

№2 ^{Том 9}
2021

Фармакоэкономика

теория и практика



ФЭ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2 ^{Volume 9}
2021

- ❑ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПА К ДОРОГОСТОЯЩЕЙ ТЕРАПИИ И УЛУЧШЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА II ТИПА
- ❑ СОЦИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗУЧЕНИЯ МНЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ О СИСТЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В РОССИИ
- ❑ ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПА К ДОРОГОСТОЯЩЕЙ ТЕРАПИИ И УЛУЧШЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА II ТИПА

Куликов А.Ю., Серник В.Г.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.2.2021.1>

Аннотация:

Цель: провести сравнительную оценку эффективности и безопасности лекарственных препаратов для ФЗТ пациентов с МПС II типа, а также проанализировать организацию лекарственного обеспечения пациентов с данной нозологией.

Методы: для проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов для ФЗТ были использованы данные клинических исследований и исследований реальной клинической практики, в том числе из регистра пациентов Hunter outcomes survey. Для оценки организации лекарственного обеспечения пациентов была рассмотрена нормативно-правовая база РФ и проанализированы данные государственных закупок.

Результаты и обсуждения: обеспечение пациентов с орфанными заболеваниями патогенетической терапией связано с рядом административных, клинических и экономических ограничений. Наилучшим примером подхода к обеспечению таких пациентов в России является так называемая федеральная программа высокотратных нозологий (ВЗН), имеющая четкое, прозрачное государственное регулирование и необходимый для планирования бюджетов регистр пациентов. На примере мукополисахаридоза II типа (МПС II), включенного в ВЗН в 2019 году, показано заметное повышение доступа пациентов к терапии при переходе из региональных бюджетов. Для патогенетической пожизненной терапии данной нозологии в России доступны два лекарственных препарата – идурсульфаз и идурсульфаз бета, которые производятся на разных линиях клеток, имеют разные МНН и не являются взаимозаменяемыми. Обе альтернативы имеют регистрационные клинические исследования, однако, для лекарственного препарата идурсульфаз также доступны уникальные данные реальной клинической практики по выживаемости пациентов с МПС II, собранные в ходе пятнадцатилетнего ведения международного регистра пациентов, охватывающего более 1 000 пациентов из 129 стран, включая Россию. Анализ показал, что риск смерти у пациентов, получавших лечение идурсульфазой, на 54% ниже, чем у пациентов в группе естественного течения заболевания (HR 0,46, 95% ДИ: 0,29; 0,72), что может быть использовано организаторами здравоохранения в процессе приоритезации ценности данного лекарственного препарата как с клинической, так и с фармакоэкономической точек зрения. Предсказуемость результатов терапии, а также более высокая частота назначения препаратов согласно действующим стандартам медицинской помощи, обуславливает обоснованность рассмотрения идурсульфазы как препарата первого выбора.

Ключевые слова: редкие заболевания, орфанные лекарственные препараты, мукополисахаридоз II типа, идурсульфаз, доступность, регистрация, регистр, доказательная база, выживаемость.

Введение

Редкие (орфанные) заболевания характеризуются низкой распространенностью – не более 10 случаев на 100 000 человек [1] – но в совокупности поражают значительную часть населения. Так, по данным международной научной базы данных по орфанным заболеваниям Orphanet, число уникальных зарегистрированных заболеваний, считающихся редкими, уже достигло 6 172, и по разным данным неофициально достигает 10 000. Несмотря на небольшое число пациентов с каждым из этих заболеваний, в сумме ими болеет около 1% населения планеты или один человек из ста [2]. Основная доля заболеваний имеет генетическую этиологию и является тяжелыми хроническими патологиями, требующими пожизненной симптоматической и патогенетической терапии. Ряд этих заболеваний не имеет собственного кода МКБ-10, что дополнительно усложняет как контроль числа пациентов, так и планирование и финансирование медицинской помощи.

В Российской Федерации Министерством здравоохранения сформирован и регулярно обновляется Перечень редких (орфанных) заболеваний, в который по состоянию на июнь 2021 года включено 266 групп нозологий и порядка 700 соответствующих им заболеваний и состояний [3]. Основными критериями включения редких заболеваний в Перечень являются собственно распространенность заболевания, которая не должна превышать 1 на 10 000 населения, а также наличие диагностики и эффективной методики лечения, не только патогенетической. Этот перечень может дополняться новыми заболеваниями при соответствии основным критериям включения на основании запроса экспертов по опубликованной Министерством здравоохранения форме «Информация для внесения заболевания в Перечень редких (орфанных) заболеваний для размещения на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Низкая распространённость заболевания и зачастую низкий уровень диагностики, а также сложный процесс разработки лекарственных препаратов и ограниченные гарантии обеспечения этими препаратами обуславливают высокую стоимость патогенетической терапии орфанных пациентов.

