденных и отозванных препаратов MHLW Японии в период с 2000 по 2012 годы: предполагаемые (■), лицензированные (■), разрабатываемые (■) и отозванные (■) препараты [20].

та в 1997 году. Особое внимание медицинское агенство Австралии (TGA) уделяет орфанным препаратам для лечения проказы и трахомы у местного населения континента. Препарат может быть зарегистрирован как орфанный, если он разработан для лечения редкого заболевания, которое встречается у 2000 или менее населения страны и отсутствуют другие методы лечения данного заболевания (табл. 3).

Препараты, утвержденные в качестве орфанных препаратов FDA США, могут быть автоматически утверждены в качестве орфанных TGA Австралии. При регистрации орфанного препарата в TGA допускается использование материалов доказательства безопасности и эффективности препаратов, которые утверждены медицинскими агенствами стран ЕС, Великобритании, США, Канады, Швеции и Нидерландов.

Орфанные препараты в странах ЕС

При разработке пакета нормативных требований для утверждения орфанных препаратов в ЕМА основной задачей было создание таких документов, которые позволят сделать препараты данной группы доступными для клинического использования в короткие сроки. Понятие «орфанный препарат» в ЕС было введено Постановлением Европейского парламента № 141/2000 от 16.12.1999 г., которое закрепило право их использования для диагностики, лечения и профилактики у лиц, страдающих редкими заболеваниями. В документе указаны основные требования для утверждения орфанного препарата, механизмы финансового стимулирования разработки и производства орфанных препаратов. Данным постановлением в рамках ЕМА был утвержден Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (комитет по орфанным медицинским препаратам), в состав которого входят представители от каждой страны-члена ЕС [22].

В базовые законодательные акты ЕМА постоянно вносятся поправки и дополнения. Основные документы, регламентирующие утверждение орфанных препаратов в ЕМА стран ЕС, представлены в таблице 6.

До начала разработки орфанного препарата спонсор (заявитель) может направить в COMP запрос об объеме и программе необходимых исследований при разработке препарата, при этом COMP обязан представить программу развития орфанного препарата.

Для того чтобы препарат получил статус орфанного, он должен удовлетворять следующим требованиям:

- препарат должен применяться для диагностики, лечения или профилактики угрожающих жизни состояний или лечения хронических тяжело протекающих изнуряющих заболеваний, которые встречаются в 5 или менее случаях на 10000 человек;
- другие более эффективные препараты для диагностики, лечения или профилактики (или методы лечения) данного редкого заболевания должны отсутствовать. Если уже имеется утвержденный орфанный препарат, то разрабатываемый препарат должен быть более эффективным и безопасным или иметь другие преимущества перед имеющимися препаратами, предназначенными для лечения данного редкого заболевания;
- производство орфанного препарата для лечения редкого заболевания должно быть нерентабельным.

Следует отметить, что европейское законодательство позволяет в некоторых ситуациях рассматривать препараты для лечения редких заболеваний, которые встречаются более чем в 5 случаях на 10000 населения.

Таблица 6. Основные нормативные документы, регламентирующие утверждение и лицензирование орфанных препаратов в ЕМА

Документ	Требования
Регламент (ЕС) № 141 /2000 от 16 декабря 1999 года	- Устанавливает основные требования для орфанных препаратов - Определяет основные виды и формы стимулирования развития и производства орфанных препаратов - Регламентирует права и обязанности Комитета по Орфанным препаратам (COMP)
Постановление (ЕС) № 847/2000 от 27 апреля 2000 года	- Уточнены основные определения - Представлены основные требования для маркетинга орфанных препаратов
Документ – Communication 2003 / С 178/ 02, принятый Европейской комиссией	Коммюнике Европейской комиссии, в котором изложены: - процедура утверждения орфанных препаратов - положения о рыночной эксклюзивности орфанных препаратов
Регламент (ЕС) № 726 /2004 от 31 марта 2004 года	- Отражены вопросы централизации процедуры утверждения орфанных препаратов в ЕС
Постановление (ЕС) № 507/2006 от 29 марта 2006 года	- Описаны требования для предоставления условного разрешения на продажу лекарств, которые попадают в сферу Регламента (ЕС) № 726/2004 года.
Постановление (ЕС) № 1901/2006 от 12 декабря 2006 года	- Регулирует вопросы эксклюзивности орфанных препаратов (если разработка препарата будет проводиться для лечения в педиатрической популяции, срок эксклюзивности может быть продлен до 12 лет)
Постановление (ЕС) № 2049/2005 от 15 декабря 2005 года	- Регулирует предоставление преференций малым предприятиям – производителям орфанных препаратов
COMMUNICATION FROM THE COMMISSION: Assessing similarity of medicinal products (2008/C 4077)	- Представлены основные принципы демонстрации «similarity of medicinal products» и разъяснения по вопросам эксклюзивности орфанных препаратов
Review of orphan designation at the time of granting (varying) a marketing authorization Document no.: SOP/H/3190	- СОП, в которой подробно прописана процедура лицензирования орфанного препарата (или внесение изменений)
Orphan medicinal product designation Document no.: SOP/H/3049	- СОП, в которой подробно расписана процедура утверждения орфанного препарата
Checking-in and electronic filing of documentation for orphan medicinal product designation. SOP/H/3047 25-NOV-11	- СОП, в которой подробно прописана процедура электронной подачи заявки на утверждение орфанного препарата.
Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation (EMA/COMP/15893/2009 Final)	- Рекомендации для демонстрации отсутствия методов лечения редкого заболевания (демонстрации «medical plausibility»)
Procedure for orphan medicinal product designation. Guidance for sponsors (EMA/710915/2009 Rev. 11 от 20 февраля 2014 г.)	- Рекомендации для спонсоров, в которых подробно прописаны процедуры подачи заявки и ее рассмотрения в ЕМА

