

Получена: 26 декабря 2023 / Принята: 21 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.003

УДК 616.24:615.47:366.624

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В ОТНОШЕНИИ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В США, ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

**Динара Е. Калиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Асия К. Тургамбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Закира А. Керимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Жандулла Б. Накипов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Сания Б. Саусакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общественного здоровья и менеджмента, г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность:** Лекарственная политика в отношении орфанных заболеваний является областью особого внимания, учитывая медицинские потребности, связанные с редкими болезнями, и относительно большое влияние, которое эти заболевания и их лечение потенциально могут оказать на бюджеты здравоохранения.

**Цель:** Основная цель этого исследования заключалась в сравнении лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в Соединённых Штатах Америки (США), Европейском Союзе (ЕС) и Республике Казахстан (РК) и оценке ее влияния на утвержденные национальные перечни лекарственных препаратов (ЛП) для лечения редких болезней.

**Материалы и методы:** Списки всех ЛП, получивших статус «орфанный» и разрешенных на фармацевтических рынках США, ЕС и РК, были получены с использованием национальных реестров лекарственных средств (ЛС), доступных в базах данных регулирующих органов. Исследование проводилось с декабря 2023 по январь 2024 года. Поиск и сравнительный анализ проводились по коду Анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ коду) и Международному непатентованному наименованию (МНН). Статистический анализ включал описательную статистику. Обработка данных проводилась в программном обеспечении Microsoft Excel 2022 MSO (версия 2312 Сборка 16.0.17126.20132).

**Результаты:** Исследование показало, что США и ЕС ввели лекарственную политику, поощряющую разработку орфанных ЛП, тогда как РК еще не разработала четкую политику, что является фактором, способствующим меньшему количеству утвержденных ЛП для лечения редких болезней в стране. В отечественный перечень орфанных препаратов входит 14.8% общего числа одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами («англ. Food and Drug Administration (FDA)») ЛП со статусом «орфанный» и 11.6% от общего числа ЛП со статусом «орфанный» утвержденных Европейским медицинским агентством («англ. «European Medicines Agency (EMA)»).

**Выводы:** Результаты этого исследования подчеркивают значительный разрыв в доступности ЛП для лечения орфанных препаратов в РК по сравнению с США и ЕС, что указывает на необходимость совершенствования лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний. Необходимо принять адекватные меры для внедрения специальных государственных стимулирующих мер по разработке орфанных ЛП отечественными производителями. По результатам исследования представляется целесообразным обеспечить вывод на фармацевтический рынок ЛП для лечения орфанных заболеваний входящих в национальный список, а также рассмотреть возможность расширения утвержденного перечня на основании ЛП, входящих в реестры ЛС США и Европы.

**Ключевые слова:** редкие заболевания, орфанные препараты, определение орфанного препарата, лекарственная политика, Республика Казахстан

### **Abstract**

## **A COMPARATIVE STUDY OF DRUG POLICY REGARDING ORPHAN DISEASES IN THE USA, THE EUROPEAN UNION, AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Dinara Y. Kaliyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Asiya K. Turgambayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Zakira A. Kerimbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Zhandulla Nakipov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Saniya Saussakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of public health and management, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Background:** Drug policy for orphan diseases is an area of particular focus, given the medical needs associated with rare diseases and the relatively large impact that these diseases and their treatment have the potential to have on health budgets.

**Aim of the study:** The main objective of this study was to compare drug policies for orphan diseases in the United States of America (USA), the European Union (EU) and the Republic of Kazakhstan and to assess their impact on the approved national lists of medicines for rare diseases.

**Materials and methods:** Lists of all drugs that have been granted orphan drug status and are authorised in the US, EU and the Republic of Kazakhstan pharmaceutical markets were obtained using national drug registries available in regulatory databases. The study was conducted from December 2023 to January 2024. Search and comparative analyses were performed by ATX code and INN. Statistical analysis included descriptive statistics. Data processing was performed in Microsoft Excel 2022 MSO software (version 2312 Build 16.0.17126.20132).

**Results:** The study found that the US and EU have introduced drug policies that encourage the development of orphan drugs, while the Republic of Kazakhstan has yet to develop a clear policy, which is a contributing factor to the lower number of approved drugs for rare diseases in the country. The domestic list of orphan drugs includes 14.8% of the total number of (Food and Drug Administration) FDA-approved orphan drugs and 11.6% of the total number of European Medical Agency (EMA) - approved orphan drugs.

**Conclusions:** The results of this study show a significant gap in the availability of medicines for orphan diseases in the Republic of Kazakhstan compared to the USA and the EU, which indicates the need to improve drug policy for orphan diseases. Adequate measures should be taken to introduce special state incentives for the development of orphan drugs by domestic manufacturers. Based on the results of the study, it would be advisable to ensure that the drugs for the treatment of orphan diseases included in the national list are brought to the pharmaceutical market, and to consider the possibility of expanding the approved list based on drugs included in the drug registers of the USA and Europe.