Решению проблемы финансирования лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями в России уделяется все больше

внимания. Первым шагом к обеспечению таких пациентов было выделение из программы дополнительного льготного лекарственного обеспечения в 2007 году так называемой программы «7 высокозатратных нозологий» (ВЗН) на основании изменений, внесенных в федеральный закон «О Федеральном бюджете на 2007 год» №132-ФЗ от 17.07.2007 [4]. Согласно данной программе, пациенты с гемофилией, рассеянным склерозом, муковисцидозом, гипопизарный нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кровяной и родственных им тканей, а также после трансплантации органов и тканей впервые получили доступ к патогенетическому лечению лекарственными препаратами за счет средств федерального бюджета в рамках ежегодной централизованной закупки на основании федерального регистра пациентов и заявок специалистов. Программа ВЗН характеризуется не только установленным перечнем заболеваний, но и перечнем соответствующих лекарственных препаратов, включение в который регламентируется Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [5].

Вторым шагом к повышению доступности стало выделение 24 нозологий из Перечня редких (орфанных) заболеваний в 2012 году в отдельную программу. Выделенные нозологии имели патогенетическое лечение и сформировали Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (так называемый «Перечень 24 нозологий»), законодательно утвержденный Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 [6]. С этого момента обязательства по обеспечению лекарственными препаратами орфанных пациентов с данными заболеваниями были возложены на субъекты РФ. Перечень 24 нозологий, так же как и перечень ВЗН, имеет установленный список заболеваний и федеральный регистр пациентов, ведение региональных сегментов которого входит в обязательства региональных специалистов, но не имеет установленного перечня соответствующих препаратов, что подразумевает, что пациенты должны обеспечиваться патогенетической и симптоматической терапией согласно назначениям специалистов, клиническим рекомендациям и протоколам лечения.

Следующим значительным изменением обеспечения орфанных пациентов в РФ стало первое с момента создания расширение перечня ВЗН в 2019 году в результате переноса 5 нозологий – гемолитико-уремического синдрома, юношеского артрита с системным началом и мукополисахаридоза I, II и VI типа – из Перечня 24 нозологий. Данное изменение значительно снизило экономическое бремя для регионов и позволило добиться более полного покрытия пациентов и быстрого назначения необходимой им жизненно спасающей терапии. В 2020 году еще две нозологии были погружены в номенклатуру федеральной государственной программы ВЗН: апластическая анемия неуточненная и наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра). Таким образом, в Перечне жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, в 2021 году осталось только 17 нозологий, и его дальнейшая федерализация или расширение пока находятся в процессе обсуждения.

Традиционно редкие или орфанные заболевания с позиции обращения лекарственных средств и организации лекарственного обеспечения принято выделять в особую группу по ряду объективных причин: предельно низкая численность пациентов, следующая из самого определения редких заболеваний, и выраженная неудовлетворенная потребность пациентов в эффективной терапии, предопределяют менее жесткие требования к доказательной базе таких лекарственных препаратов и

высокую стоимость орфанных лекарственных препаратов, как уникальных продуктов. Такая практика характерна как для зарубежных систем здравоохранения, так и для отечественной. И действительно, согласно федеральному закону 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» ст. 21 и 26 [7], для орфанных препаратов существует особая процедура регистрации, а на этапе решения о включении в федеральные перечни лекарственных препаратов (ЖНВЛП, ВЗН) согласно Постановлению Правительства РФ N 871 от 28.08.2014 [5], к орфанным препаратам предъявляются менее жесткие требования при оценке доказательности результатов и убедительности доказательств их клинических исследований, клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» и прочих данных (таблица 1).

Необходимость предоставления доступа к терапии орфанных заболеваний подчеркивается их зачастую тяжелым, прогрессирующим течением, дебютом в раннем возрасте и мультисистемным поражением органов и тканей. Так, например, в анализе естественного течения мукополисахаридоза II (МПС II, также известный как синдром Хантера) на примере 52 пациентов с тяжелой формой при среднем возрасте постановки диагноза 2,47 лет, средняя продолжительность жизни пациентов не превышала 11,77 лет, а причиной смерти чаще всего становилась нейродегенеративная кахексия, осложненная наличием респираторных заболеваний [8]. При этом все пациенты имели отставание в развитии, у 65% отмечалась постоянная диарея, у 76% пациентов развивались паховые грыжи, у 65% пациентов наблюдались признаки сердечно-сосудистых заболеваний, а у 84% пациентов отмечалось тяжелое поражение нижних дыхательных путей [8]. При легкой форме МПС II типа пациенты имеют благоприятный прогноз для жизни, однако проявления заболевания негативно влияя на её качество [9].