Для признания препарата орфанным спонсор (заявитель), на любой стадии разработки препарата до его лицензирования, может направить заявление в COMP, в котором указывает паспортные данные на препарат и сведения о производстве, описание действующего вещества и показания к применению препарата. Кроме того, спонсор обязан представить материалы, доказывающие и обосновывающие, что показанием к применению препарата является редкое заболевание и что не существует других препаратов для его диагностики, лечения или профилактики (или доказательства его преимущества в сравнении с зарегистрированными препаратами) [23–25, 30–32, 34].

Если сведений для принятия решения в представленных материалах недостаточно, COMP может запросить дополнительную информацию. При подготовке заключения, если консенсус недостигнут, решение принимается на основании мнения большинства (не менее 2/3 от общего количества членов COMP).

Срок рассмотрения заявления спонсора составляет 90 дней. Если принято отрицательное решение, заявитель может в течение 90 дней подать апелляционную жалобу, на которую ЕМА должно ответить в течение 30 дней.

При принятии положительного решения ЕМА препарат будет утвержден в качестве орфанного для лечения редкого заболевания по тому показанию, которое было указано в заявлении на признание орфанного препарата. Для других показаний к применению спонсор должен подать другое заявление на утверждение препарата в качестве орфанного по «новому» показанию. Орфанные препараты могут использоваться для лечения и профилактики редкого заболевания. При утверждении орфанного препарата лечение и профилактика будут рассматриваться как разные показания к применению [32].

Процедура утверждения и получение лицензии на продажу проводится на основании трех СОП (2011–2013 годы), в которых подробно прописаны все процедуры, начиная с подачи

заявки, это позволяет сократить сроки утверждения орфанных препаратов (табл. 6) [30–32].

Доказательство эффективности или «клинического превосходства» орфанных препаратов в ЕМА

Для утверждения препарата в качестве орфанного спонсор обязан продемонстрировать «medical plausibility» т.е., обосновать, что не существует другого эффективного препарата или метода, признанного в странах ЕС для лечения редкого заболевания. Если имеется утвержденный препарат или метод лечения данного редкого заболевания, спонсор (заявитель) обязан продемонстрировать, что разрабатываемый препарат обладает более высокой эффективностью или имеет другие преимущества («clinical superior» – клиническое превосходство) в сравнении с утвержденным препаратом [33].

Преимуществом разрабатываемого орфанного препарата («clinical superior») может являться более высокая эффективность или безопасность, лучший профиль фармакокинетики, менее травматичный путь введения, щадящая схема лечения и др. Утверждение, что разработанный препарат имеет другой механизм действия, в отличие от утвержденного орфанного препарата, не является основанием для признания «клинического превосходства» данного препарата. Аналогично, не будет считаться обоснованным утверждение о том, что препарат, полученный с использованием технологии рекомбинантной ДНК, имеет более высокую степень вирусной безопасности, в сравнении с орфанным препаратом, полученным из плазмы крови. Это обусловлено тем, что в последнее время не было зарегистрировано случаев передачи вирусной инфекции через препараты, полученные из плазмы крови. Для демонстрации «клинического превосходства» в данном случае, возможно, более убедительной будет информация об антигенных свойствах рекомбинантного препарата.

Доказательство клинического превосходства базируется на сравнительных доклинических и клинических исследо-

ваниях. Доклинические исследования включают сравнительную оценку показателей фармакодинамики, полученных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, для чего желательно использовать релевантную экспериментальную модель патологического процесса.