**Key words:** rare diseases, orphan drugs, definition of an orphan drug, drug policy, Republic of Kazakhstan.

Түйіндеме

## АҚШ, ЕУРОПАЛЫҚ ОДАҚ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ОРФАНДЫҚ АУРУЛАРҒА ҚАТЫСТЫ ДӘРІЛІК САЯСАТТЫ САЛЫСТЫРМАЛЫ ЗЕРТТЕУ

**Динара Е. Калиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Асия К. Тургамбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Закира А. Керимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Жандулла Б. Накипов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Сания Б. Саусакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Қоғамдық денсаулық сақтау және менеджмент кафедрасы, Астана, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Сирек кездесетін аурулармен байланысты медициналық қажеттіліктерді және осы аурулардың және оларды емдеудің Денсаулық сақтау бюджеттеріне әсерін ескере отырып, орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясат ерекше назар аудару керек сала болып табылады.

**Мақсаты:** Бұл зерттеудің негізгі мақсаты Америка Құрама штаттарында (АҚШ), Еуропалық Одақта (ЕО) және Қазақстан Республикасында (ҚР) орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясатты салыстыру және оның сирек кездесетін ауруларды емдеу үшін бекітілген дәрілік препараттардың бекітілген Ұлттық тізімдеріне әсерін бағалау болды.

**Материалдар мен әдістер:** "Орфандық" мәртебесін алған және АҚШ, ЕО және ҚР фармацевтикалық нарықтарында рұқсат етілген барлық дәрілік препараттардың тізімдері реттеуші органдардың дерекқорларында қолжетімді дәрілік заттардың (ДЗ) ұлттық тізімдерін пайдалана отырып алынды. Зерттеу 2023 жылдың желтоқсанынан 2024 жылдың қаңтарына дейін жүргізілді. Іздеу және салыстырмалы талдау анатомиялық терапевтік химиялық жіктеу коды және халықаралық жалпы атауы бойынша жүргізілді. Статистикалық талдау сипаттамалық статистиканы қамтыды. Деректерді өңдеу Microsoft Excel 2022 mso бағдарламалық жасақтамасында жүргізілді (2312 нұсқасы 16.0.17126.20132 құрастыру).

**Нәтижелер:** Зерттеу көрсеткендей, АҚШ пен ЕО дәрі-дәрмек саясатын енгізді, бұл орфандық препараттардың дамуын ынталандырады, ал ҚР әлі нақты саясат жасамаған, бұл елде сирек кездесетін ауруларды емдеуге арналған мақұлданған дәрілердің аз болуына ықпал етеді. Орфандық препараттардың отандық тізіміне "орфандық" "мәртебесі бар өнімдер мен дәрі-дәрмектерді бақылау басқармасы(FDA) мақұлданған препараттардың жалпы санының 14.8% және Еуропалық медициналық агенттік (EMA) бекіткен" орфандық" мәртебесі бар дәрілердің жалпы санының 11.6% кіреді.

**Қорытынды:** Бұл зерттеудің нәтижелері АҚШ пен ЕО-мен салыстырғанда ҚР-да орфандық препараттарды емдеуге арналған препараттардың қолжетімділігіндегі айтарлықтай алшақтықты көрсетеді, бұл орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясатты жетілдіру қажеттігін көрсетеді. Отандық өндірушілердің орфандық дәрі-дәрмектерін әзірлеу

бойынша арнайы мемлекеттік ынталандыру шараларын енгізу үшін барабар шаралар қабылдау қажет. Зерттеу нәтижелері бойынша ұлттық тізімге кіретін орфандық ауруларды емдеу үшін препараттардың фармацевтикалық нарыққа шығуын қамтамасыз ету, сондай-ақ АҚШ пен Еуропаның ДЗ тізіліміне кіретін дәрілік препараттар негізінде бекітілген Тізбені кеңейту мүмкіндігін қарастыру орынды болып көрінеді.

**Түйінді сөздер:** сирек кездесетін аурулар, орфандық препараттар, орфандық препаратты айқындау, дәрілік саясат, Қазақстан Республикасы.

#### Библиографическая ссылка:

Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Накипов Ж.Б., Саусакова С.Б. Сравнительное исследование лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, Европейском Союзе и Республике Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 22-30. doi 10.34689/SH.2024.26.1.003

Kaliyeva D.Y., Turgambayeva A.K., Kerimbayeva Z.A., Nakipov Zh., Saussakova S. A comparative study of drug policy regarding orphan diseases in the USA, the European Union, and the Republic of Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 22-30. doi 10.34689/SH.2024.26.1.003

Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Накипов Ж.Б., Саусакова С.Б. АҚШ, Еуропалық Одақ және Қазақстан Республикасындағы орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясатты салыстырмалы зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1(Т.26). Б. 22-30. doi 10.34689/SH.2024.26.1.003