В настоящее время для лечения МПС II типа в России и мире доступны два лекарственных препарата для ферментозаместительной терапии (ФЗТ), воздействующие на патогенез заболевания и поэтому, согласно действующему определению, являющиеся орфанными лекарственными препаратами – идурсульфаза и идурсульфаза бета. В целом в РФ терапии ФЗТ получают 127 пациентов, из них 88% получают терапию идурсульфазой [10]. Лекарственный препарат идурсульфаза был зарегистрирован в России в 2008 году под торговым названием Элапраза®, а лекарственный препарат идурсульфаза бета получил регистрационное удостоверение в 2018 году под торговым названием Хантераза. Оба лекарственных препарата представляют собой разные формы лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS), низкая активность которого по причине мутации в гене IDS приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в лизосомах, преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата, что проявляется прогрессирующими психоневрологическими нарушениями (при тяжелой форме), поражением паренхиматозных органов, сердечно-легочными расстройствами, костными деформациями. Однако различия в методах синтеза с учетом сложности молекулы фермента идуронат-2-сульфатазы обусловили их регистрацию как уникальных препаратов с разными международными непатентованными наименованиями, что с точки зрения российского законодательства делает их не взаимозаменяемыми. Идурсульфаза является очищенной формой лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, полученной на линии клеток человека, обеспечивающей профиль гликозилирования человека, аналогичный естественному профилю фермента. Идурсульфаза бета представляет собой очищенную форму лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, продуцируемого по технологии рекомбинантной ДНК с использованием линии клеток яичника китайского хомячка [11].

Следует повторно подчеркнуть, что с 2011 по 2019 года лекарственное обеспечение пациентов МПС II типа осуществлялось за счет средств региональных бюджетов и в силу ограниченности последних в некоторых субъектах РФ потребность пациентов в данном виде терапии удовлетворялась не полностью. Включение в 2019 году МПС II типа в программу

Таблица 1. Минимальная оценка для удовлетворения формального требования включения лекарственного препарата в перечни ЖНВЛП и ВЗН

Минимальная оценка для включения в перечни по	Орфанные препараты	Остальные препараты
доказательности результатов и убедительности доказательств для	+12 баллов	+18 баллов
Клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет»	+2 балла	+6 баллов
Прочих данных	+2 балла	+4 балла

Таблица 2. Данные о регистрации лекарственных препаратов для лечения МПС II типа

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Лекарственная форма	Производитель	Номер регистрационного удостоверения и дата регистрации
Идурсульфаз	Элапраза®	концентрат для приготовления раствора для инфузий	Шайер Хьюман Дженетик Терапис, Инк.	ЛСР-001413/08 06.03.2008
Идурсульфаз бета	Хантераза	концентрат для приготовления раствора для инфузий	Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек»)	ЛП-004673 25.01.2018

ВЗН позволило обеспечить практически всех нуждающихся пациентов а также снизить закупочную стоимость лекарственных препаратов за счет централизации закупки, что, несомненно, является большим достижением отечественной системы здравоохранения (рисунок 1). Как видно из представленных данных, на динамику объема закупки препаратов в меньшей степени влияло число пациентов, т.к. в течение последних лет оно практически не изменялось, в то время как переход от закупок за счет региональных бюджетов в федеральное возмещение позволил дать доступ к терапии пациентам, испытывающим сложности в ее получении из других каналов [10,12].

Обеспечение раннего доступа пациентов к терапии позволяет предотвратить нежелательные хирургических вмешательства и замедлить развитие тяжелых осложнений МПС II типа. Согласно Постановлению Правительства РФ от 26.11.2018 N1416 [13], после подтверждения диагноза новому пациенту в течение 5 рабочих дней Министерство Здравоохранения региона обязано включить пациента в Федеральный регистр и через 20 рабочих дней после включения, обеспечить патогенетической терапией. Тем не менее, сбор заявок на поставку лекарственных препаратов осуществляется ежегодно в рамках ограниченного периода времени, и пациенты, диагноз которым был установлен позже, не попадают в федеральную заявку и рискуют не получить лекарственную терапию вовремя. В связи с этим, согласно Постановлению Правительства РФ

N1416 и другим нормативно-правовым актам системы здравоохранения, региональные специалисты и плательщики могут воспользоваться альтернативными способами постановки пациентов на терапию, к которым относятся:

- Перераспределение остатков лекарственных препаратов между регионами;
- Запрос субвенций на закупку лекарственных препаратов из федерального бюджета;
- Вынужденная закупка лекарственных препаратов за счет региональных средств;
- Обращение к компаниям производителям за гуманитарной помощью в поставке лекарственных препаратов до следующего сбора заявок.