Препарат не обязательно должен быть эффективным для лечения всех больных с определенным заболеванием, он может быть эффективным для определенной подгруппы пациентов. Например, препарат будет эффективным для лечения метастатического рака в подгруппе больных, которые не отвечают на традиционное лечение. Для доказательства этого спонсор (заявитель) должен представить материалы доклинического изучения фармакодинамики и (или) результаты клинического изучения препарата.

Требования для получения лицензии на продажу и эксклюзивное право орфанного препарата в ЕМА

Утверждение препарата в качестве орфанного для лечения редкого заболевания в COMP EМА еще не означает, что спонсор (заявитель) имеет право на продажу данного препарата в качестве орфанного и имеет преференции производства данного препарата (период эксклюзивности орфанного препарата и др.). Право на продажу и финансовые привилегии для производства орфанного препарата спонсор обретает при получении лицензии на продажу орфанного препарата. Лицензия на продажу орфанного препарата обеспечивает спонсору 10-летний период эксклюзивной продажи препарата. При этом спонсор обязан представить материалы, касающиеся рентабельности разработки и производства орфанного препарата:

- данные обо всех расходах, которые были сделаны спонсором (заявителем) при разработке орфанного препарата;
- подробную информацию обо всех грантах, налоговых льготах и других привлеченных средствах, потраченных на разработку препарата;
- расчеты средств, которые необходимы для проведения исследований, если препарат планируется утверждать в качестве орфанного по другому показанию;
- расчет и обоснование всех средств, которые были потрачены на разработку и производство препарата и которые спонсор еще понесет в процессе 10-летнего периода эксклюзивности орфанного препарата;
- расчеты и обоснование всех доходов, которые может получить спонсор в течение первых 10 лет после получения лицензии.

Если спонсор получил лицензию на орфанный препарат по одному показанию к применению и подал заявление для утверждения в качестве орфанного по другому показанию этого же препарата, то препарат может быть утвержден в качестве орфанного и по второму показанию, но эксклюзивное право данного препарата будет распространяться только на первое показание. В то же время один спонсор имеет право получить лицензию и эксклюзивное право на второй орфанный препарат. Возможна ситуация, при которой препарат ранее зарегистрирован как обычный (не орфанный), однако спонсор имеет право получить лицензию и эксклюзивные права для этого препарата как орфанного по соответствующему показанию для применения.

В странах ЕС эксклюзивные права распространяются не только на орфанные препараты, но еще имеется эксклюзивность оригинального препарата, эксклюзивность клинического применения и эксклюзивность препарата, применяемого в

педиатрической практике. Если орфанный препарат предназначен для лечения детей и представлены материалы его клинической эффективности в детской популяции, то срок эксклюзивности такого препарата увеличивается до 12 лет [27]. Среди всех орфанных препаратов в странах ЕС около 11% из них предназначены для лечения детей. В то же время, препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний (например, препараты из плазмы крови), получили эксклюзивное право не как орфанные, а на основании других требований эксклюзивности.

Нормативные требования для государственного стимулирования разработки и производства орфанных препаратов были пересмотрены и дополнены Парламентом ЕС в 2009 году. Утверждение орфанного препарата ЕМА дает эксклюзивное право производителю на продажу данного препарата в течение 10 лет. Однако данный период может быть уменьшен до 6 лет в том случае, если по истечению пятилетнего срока эксклюзивности будет установлено, что продажа орфанного препарата приносит прибыль производителю или, если препарат уже не соответствует критериям, предъявляемым к орфанным препаратам.

Эксклюзивное право продажи орфанного препарата для одного из спонсоров (заявителей) может быть нарушено в следующих случаях:

- держатель лицензии (держатель эксклюзивного права) дал разрешение на продажу препарата другому производителю;
- держатель лицензии (держатель эксклюзивного права) не может в полном объеме обеспечить потребность в орфанном препарате;
- другой заявитель (спонсор) представил доказательство «клинического превосходства» («clinical superior») разработанного им препарата.

Данные требования допускают, что лицензия на орфанный препарат для применения по одному и тому же показанию может быть выдана нескольким спонсорам. При этом для получения лицензии на «новый» орфанный препарат спонсор обязан продемонстрировать, что его «second product» имеет сходство (подобие) с утвержденным препаратом, а препарат «second product» в данной ситуации называется «*Similar medicinal product*» («подобный медицинский препарат»), его следует отличать от «*Biology Similar medicinal product*» (биологического подобного препарата – «*biosimilars*»).