#### Актуальность

Впервые термин «орфанные заболевания» («англ. orphan – сирота») был введен в 1983 году в США [18]. Согласно отчету Всемирного экономического форума, опубликованному в 2020 году, от 350 до 475 миллионов человек во всем мире страдают редкими заболеваниями [26], большинство из которых — дети (приблизительно 50%) [10]. Это имеет серьезные последствия как с точки зрения потерянных жизней, так и с точки зрения социального и экономического бремени для семей и лиц, осуществляющих уход. По оценкам, 30% детей с орфанными заболеваниями не доживают до 5 лет [10]. Уход за пациентами с орфанными заболеваниями требует много времени, эмоционального напряжения, физических и экономических затрат. Согласно метаанализу исследований, опубликованных в период с 2010 по 2017 год (в основном в странах Северной Америки или Европы), лекарственные препараты для лечения орфанных заболеваний составляют большую часть прямых затрат на здравоохранение, при этом затраты сильно различаются между лекарственными препаратами и странами [23]. Например, в Перу Министерство здравоохранения потратило 33 миллиона долларов США на лечение более 42 000 человек, с редкими болезнями в 2019 году [17]. В Европе расходы на орфанные препараты достигли примерно 10,5 миллиардов евро в 2017 году, тогда как общая стоимость лекарств в том году составила около 147 миллиардов евро, что составляет 7,2% от общих расходов на фармацевтические препараты.

Лекарственная политика в отношении орфанных заболеваний является областью особого внимания, учитывая медицинские потребности, связанные с редкими болезнями, и относительно большое влияние, которое эти заболевания и их лечение потенциально могут оказать на бюджеты здравоохранения [9;12].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 году в 46% странах мира внедрена лекарственная политика в отношении ЛП для лечения орфанных заболеваний [12]. США и Европа считаются лидерами в этой области с четко

установленной политикой, процедурами разработки и утверждения ЛП со статусом «орфанный» [11].

Основная цель этого исследования заключалась в сравнении лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, Европейском Союзе и Республике Казахстан и оценке ее влияния на утвержденные национальные перечни ЛП для лечения редких болезней.

**Материалы и методы:** Списки всех ЛП, получивших статус «орфанный» разрешенных на фармацевтических рынках США, ЕС и РК, были получены с использованием национальных реестров лекарственных средств (ЛС) [4;6;14;24], доступных в базах данных регулирующих органов. Исследование проводилось с декабря 2023 по январь 2024 года. Поиск и сравнительный анализ проводились по АТХ коду и МНН. Статистический анализ включал описательную статистику. Обработка данных проводилась в программном обеспечении Microsoft Excel 2022 MSO (версия 2312 Сборка 16.0.17126.20132).

**Критерии включения и исключения:** Включены лекарственные препараты, которые имеют статус «орфанный». Лекарственные средства, разрешенные по орфанным показаниям с аннулированным статусом, были исключены.

#### Результаты

Определение редких заболеваний и их распространенность на уровне населения различаются в зависимости от страны. По данным систематического обзора, существует около 296 определений от 1109 организаций, большинство из которых явно или неявно выведены из пороговых значений распространенности [22].

В США согласно действующего законодательства орфанные заболевания— это «болезни или состояния, затрагивающие менее 200 000 людей в США» [18]. Примерно 27–36 миллионов американцев страдают редкими болезнями [11].

Признание статуса «орфанный» возможно для инновационных, ранее незарегистрированных, лекарственных препаратов, а также для зарегистрированных препаратов, для которых были определены новые показания к применению.

Переупрофилирование ЛП (регистрация ЛС по новым показаниям к применению) является привлекательным для редких заболеваний, особенно для некоммерческих потребителей, таких как группы пациентов, из-за возможности быстрого доступа пациентов к новым методам лечения и экономии расходов на доклиническую и клиническую разработку ЛП [19].

В США для орфанных ЛП предоставляется ускоренная процедура регистрации, длительность которой не превышает 60 дней, следует отметить, что сокращение сроков регистрации является важным преимуществом, поскольку стандартная процедура длится 10 месяцев [19].

Доступ к орфанным ЛС, находящимся на стадии клинических испытаний, возможен до окончания процедуры регистрации ЛП для инновационных

препаратов при отсутствии альтернативных методов лечения.

Получение статуса «орфанный» препарат может позволить производителю получить ряд преференций (Таблица 1), которые включают: 50% налоговые льготы на исследования и разработку ЛП, отмену сбора на регистрацию препарата, получение исследовательского гранта на проведение клинических испытаний, а также маркетинговую эксклюзивность (патентную защиту) на срок до 7 лет после одобрения регуляторных органов [13]. Таким образом, в течение 7 лет после выхода на фармацевтический рынок ЛП со статусом «орфанный», разработчик реализует свой препарат на рынке без прямой конкуренции со стороны производителей воспроизведенных лекарственных препаратов или биоаналогов.

Таблица 1.

**Краткое изложение лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, ЕС и РК.**

(Table 1. Summary of drug policies regarding orphan diseases in the USA, EU and RK).

Регионы	США	ЕС	РК
Порог распространённости орфанных заболеваний	менее чем у 200 тыс. человек	1 на 2000 человек	50 на 100000 человек (1 на 2000 человек)
Определение орфанных заболеваний	Болезни или состояния, затрагивающие менее 200 000 людей в США.	Орфанное заболевание – это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных усилий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных.	К орфанным (редким) заболеваниям относятся редкие тяжелые болезни, угрожающие жизни человека или приводящие к инвалидности, частота которых не превышает официально определенного уровня.
Общая распространённость орфанных заболеваний	25–30 миллионов человек	27–36 миллионов человек	40 000 человек
Стимулы для производителей орфанных ЛП	Налоговый кредит на исследование и разработку. Помощь в подготовке протокола клинического исследования. Исследовательские гранты. Ускоренная процедура регистрации.	Централизованная процедура регистрации. Помощь в подготовке протокола клинического исследования. Снижение регуляторных сборов. Исследовательские гранты. Ускоренная процедура регистрации.	Ускоренная процедура регистрации. Ускоренная экспертиза материалов клинических исследований.
Год реализации политики	1983	1997	2009
Эксклюзивность на фармацевтическом рынке	7	10	Нет

Когда лекарственный препарат получает статус «орфанный», Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (англ. «Food and Drug Administration (FDA)») публикует эту информацию в реестре ЛП для лечения орфанных заболеваний [24].