МПС II типа обращает на себя внимание также доступностью двух альтернатив лечения – идурсульфазы и идурсульфазы бета. В настоящее время в целом можно отметить тренд на расширение ассортимента орфанных препаратов внутри отдельных нозологических единиц. Это не только предопределяет возможность выбора отдельных опций или их соотношения для клинических специалистов и организаторов здравоохранения, но и сдвигает уникальный безальтернативный характер терапии редких заболеваний в направлении конкурентного подхода. В свою очередь, конкурентный подход позволяет перевести фокус в лечении редких заболеваний с главенствующего фактора неудовлетворенной

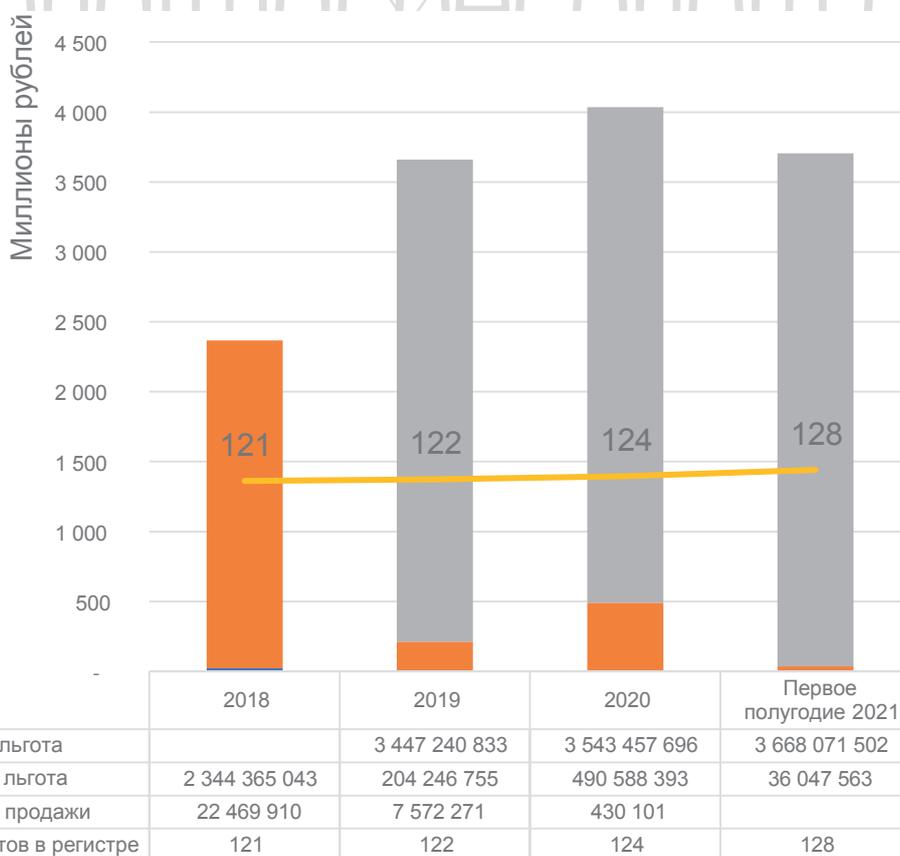


Рисунок 1. Динамика и структура рынка лекарственных препаратов для терапии пациентов с мукополисахаридозом II типа в РФ, в денежном выражении, по данным мониторинга государственных закупок и динамика числа пациентов по данным Ежегодного бюллетеня экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации.



нужды и бремени болезни редкого заболевания к сравнительному анализу эффективности доступных для лечения орфанных препаратов. И это представляется особенно важным именно для лечения МПС II типа в связи с тем, что ФЗТ назначается пожизненно. По этой причине значение приобретает качество существующей доказательной базы эффективности и безопасности орфанных препаратов и в частности, идурсульфазы и идурсульфазы бета. Потому что допускаемые для орфанных препаратов послабления при принятии организационных решений, например, отмеченные в таблице 1, больше удовлетворяют безальтернативной ситуации в лечении редких заболеваний, тогда как, возможность выбора из ряда опций должна приводить к повышению качества доказательной базы при осуществлении выбора того или иного лекарственного препарата. В этом свете представляется важным изучить существующие доказательства эффективности и безопасности для идурсульфазы и идурсульфазы бета, которые в сводном виде представлены в таблице 3 [14-21].