К «*Similar medicinal product*» относится «новый» орфанный препарат, действующее вещество которого является подобным (сходным) действующему веществу утвержденного орфанного препарата («*Similar active substance*»), и который предназначен для применения по тому же показанию, что и утвержденный орфанный препарат.

При этом «*Similar active substance*» («подобное действующее вещество») является идентичным утвержденному препарату или действующее вещество, которое имеет подобие (сходство) на молекулярном уровне (при этом допускаются некоторые различия) и такой же механизм действия, как и утвержденный препарат. Понятие «действующее вещество», в контексте указанных нормативных требований, означает, что данное вещество обладает физиологической или фармакологической активностью.

Демонстрация подобия (сходства) препарата «*Similar medicinal product*» проводится при его сопоставлении с утвержденным орфанным препаратом и включает сравнительную оценку:

- физико-химических свойств действующих веществ;

- биологических свойств (специфическая активность, фармакокинетические и фармакодинамические свойства);
- способа применения и показаний к применению.

Для доказательства подобия (сходства) препарата «second product» и утвержденного препарата очень важным является проведение обоснованных сравнительных фармакодинамических исследований, так как два действующих вещества, для которых имеется один и тот же рецептор-мишень, могут вызывать различные эффекты в зависимости от состояния активности рецептора, его расположения, «открытости», т.е. доступности для взаимодействия с соответствующим лигандом и т.д. Следует учитывать, что действующее вещество может взаимодействовать с несколькими рецепторами-мишенями, в связи с этим необходимо определить основной фармакодинамический эффект, на основании которого установлено показание к применению препарата [28].

Например, активность взаимодействия атенолола и пропранолола с рецепторами β_1 и β_2 различна, однако они имеют один механизм действия при лечении гипертонии. В другом случае, карведилол и метопролол имеют сходную активность в отношении β -рецептора, однако их механизм действия при лечении сердечной недостаточности различается, так как карведилол еще и блокирует α -рецепторы.

Особая форма лицензирования орфанных препаратов в ЕМА

Как указано выше, в ЕМА утверждение и лицензирование орфанных препаратов проводится в значительно более короткие сроки, чем обычных препаратов. Кроме того, спонсор может получить лицензию на продажу орфанного препарата в короткие сроки на основании особых требований, которые разработаны для стран ЕС с целью лицензирования орфанных препаратов и препаратов, применяемых в чрезвычайных ситуациях (Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament of 31 March 2004; Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006). Данные документы предназначены для тех случаев, когда отсутствуют препараты и методы лечения тяжелого (угрожающего жизни) заболевания или состояния, а также при отсутствии препаратов, предназначенных для применения в чрезвычайных ситуациях. При данных условиях допускается выдача лицензии в короткие сроки и на основе материалов, представленных не в полном объеме.

Такая форма лицензирования получила название «conditional marketing authorisations» («условное разрешение (лицензия) на продажу»). «Условное разрешение» выдается сроком на 1 год, однако при обоснованности оно может быть продлено через год еще на 1 год и далее. Однако, несмотря на то, что материалы могут быть представлены в меньшем объеме, преимущества при лечении указанным препаратом должны превышать риск от его применения. В дальнейшем спонсор (заявитель) обязан представить все недостающие данные. После представления всех необходимых материалов «условное разрешение (лицензия) на продажу» может быть заменено на обычную лицензию [25, 26].

Утвержденные в ЕС орфанные препараты

В ЕС в качестве орфанных зарегистрировано более 1000 препаратов, лицензии на продажу были выданы на 81 орфанный препарат, согласно официальному реестру лекарственных средств ЕМА. По истечении срока эксклюзивности или при доказательстве «клинического превосходства» но-

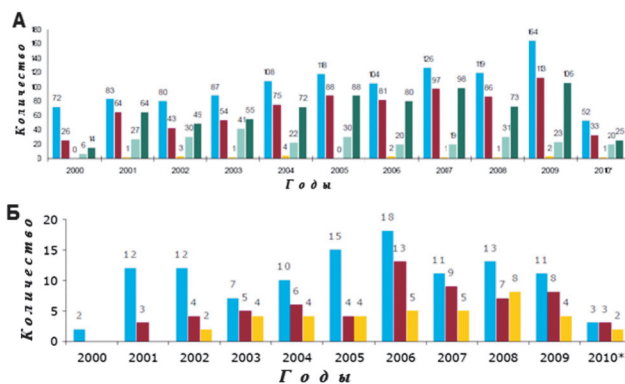


Рис. 3. Количество орфанных препаратов, на которые были поданы заявки для признания их в качестве орфанных (А), количество: представленных заявок (■), положительных решений (■), отрицательных решений (■), отозванных заявок (■) и решений комиссии (■). Количество орфанных препаратов, на которые были поданы заявки на лицензирование (Б), количество: заявок (■), выданы (■) и отозваны (■) лицензии [35].