В США, государственный контроль над ценами отсутствует. Производители ЛП самостоятельно определяют цены, исходя из спроса на рынке, при этом обеспечивая себе необходимую прибыль. С одной стороны, сильная конкуренция между фармацевтическими компаниями на рынке позволяет

удерживать цены ниже установленного государством предела, с другой стороны производители могут ставить любую цену на инновационный ЛП, который еще находится под патентной защитой, зная, что альтернатив нет [25].

**Евросоюз**

В ЕС пороговой распространённостью редких болезней считают 1 случай на 2 тыс. населения, орфанными заболеваниями страдает примерно 25–30 миллионов европейцев [11]. Определение редких заболеваний регламентировано в праве ЕС как:

«Орфанное заболевание – это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных усилий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных» [21].

В Евросоюзе подача заявки для получения статуса «орфанный» является бесплатной и возможна при отсутствии зарегистрированных препаратов для лечения по предлагаемым показаниям или при условии, что заявленный к регистрации ЛП превосходит по эффективности уже зарегистрированный препарат [21].

Разработчикам ЛП для лечения орфанных заболеваний предоставляются научные консультации от регуляторного органа при подготовке протокола исследований, предусмотрено предоставление исследовательских грантов на клиническую разработку ЛП или снижение взносов на проведение исследований под руководством ЕМА [11].

Признание лекарственного препарата орфанным предоставляет фармацевтическим компаниям статус эксклюзивного производителя сроком на 10 лет. [11].

В ЕС препараты для лечения орфанных заболеваний регистрируются по централизованной процедуре, ее продолжительность сокращается с 210 дней до 90 дней.

Поданные на регистрацию ЛП, могут получить разрешение на продажу в форме условной регистрации (сроком на 1 год), при отсутствии альтернативных методов лечения по заявленным показаниям к применению. Поскольку клинические испытания еще не завершены, заявителю следует продемонстрировать, что польза от применения лекарственного средства превышает риск. После завершения клинической разработки лекарственного средства статус регистрации ЛП перестает быть условным [21]. Все утвержденные ЛП со статусом «орфанный» публикуются в Едином реестре лекарственных средств [14].

Цены на лекарственные препараты регулируются в Европе различными способами в зависимости от страны. Однако цены на лекарства, которые полностью или частично возмещаются из государственного бюджета или обязательного медицинского страхования, а также на лекарства, отпускаемые по рецепту врача, являются предметом регулирования со стороны государства [25].

#### **Евразийский экономический союз (ЕАЭС)**

Для вывода препаратов на фармацевтический рынок регистрация ЛП возможна по национальной процедуре и в рамках ЕАЭС. В Республике Казахстан регистрация лекарственных препаратов возможна по национальной процедуре и по правилам ЕАЭС. Следовательно, целесообразно рассмотреть процедуры регистрации ЛП для лечения орфанных заболеваний в рамках ЕАЭС.

Лекарственный препарат, может иметь статус «орфанный» в одном государстве-члене ЕАЭС и не быть признан таковым в остальных. В праве ЕАЭС дано следующее определение — 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 [5].

В ЕАЭС регистрация ЛП для лечения орфанных заболеваний осуществляется по одной из перечисленных процедур:

- регистрация в исключительных случаях (требуется обоснование);

- ускоренная процедура регистрации (на основании обращения уполномоченного органа);

- условная регистрация (при выполнении определенных условий);

- регистрация с установлением дополнительных требований (устанавливаются дополнительные требования).

При регистрации ЛП для лечения орфанных заболеваний в ЕАЭС лабораторные испытания образцов ЛС не проводятся, что способствует ускорению вывода на рынок таких лекарственных препаратов [5].

В праве ЕАЭС нет норм о маркетинговой эксклюзивности, соответственно, заявленный ЛП может регистрироваться по тому же орфанному показанию к применению, что и уже зарегистрированный препарат. Все зарегистрированные препараты публикуются в Едином реестре ЛС ЕАЭС, однако статус «орфанный» не присваивается [5].

#### **Республика Казахстан**

В Республике Казахстан регистрация лекарственных препаратов возможна по национальной процедуре и по правилам ЕАЭС. В стране существует ряд документов, определяющих важность вопросов, связанных с обеспечением лекарственными средствами пациентов с редкими заболеваниями. Основным документом является Кодекс «О здоровье народа и системе здравоохранения», согласно которому к орфанным (редким) заболеваниям относятся редкие тяжелые болезни, угрожающие жизни человека или приводящие к инвалидности, частота которых не превышает официально определенного уровня [1]. В Республике Казахстан утверждены Правила формирования перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения. Данный перечень утверждается уполномоченным органом и пересматривается с периодичностью 1 раз в 3 года, а также при выявлении новых случаев орфанных заболеваний [3]. Хотя Министерство здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) оценивает распространенность орфанных заболеваний как 50 случаев на 100 000 населения [3], отечественные авторы утверждают, что официальной статистики по редким заболеваниям в РК нет [8].

На диспансерном учете состоит 46362 пациентов с орфанными заболеваниями. Из которых 71% (32 936) взрослые пациенты (старше 18 лет), и 29% (13426) дети [7]. По данным исследований небольшое количество пациентов с редкими болезнями, зарегистрированных в стране, является результатом как недостаточной осведомленности об орфанных заболеваниях среди медицинских работников, так и отсутствием соответствующих систем кодирования (орфакоды), которые могут облегчить классификацию и кодирование редких болезней [8].

Лечение орфанных заболеваний в Республике Казахстан осуществляется в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) и обязательного социального медицинского страхования (ОСМС). Это значит, что пациенты с редкими болезнями, препараты, входящие в национальный перечень, получают бесплатно [1,3].

По оценкам, основными проблемами лекарственного обеспечения являются: отсутствие регистрации ЛП для лечения орфанных заболеваний в стране; отсутствие установленной предельной цены на закупку ЛП, перебои в поставках от ТОО «СК-Фармация» (единственный дистрибьютор, обеспечивает лекарственными средствами организации здравоохранения и население страны в рамках ГОМП и ОСМС); недостаточная работа органов здравоохранения по обеспечению препаратами для редких заболеваний из местного бюджета [8].

Для ЛП, предназначенных для лечения орфанных заболеваний предусмотрена ускоренная экспертиза регистрационного досье ЛС, сроки экспертизы не превышают 70 дней вместо стандартных 210 дней. При регистрации лекарственных препаратов, предназначенных для лечения орфанных заболеваний, разработчик предоставляет программу исследований. В последующем на основании результатов реализации данной программы осуществляется ежегодная переоценка соотношения "польза-риск" ЛП. Лабораторные испытания ЛП, заявленных как «орфанный» не проводятся. Также для орфанных препаратов предусмотрена ускоренная экспертиза результатов клинических испытаний [2].

В законодательстве РК нет норм о маркетинговой эксклюзивности ЛП [1;2]. Все зарегистрированные препараты, публикуются в Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан (Государственный реестр ЛС и МИ РК) статус «орфанный» в реестре не присваивается [6].

В РК цены на препараты для лечения орфанных заболеваний являются предметом государственного регулирования, формируется и утверждается

государственный предел цен и наценок, а также осуществляется мониторинг и анализа цен на ЛП [1].

**Анализ национального перечня ЛП для лечения орфанных заболеваний**

В национальный перечень орфанных заболеваний РК входит 152 лекарственных препарата для их лечения [4], из которых 59 наименований не зарегистрированы в Республике Казахстан [6] (Таблица 2). Допускается ввоз и применение ЛС для лечения редких заболеваний на территории РК без прохождения регистрации на основании наличия разрешительного документа от МЗ РК, однако, следует отметить, что отсутствие регистрации ЛП может быть причиной существенных проблем. Во-первых, установление предельных цен для закупа ЛП осуществляется на зарегистрированные в стране препараты, отсутствие государственного регулирования цен может привести к высоким затратам здравоохранения на обеспечение населения незарегистрированными ЛС. Во-вторых, ввиду отсутствия государственной регистрации для этих ЛП не осуществляется фармаконадзор, таким образом в случае возникновения нежелательной лекарственной реакции (НЛР) при применении этих препаратов, НЛР не регистрируются и не оцениваются экспертной организацией.

Из 93 ЛС тип производства как биотехнологический определен для 35 наименований, остальные позиции имеют химическую природу. Из них оригинальный бренд представлен на фармацевтическом рынке для 63 позиций, из которых 37.6% наименований не имеют дженерика или биоаналога. Воспроизведенные лекарственные препараты или биосимиляры представлены для 55 позиций зарегистрированных ЛС, входящих в перечень, из которых для 30 наименований не представлен оригинальный бренд [6].

Таким образом, 38 ЛС являются инновационными или их дженерики или биоаналоги по каким-то причинам не выходят на фармацевтический рынок РК, этот вопрос требует дальнейшего изучения т.к. наличие воспроизведенных препаратов и биоаналогов на фармацевтическом рынке влияет на стоимость ЛП в сторону их снижения.

Таблица 2.

**Анализ национального перечня ЛП для лечения орфанных заболеваний.**

(Table 2. Analysis of the national list of drugs for the treatment of orphan diseases).

Количество наименований	Да (n%)	Нет (n%)
Регистрация в РК	93 (61.1%)	59 (38.8%)
Из 93 зарегистрированных ЛП		
Биотехнологический тип производства	35 (37.6%)	58 (62.3%)
Наличие зарегистрированного оригинального бренда	63 (67.7%) из которых 38 ЛП (60.3%) не имеют дженерика или биоаналога	30 (32.2%)
Наличие дженерика или биоаналога	55 (59.1%) из которых для 30 ЛП (54.5%) не представлен оригинальный бренд	38 (40.8)

**Сравнительный анализ перечней США, ЕС и РК (по МНН).**

В базе данных одобренных орфанных лекарственных препаратов США по результатам поиска

найдено 742 «уникальных значения» [24], в то время как в Реестре орфанных лекарственных средств ЕС найдено 395 «уникальных значений» [14] (Таблица 3).