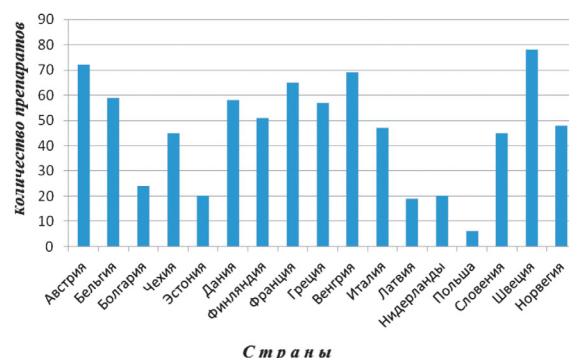


Рис. 4. Количество орфанных препаратов, утвержденных национальными регуляторными органами стран членов ЕС.

вого препарата статус орфанного у прежнего препарата может быть отозван. Согласно отчету о деятельности COMP за 2010 год процесс утверждения и отзыва орфанных препаратов происходил очень активно (рис. 3) [35]. Кроме утверждения статуса орфанного препарата, спонсор может направить заявку на получение лицензии на продажу орфанного препарата.

В странах ЕС существуют законодательные акты, принятые парламентом ЕС, и акты, разработанные национальными регуляторными органами стран, которые входят в ЕС. Поэтому утверждение орфанного препарата в ЕМА еще не означает, что он автоматически будет признан национальными медицинскими агентствами стран ЕС. Каждая страна, входящая в состав ЕС, имеет свои национальные нормативные требования для утверждения орфанных препаратов, которые базируются на экономических, социальных и других особенностях страны. Поэтому количество утвержденных орфанных препаратов в странах-членах ЕС, как показано на рисунке 4, значительно различается.

Проблемы, связанные с разработкой и производством орфанных препаратов

Как указано выше, все стадии разработки, клинические исследования и утверждение орфанных препаратов являются сложным процессом. В первую очередь следует отметить, что разработчики и исследователи имеют очень малый опыт в разработке и изучении препаратов, предназначенных для лечения редких заболеваний. Однако основной проблемой является малое количество больных, которые при этом могут проживать в

Таблица 7. Количество больных при проведении клинических исследований некоторых орфанных препаратов [37, 38]

Препарат	Показание для применения орфанного препарата	Количество больных в клинических исследованиях
Dalfampridine	Улучшение походки при рассеянном склерозе	540
Collagenase	Контрактура Дюпюитрена	378
Velaglucerase	Болезнь Гоше	25
Alglucosidase alfa	Болезнь Помпе с поздним началом	90
Carglumic acid	NAGS deficiency	23
Glycopyrrolate	Гиперсаливация при нервных расстройствах у детей	38
Pegloticase	Хроническая подагра – форма подагры взрослых, которая резистентна к традиционной терапии	216

разных регионах. Еще более остро стоит вопрос о наборе пациентов для проведения клинических исследований, если вносится изменение в производственный процесс получения орфанного препарата и для доказательства сопоставимости препаратов требуется проведение клинических исследований. Проблемы, возникающие в данном случае, связаны с тем, что для проведения клинических исследований могут потребоваться больные, которые ранее не получали лечение.

При проведении клинических исследований одной из основных проблем является вопрос об этичности использования плацебо в качестве контрольного препарата. Кроме того, отсутствие опыта не всегда позволяет обосновать выбор критериев для оценки эффективности (выбор биомаркеров или суррогатных точек). В частности, в работе Mitsumoto J. с соавт. проанализировано 33 клинических исследования 19 орфанных препаратов. В 33% случаев клинические исследования были проведены без препарата сравнения или плацебо, в 27% случаев исследования не носили характер двойных и слепых и в 12% случаев исследования были нерандомизированными [36].

Учитывая подобные случаи, R. Jorpi с соавт. ставят под сомнение качество многих проведенных клинических исследований орфанных препаратов, так как подобные исследования часто носят пилотный характер, численность испытуемых была менее 100 человек, а критерии эффективности и препараты сравнения были слабо обоснованы (табл. 7) [37, 38].

В работе de Vruet R.L.A. отмечено, что уже сама процедура клинических исследований и регистрации орфанных препаратов на основе данных исследований несет в себе высокий риск развития осложнений. Так как согласно нормативным требованиям, орфанные препараты проходят ускоренный курс регистрации, клинические исследования проводят на небольшой группе больных, что является фактором, который снижает контроль за безопасностью препаратов. Данные отклонения от обычной схемы исследования обосновываются потенциальным терапевтическим эффектом от быстрого внедрения в практику здравоохранения орфанного препарата. Однако изучение безопасности на небольшой выборке пациентов при условии внедрения препарата в короткие сроки является потенциальным риском безопасности его дальнейшего клинического применения [4].