Таблица 3.

**Сравнительный анализ перечней орфанных препаратов США, ЕС и РК.**

(Table 3. Comparative analysis of the lists of orphan drugs in the USA, EU and Kazakhstan).

Регионы	США	ЕС
Количество утвержденных наименований (на основании «Уникальных значений»)	742	395
Количество позиций (на основании национального перечня), входящих в реестры	110	46
Процент от общего числа ЛП, входящих в реестры ЛС	(14.8%)	(11.6%)

Следует отметить, что количество “уникальных значений” может не совпадать с количеством одобренных ЛП.

В отечественный перечень орфанных препаратов входит:

- 14.8 % (110 из 742 позиций) от общего числа ЛП, одобренных FDA (США) со статусом «орфанный»;
- 11.6% (46 из 395 позиций) от общего числа ЛП, утвержденных в ЕС со статусом «орфанный».

#### **Обсуждение результатов**

В этом исследовании было проведено международное сравнение лекарственной политики в отношении ЛП для лечения орфанных заболеваний и утвержденных перечней США, ЕС и РК, уделяя особое внимание влиянию этой политики на разработку и доступность этих препаратов (Таблица 1). Исследование показало, что и США, и ЕС реализуют политику, основанную на определении орфанных заболеваний, которая основана либо на пороговых значениях распространенности редких заболеваний, либо на финансовой жизнеспособности ЛП. Политика в этих регионах направлена на то, чтобы стимулировать фармацевтические компании разрабатывать новые ЛП для лечения орфанных заболеваний, предлагая финансовые и нефинансовые стимулы. Результаты этого исследования согласуются с предыдущими наблюдениями о том, что в США больше всего одобренных ЛП для лечения редких болезней по сравнению с другими странами [15]

Исследование показало, что США и ЕС ввели лекарственную политику, поощряющую разработку орфанных ЛП, тогда как РК еще не разработала четкую политику, что является фактором, способствующим меньшему количеству утвержденных ЛП для лечения редких болезней в стране.

Одним из существенных различий, наблюдаемых между регионами, является определение редких заболеваний. В США заболевание считается орфанным, если оно затрагивает менее 200 000 человек, тогда как в ЕС заболевание классифицируется как редкое, если распространенность его составляет 1 человек из 2000, пороговые значения распространенности орфанных заболеваний в РК является аналогичной с ЕС, однако эти данные не подтверждены официальной статистикой. Заболеваемость орфанными заболеваниями может быть ниже в РК, чем в США и ЕС, что может частично объяснить меньшее количество утвержденных ЛП для лечения орфанных заболеваний в стране. Однако установление прямой корреляции между распространенностью орфанных заболеваний и наличием ЛП является сложной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Поиск ЛП с орфанными показаниями к применению в Государственном реестре ЛС и МИ РК не предоставляется возможным, это поднимает вопрос о необходимости рассмотреть возможность создание реестра зарегистрированных ЛП, для лечения орфанных заболеваний.

В исследовании также рассмотрена эксклюзивность рынка для утвержденных к применению ЛП, для лечения орфанных заболеваний. В законодательстве РК не предусмотрена маркетинговая эксклюзивность. Маркетинговая эксклюзивность - один из ключевых стимулов для разработчиков ЛП. Это предполагает

необходимость более тщательного рассмотрения факторов, которые способствуют внедрению в стране эксклюзивности орфанных ЛП на фармацевтическом рынке и их влияния на доступ пациентов к этим препаратам. Однако следует поддерживать баланс между этими мерами и необходимостью доступа к жизненно важным препаратам. По оценкам нескольким дорогостоящим ЛП был предоставлен период эксклюзивности продолжительностью более 10 лет, что привело к задержке доступа к дженерикам и биосимилярам для пациентов с орфанными заболеваниями. Эта задержка может привести к увеличению затрат на препараты и ограничить доступ пациентов к жизненно важным методам лечения [20].

Еще одной проблемой является ценообразование на ЛП для лечения орфанных заболеваний. Препараты со статусом «орфанный» часто являются дорогостоящими из-за высоких затрат на исследования и разработку, а также небольшого числа пациентов. Это создает проблемы доступа как для пациентов, так и для систем здравоохранения. Лекарственная политика в отношении орфанных заболеваний сильно различаются в зависимости от страны, что может создать проблемы для фармацевтических компаний, стремящихся разрабатывать и продавать лекарства по всему миру. Возможным решением является стремление к большей международной гармонизации в вопросах регулирования цен ЛП, чтобы облегчить доступ к ЛП для лечения орфанных заболеваний [11].

Большой процент ЛП, входящих в национальный перечень, не имеют государственной регистрации, также анализ показал, что значительное количество ЛП для лечения орфанных заболеваний, разрешенных к применению США и Европе, не утверждены в Республике Казахстан. Различия в количестве зарегистрированных лекарств для лечения орфанных заболеваний можно объяснить несколькими факторами, в том числе различиями в определении редких заболеваний, конкретной лекарственной политикой и стимулами для разработки новых лекарств в каждой стране, а также различиями в процессе утверждения ЛП регулирующими органами.

#### **Выводы**

Результаты этого исследования подчеркивают значительный разрыв в доступности ЛП для лечения орфанных препаратов в РК по сравнению с США и ЕС, что указывает на необходимость совершенствования лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний. Необходимо принять адекватные меры для внедрения специальных государственных стимулирующих мер по разработке орфанных ЛП отечественными производителями. Предлагаемое решение заключается в том, что стимулы должны предлагаться только компаниям, которые проводят исследования по разработке лекарств для заболеваний, которым не уделяется должного внимания, или для которых нет доступных методов лечения. По результатам исследования представляется целесообразным обеспечить вывод на фармацевтический рынок ЛП для лечения орфанных заболеваний входящих в национальный список, а также рассмотреть возможность расширения утвержденного перечня на основании ЛП, входящих в перечни США и Европы.

**Ограничения:** у этого исследования есть несколько ограничений. Во-первых, результаты применимы только к орфанным заболеваниям. Мы ограничили наше исследование анализом ассортиментной доступности ЛП для лечения редких болезней, целесообразно провести более глубокий анализ в разрезе доступности этих препаратов в отношении их утверждения по орфанным показаниям к применению. Во-вторых, регистрация ЛП процесс динамичный, количество утвержденных и одобренных ЛП, входящих в реестры ЛС на момент публикации может измениться. И наконец, количество «уникальных значений» может не соответствовать количеству утвержденных и одобренных ЛП. Тем не менее, мы попытались полностью описать нашу методологию, чтобы повысить точную воспроизводимость.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов** не заявлено.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях.

При проведении данной работы финансирования сторонними организациями / медицинскими представительствами не заявлено.

#### Литература:

1. О здоровье народа и системе здравоохранения. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360> (дата обращения: 18.01.2024).
2. Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-10. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022144> (дата обращения 10.10.2024).
3. Об утверждении правил формирования перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 октября 2020 года № ҚР ДСМ-135/2020. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021454> (дата обращения: 18.01.2024).
4. Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных). Приложение 1 Приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 31.12.2021 № ҚР ДСМ-142. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479> (дата обращения: 18.01.2024).
5. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600333>. (дата обращения: 18.01.2024).
6. Государственный реестр ЛС и МИ. URL: [http://register.ndda.kz/category/search\\_prep](http://register.ndda.kz/category/search_prep) (дата обращения: 18.01.2024)
7. Совещание по проблемным вопросам лекарственного обеспечения детей с орфанными заболеваниями и эпилепсией в МЗ РК от 08 июня 2021

года. URL: <https://bala-ombudsman.kz/i-snova-ob-orfannyh-zabolevaniyah/> (дата обращения 24.01.2024).

8. Walkowiak D., Bokayeva K., Miraleyeva A., Domaradzki J. The Awareness of Rare Diseases Among Medical Students and Practicing Physicians in the Republic of Kazakhstan. An Exploratory Study // *Front Public Health*. 2022 Apr 8. 10:872648. doi: 10.3389/fpubh.2022.872648. PMID: 35462837. PMCID: PMC9031913.

9. Adachi T., El-Hattab A.W., Jain R., Nogales Crespo K.A., Quirland Lazo C.I., Scarpa M., Summar M., Wattanasirichaigoon D. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges // *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 8. 20(6):4732. doi: 10.3390/ijerph20064732. PMID: 36981643. PMCID: PMC10049067.

10. American Association for the Advancement of Science 7000 Challenges: The Basis and Burden of Rare Diseases 2021. Available at: <https://www.science.org/content/webinar/7000-challenges-basis-and-burden-rare-diseases> (accessed 20.12.2023).

11. Balkhi B., Almuaitheer A., Alqahtani S. Cross-national comparative study of orphan drug policies in Saudi Arabia, the United States, and the European Union // *Saudi Pharm J*. 2023 Sep. 31(9):101738. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101738. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37638213. PMCID: PMC10458326.

12. Chan A.Y.L., Chan V.K., Olsson S., Fan M., Jit M., Gong M., Zhang S. et al. Access and Unmet Needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review with Content Analysis. *Value Health*. 2020 Dec. 23(12):1580-1591. doi: 10.1016/j.jval.2020.06.020. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33248513.

13. Daniel M.G., Pawlik T.M., Fader A.N., et al. The Orphan Drug Act: restoring the mission to rare diseases // *Am. J. Clin. Oncol*. 2016. 39:210–213.

14. European Commission EU, 2024. *Public Health - Union Register of medicinal products*. Community Register of orphan medicinal products. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_od\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a). (accessed 23.01.2024).

15. Giannuzzi V., Conte R., Landi A., et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J. Rare Dis*. 2017; 12:1–11

16. Herder M. What is the purpose of the orphan drug act? *PLoS Med*. 2017. 14: e1002191.

17. Ministerio de Salud Minsa financió a más de 42 mil Personas Con Enfermedades Raras, Huérfanas y de Alto Costo; 2019 Available at: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/49122-minsa-financio-a-mas-de-42-mil-personas-con-enfermedades-raras-huerfanos-y-de-alto-costo> (accessed 25.12.2023).