Некоторые авторы считают, что условия эксклюзивности орфанного препарата приводят к монополии и снижению контроля за безопасностью применения орфанных препаратов. Известен только один случай, когда орфанный препарат (Thelin, производства фирмы Pfizer для лечения легочной гипертензии) был отозван в связи с высоким риском развития тяжелых осложнений (развитие двух смертельных случаев при применении препарата) [39].

Кроме того, Roos J.C. с соавт. считают, что эксклюзивные права на маркетинг орфанного препарата не только создают монопольные условия для производителя, но и позволяют ему необоснованно повышать цену орфанного препарата. В работе Kim S. представлены примеры, когда в ЕС и США цены на лекарственные препараты, которые были зарегистрированы как препараты для лечения обычного заболевания, после их регистрации в качестве орфанного препарата, были существенно повышены [41].

Однако не все поддерживают данное утверждение о монопольном преимуществе производителей орфанных препаратов. В частности, Tambuzyer E. считает, что если на рынке существует только один орфанный препарат, то это вызвано тем, что конкуренты для компании, которая первой разработала этот препарат, еще не появились на рынке. Возможно также, что рынок слишком мал, чтобы появились конкуренты для первого производителя [42].

В литературе дискутируется вопрос о включении в группу орфанных препаратов лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики тропических инфекций или так называемых «забытых инфекций» (лейшманиоз, лихорадка Денге, шистоматоз), в том числе и вакцин (например, вакцина для профилактики врожденной краснухи). Несмотря на то, что эти заболевания редко встречаются в развитых странах, в странах третьего мира ими могут страдать миллионы людей, но правительство отсталых стран самостоятельно не сможет наладить выпуск препаратов для лечения и профилактики этих заболеваний, а жители развитых стран могут контактировать с носителями указанной инфекции.

Закключение

Представленные материалы свидетельствуют о том, что количество редких заболеваний постоянно увеличивается. Начиная с 1983 года, при государственной поддержке во многих странах были запущены программы изучения механизмов развития и течения редких заболеваний и начата разработка препаратов для диагностики, лечения и профилактики редких заболеваний. Учитывая, что встречаемость редких заболеваний низкая, а их общее количество очень большое, производство препаратов для их диагностики и лечения не всегда будет рентабельным. В связи с этим разработка и производство орфанных препаратов может осуществляться только при государственной (или иной) поддержке производителей. В каждой стране самостоятельно пытаются решить данную проблему с учетом экономических, социальных и других возможностей страны. Даже в странах ЕС, при наличии общих для ЕС требований, в каждой стране разработаны национальные программы выявления редких заболеваний, порядка утверждения орфанных препаратов и поддержки производителей.

Основные вопросы, по которым национальные медицинские агентства разных стран не пришли к единому мнению – критерии для признания редкого заболевания, встречаемость редкого заболевания, при которой препарат может быть признан в качестве орфанного, процедура регистрации орфанного препарата, финансовое стимулирование разработки и производства орфанных препаратов и др.

При этом активность, с которой национальные медицинские агентства занимаются решением данных проблем, внушает оптимизм, что различий между нормативными требованиями разных стран, на основании которых проводится утверждение орфанных препаратов, будет все меньше и меньше.

Литература:

- Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr*. 2002; 140: 321–7.
- Maron BJ, Estes NAM. *Commotio cordis*. *New Engl. J Med*. 2010; 62(10): 917–27.
- Orphanet. Undated a. About Orphanet: Mission. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=EN (accessed 4 August 2010).
- de Vruhe RLA. Why R&D into Rare Diseases Matter. In *Rare Diseases in the Age of Health 2.0, Communications in Medical and Care Compunetics 4*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- Kataria MK, Garg M, Anand V, Bilandi A, Kukkar V, Bhandari A. An insight on regulations governing orphan diseases and drugs. *RJPBCS* 2011; 2(3): 373–85.
- Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2(21): 1750–72.
- Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Human Genetics* 2009; 17: 3–13.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders. 2004.
- Dietz HC. New therapeutic approaches for Mendelian disorders. *New Engl J Med*. 2010; 1: 852–63.
- Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2010; 95(4): 1846–50.
- Smits P, Bolton AD, Funari V, Hong M, Boyden ED, Lu L, et al. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210. *New Engl J Med*. 2010; 362(3): 206–16.
- Celgene. Thalomid®: System for Thalomid education and prescribing safety. Available from: http://www.thalomid.com/steps_program.aspx (accessed Aug, 9, 2010).
- The Orphan Drug Act. United States Public Law № 97-414. Available from: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentsToTheFDCA/OrphanDrugAct/default.htm>.
- Orphan Drug Regulations 21 CFR Part 316. *Federal Register* 2011; 76 № 202.
- Orphan Drug Regulations 21 CFR Part 316. *Federal Register* 2013; 78 № 113.
- Orphan Drug Part 316 e-CFR Data is current as of May 5, 2014 <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>.
- Developing Products for Rare Diseases & Conditions. Available from: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>.
- Wasserstein JN, Karst KR. Orphan Drug Designation Not Sacrosanct—FDA Revokes Orphan Designation for TheraCLeC for EPI, but Other Exclusivity Issues Remain 2007. Available from: http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2007/07/fda-revokes-alt.html.
- Field MJ, Boat TF, eds. *Rare Diseases and Orphan Products. Accelerating Research and Development*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. Available from: <http://thcc.or.th/ICD-10TM/ge70.htm>.
- Incentives and Regulatory Considerations in Orphan Drug/Medical Device Development - Situation in Japan. MHLW/PMDA, Japan. Speaker: Hiroshi Takeda. Reviewer, Office of New Drug III, PMDA.
- PMDA Orphan Working Group. Available from: http://www.pmda.go.jp/english/service/projects_am_e.html.
- Regulation (EC) № 141/2000 of the European parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official J Eur Union* 2000; 18(1): 1–5.
- 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 J Eur Union* 2000; 103(5): 1–4.
- Communication from the Commission on Regulation (EC) № 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medicinal products. *Official J Eur Union* 2003; 178(2): 1–7.
- Regulation (EC) № 726/2004 of the European parliament and of the council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Official J Eur Union* 2004; 136(1): 1–33.
- Commission Regulation (EC) № 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council. *Official J Eur Union* 2006; 92(6): 1–4.
- Regulation (EC) № 1901/2006 of the European parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EEC) № 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004. *Official J Eur Union* 2004; 136(1): 1–33.
- Commission Regulation (EC) № 2049/2005 of 15 December 2005 laying down, pursuant to Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council, rules regarding the payment of fees to, and the receipt of administrative assistance from, the European Medicines Agency by micro, small and medium-sized enterprises. *Official J Eur Union* 2005; 329(4): 1–4.
- Communication from the Commission Guideline on aspects of the application of Article 8 (1) and (3) of Regulation (EC) № 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity. C (2008) 4077 final. Brussels; 2008.
- Review of orphan designation at the time of granting/varying a marketing authorization (SOP/H/3190).
- Orphan medicinal product designation (SOP/H/3049).
- Checking-in and electronic filing of documentation for orphan medicinal product designation (SOP/H/3047).
- Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation (EMA/COMP/15893/2009 Final).
- Procedure for orphan medicinal product designation. Guidance for sponsors (EMA/710915/2009 Rev. 11. 20 February 2014).
- Orphan medicines in numbers (EMA/279601/2010).
- Mitsumoto J, Dorsey E R, Beck C A, Kieburz K, Griggs R C. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurology* 2009; 66(2): 184–90.
- Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(3): 355–60.
- Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(5): 494–502.
- Brabers AEM, Moors EHM, van Weely S, de Vruhe RLA. Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe? *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 59–70.
- Roos JC, Hyry H, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ* 2010; 16: 341.
- Kim S. The Orphan Drug Act: How the FDA Unlawfully Usurped Market Exclusivity. *Nw J Tech & Intell Prop* 2013; 11 (6 Article 3): 541–59.
- Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(12): 921–9.