18. Orphan Drug Act of 1983. Pub L. No. 97–414, 96 Stat. 2049. (accessed 20.12.2023). Available at: <https://www.fda.gov/media/99546/download>

19. Orphan drugs in the United States of America. (accessed 15.01.2024). Available at: <https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2021/03/orphan-drugs-in-the-united-states-NRD-2020.pdf>



20. Padula W.V., Parasrampur S., Socal M.P. et al. Market exclusivity for drugs with multiple orphan approvals (1983–2017) and associated budget impact in the US // *Pharmaco Economics*. 2020. 38, 1115–1121

21. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32000R0141> (accessed 20.01.2024).

22. Richter T., Nestler-Parr S., Babela R., Khan Z.M., Tesoro T., Molsen E., Hughes D.A. Rare Disease Terminology and Definitions - A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group // *Value Health*. 2015. 18:906–914. doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008.

23. Sequeira A.R., Mentzakis E., Archangelidi O., Paolucci F. The economic and health impact of rare diseases: A meta-analysis. *Health Policy Technol*. 2021. 10:32–44. doi: 10.1016/j.hlpt.2021.02.002.

24. U.S. Food and Drug Administration USFDA, 2024. Search orphan drug designations and approvals. accessed 23.01.2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlist.cfm>

25. Vokinger K.N., Naci H. Negotiating Drug Prices in the US - Lessons from Europe // *JAMA Health Forum*. 2022. 3(12):e224801. doi:10.1001/jamahealthforum.2022.4801

26. World Economic Forum Global Data Access for Solving Rare Disease - A Health Economics Value Framework. 2020. Available at: [https://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Global\\_Data\\_Access\\_for\\_Solving\\_Rare\\_Disease\\_Report\\_2020.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Data_Access_for_Solving_Rare_Disease_Report_2020.pdf) (accessed 20.12.2023).

#### References: [1-7]

1. O zdorov'e naroda i sisteme zdavoohraneniya [On the health of the people and the health care system]. Kodeks Respubliki Kazakhstan ot 7.07. 2020 g. № 360-VI ZRK [Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020. №360-VI ZRK]. Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360> (accessed: 18.01.2024).

2. Ob utverzhdenii pravil provedeniya ekspertizy lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdelii [On Approval of the Rules for Expert Review of Medicines and Medical Devices]. Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki

Kazakhstan ot 27 yanvarya 2021 goda № QR DSM-10 [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2021 № KR DSM-10] Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022144> (accessed 10.10.2024).

3. Ob utverzhdenii pravil formirovaniya perechnya orfannykh zabolevanii i lekarstvennykh sredstv dlya ikh lecheniya [On Approval of the Rules for Forming a List of Orphan Diseases and Medicines for Their Treatment]. Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan ot 16 oktyabrya 2020 goda № QR DSM-135/2020 [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 16, 2020, № QR DSM-135/2020]. Available at <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021454> (accessed: 18.01.2024).

4. Perechen' orfannykh zabolevanii i lekarstvennykh sredstv dlya ikh lecheniya (orfannyh) [List of orphan diseases and medicines for their treatment (orphan diseases)]. Prilozhenie 1 Prikaza i.o. Ministra zdavoohraneniya RK ot 31.12.2021 № QR DSM-142 [Annex 1 of the Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from 31.12.2021 № KP DSM-142.]. Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479> (accessed: 18.01.2024).

5. Pravila registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya [Rules for registration and expert examination of medicinal products for medical use]. Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noyabrya. 2016 g. № 78 [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 № 78]. (accessed: 18.01.2024). Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600333>.

6. Gosudarstvennyi reestr LS i MI [State Register of Medicinal Products and Medical devices]. Available at: [http://register.ndda.kz/category/search\\_prep](http://register.ndda.kz/category/search_prep) (accessed: 18.01.2024)

7. Soveshhanie po problemnym voprosam lekarstvennogo obespecheniya detei s orfannymi zabolevaniyami i epilepsiei v MZ PK ot 08 iyunya 2021 goda [Meeting on problematic issues of drug provision for children with orphan diseases and epilepsy in the MH RK from June 08, 2021]. (accessed 24.01.2024). <https://bala-ombudsman.kz/i-snova-ob-orfannyh-zabolevaniyah/>

#### Сведения об авторах:

**Калиева Динара Елубаевна** - магистр медицинских наук, PhD докторант кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87072200242: [dykaliyeva@gmail.com](mailto:dykaliyeva@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Тургамбаева Асия Каирбаевна** - к.м.н, ассоциированный профессор, руководитель кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87018876273: [tak1973@mail.ru](mailto:tak1973@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Керимбаева Закира Амировна** - д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87029799976: [zakira.k@mail.ru](mailto:zakira.k@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Накипов Жандулла Балгабаевич** - PhD, доцент кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87017572426: [nakipov.zh@amu.kz](mailto:nakipov.zh@amu.kz) <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Саусакова Саняя Багланбаевна** - PhD, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87051284462: [saussakova.s@gmail.com](mailto:saussakova.s@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>