References

- Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr*. 2002; 140: 321–7.
- Maron BJ, Estes NAM. *Commotio cordis*. *New Engl. J Med*. 2010; 62(10): 917–27.
- Orphanet. Undated a. About Orphanet: Mission. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=EN (accessed 4 August 2010).
- de Vruhe RLA. Why R&D into Rare Diseases Matter. In *Rare Diseases in the Age of Health 2.0, Communications in Medical and Care Compunetics 4*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- Kataria MK, Garg M, Anand V, Bilandi A, Kukkar V, Bhandari A. An insight on regulations governing orphan diseases and drugs. *RJPBCS* 2011; 2(3): 373–85.
- Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2(21): 1750–72.
- Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Human Genetics* 2009; 17: 3–13.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders. 2004.
- Dietz HC. New therapeutic approaches for Mendelian disorders. *New Engl J Med*. 2010; 1: 852–63.
- Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2010; 95(4): 1846–50.
- Smits P, Bolton AD, Funari V, Hong M, Boyden ED, Lu L, et al. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210. *New Engl J Med*. 2010; 362(3): 206–16.
- Celgene. Thalomid®: System for Thalomid education and prescribing safety. Available from: http://www.thalomid.com/steps_program.aspx (accessed Aug, 9, 2010).
- The Orphan Drug Act. United States Public Law № 97-414. Available from: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentsToTheFDCA/OrphanDrugAct/default.htm>.
- Orphan Drug Regulations 21 CFR Part 316. *Federal Register* 2011; 76 № 202.
- Orphan Drug Regulations 21 CFR Part 316. *Federal Register* 2013; 78 № 113.
- Orphan Drug Part 316 e-CFR Data is current as of May 5, 2014 <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>.
- Developing Products for Rare Diseases & Conditions. Available from: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>.
- Wasserstein JN, Karst KR. Orphan Drug Designation Not Sacrosanct—FDA Revokes Orphan Designation for TheraCLeC for EPI, but Other Exclusivity Issues Remain 2007. Available from: http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2007/07/fda-revokes-alt.html.
- Field MJ, Boat TF, eds. *Rare Diseases and Orphan Products. Accelerating Research and Development*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. Available from: <http://thcc.or.th/ICD-10TM/ge70.htm>.
- Incentives and Regulatory Considerations in Orphan Drug/Medical Device Development - Situation in Japan. MHLW/PMDA, Japan. Speaker: Hiroshi Takeda. Reviewer, Office of New Drug III, PMDA.
- PMDA Orphan Working Group. Available from: http://www.pmda.go.jp/english/service/projects_am_e.html.
- Regulation (EC) № 141/2000 of the European parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official J Eur Union* 2000; 18(1): 1–5.
- 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 J Eur Union* 2000; 103(5): 1–4.

24. Communication from the Commission on Regulation (EC) № 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medicinal products. Official J Eur Union 2003; 178(2): 1–7.
25. Regulation (EC) № 726/2004 of the European parliament and of the council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official J Eur Union 2004; 136(1): 1–33.
26. Commission Regulation (EC) № 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Official J Eur Union 2006; 92(6): 1–4.
27. Regulation (EC) № 1901/2006 of the European parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EEC) № 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004. Official J Eur Union 2004; 136(1): 1–33.
28. Commission Regulation (EC) № 2049/2005 of 15 December 2005 laying down, pursuant to Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council, rules regarding the payment of fees to, and the receipt of administrative assistance from, the European Medicines Agency by micro, small and medium-sized enterprises. Official J Eur Union 2005; 329(4): 1–4.
29. Communication from the Commission Guideline on aspects of the application of Article 8 (1) and (3) of Regulation (EC) № 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity. C (2008) 4077 final. Brussels; 2008.
30. Review of orphan designation at the time of granting/varying a marketing authorization (SOP/H/3190).
31. Orphan medicinal product designation (SOP/H/3049).
32. Checking-in and electronic filing of documentation for orphan medicinal product designation (SOP/H/3047).
33. Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation (EMA/COMP/15893/2009 Final).
34. Procedure for orphan medicinal product designation. Guidance for sponsors (EMA/710915/2009 Rev. 11. 20 February 2014).
35. Orphan medicines in numbers (EMA/279601/2010).
36. Mitumoto J, Dorsey ER, Beck CA, Kieburz K, Griggs RC. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurology* 2009; 66(2): 184–90.
37. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61(3): 355–60.
38. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67(5): 494–502.
39. Brabers AEM, Moors EHM, van Weely S, de Vreeh RLA. Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe? *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 59–70.
40. Roos JC, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ* 2010; 16: 341.
41. Kim S. The Orphan Drug Act: How the FDA Unlawfully Usurped Market Exclusivity. *Nw J Tech & Intell Prop* 2013; 11 (6 Article 3): 541–59.
42. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(12): 921–9.

Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre on Expert Evaluation of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Soldatov AA. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences.

Avdeeva ZhI. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Alpatova NA. Chief expert of Laboratory of immunology of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Medunitsyn NV. Department Director. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of RAS.

Lysikova SL. 1st category expert of Laboratory of immunology of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Солдатов Александр Алексеевич. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук.

Авдеева Жанна Ильдаровна. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Алпатова Наталья Александровна. Главный эксперт лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Медуницын Николай Васильевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.

Лысикова Светлана Леонидовна. Эксперт 1 категории лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Солдатов Александр Алексеевич; Soldatov@expmed.ru

Поступила 23.12.2014 г.
Принята 18.08.2015 г.