Данные, представленные в таблице 3, демонстрируют что идурсульфазу в сравнении с идурсульфазой бета характеризует большим объемом данных по оценке эффективности и безопасности, как в разрезе рандомизированных клинических исследований, так и обсервационных. Фокусируясь на рандомизированных клинических исследованиях, можно выделить два клинических исследования I-III фазы, дизайн которых (рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое) подразумевал абсолютную непредвзятость исследователя и достоверность полученных результатов. В целом, в указанные исследования включали в себя более 160 пациентов.

Исследования идурсульфазы бета характеризуются менее строгим дизайном (открытое, либо с односторонним ослеплением). Изучение идурсульфазы бета было проведено менее, чем на 40 пациентах. Более того, в рандомизированном клиническом исследовании I/II фазы идурсульфазы бета, участвовали пациенты, получавшие ранее лечение идурсульфазой, и по окончании исследования, длившегося 24 недели, снова стали получать идурсульфазу. Также важно отметить тот факт, что идурсульфазу бета представлена на рынках ограниченного числа преимущественно азиатских стран и не имеет регистрации в странах ЕС и США, что означает отсутствие как клинического, так и реального опыта применения на данных популяциях пациентов.

Рассматривая доказательную базу по эффективности и безопасности лекарственных препаратов для лечения МПС II типа, необходимо отметить, что в рамках указанных исследований оценка эффективности проводилась для суррогатных точек: уровня экскреции глюкозаминогликанов и

6-минутного текста ходьбы в течение 1 года. Однако, пожизненное назначение ФЗТ МПС II типа предъявляет требования к качеству доказательства эффективности лечения на более длительный временной горизонт не только с позиции клинического специалиста, но и с точки зрения организатора здравоохранения. Учитывая потребность организаторов здравоохранения во всем мире в более надежных данных, ценным представляется инициированное с момента вывода на рынок идурсульфазы наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности этого препарата на основе данных международного регистра пациентов с МПС II типа (Hunter Outcome Survey - HOS). По состоянию на 2017 год, в регистре содержится информация о более, чем 1 000 пациентов из 129 стран, включая Россию. Исследование HOS продолжается уже более 15 лет [22]. Его результаты позволили получить данные относительно среднего возраста начала заболевания, возраста постановки диагноза, симптомов, характерных для каждого возрастного периода, течения заболевания и его лечения, в том числе естественное течение (симптоматическое лечение), пересадка костного мозга и ФЗТ с использованием идурсульфазы. Важнейшим результатом исследования HOS является получение данных о выживаемости пациентов, что с учетом отнесения МПС II к жизнеугрожающим заболеваниям позволило определить эффективность идурсульфазы в отношении продления жизни пациентов.

Оценка эффективности препаратов, основанная на параметрах выживаемости, базирующаяся в свою очередь на данных регистра пациентов, отражающих реальную клиническую практику, является более достоверной и релевантной при принятии решения как на клиническом, так и на организационном уровне, особенно с учетом высокой стоимости лекарственных препаратов этой группы. Результаты анализа регистра продемонстрировали, что при сопоставимых характеристиках пациентов в группах лечения идурсульфазой и естественного течения заболевания: средний возраст проявления клинических симптомов заболевания составили соответственно 1,6 и 1,5 лет, средний возраст на момент постановки диагноза – 3,3 и 3,2 года, доля пациентов с нарушением когнитивных функций – 58% и 57,9%, – медиана выживаемости в группе лечения идурсульфазой составила 33 (30,3; 38,4) года, а в группе естественного течения заболевания – 21,2 (16,1; 31,5) года [23]. Анализ на основе Cox модели с поправкой на статус терапии, наличие когнитивных нарушений, географического региона и возраста постановки диагноза, показал, что риск смерти у пациентов, получавших лечение идурсульфазой на 54% ниже, чем у пациентов в группе естественного течения заболевания HR 0,46 (95% ДИ: 0,29; 0,72) [23].

Таблица 3. Результаты систематического обзора литературы ФЗТ пациентов с МПС II типа

Клинические исследования для лекарственного препарата идурсульфазу				
Исследование	Сведения о пациентах	Дизайн	Длительность	Цель
Muenzer J, et al. 2007	N=12; Возраст: >5 лет	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II/III фазы	24 недели	Безопасность и эффективность
Muenzer J, et al. 2006	N=96; Возраст: 5–31 год	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II/III фазы	53 недели	Безопасность и эффективность
Muenzer J, et al. 2011	N=94 Пациенты, завершившие исследование из Muenzer 2006	Открытое расширение исследования II/III фазы	2 года	Клиническая эффективность
Barbier AJ, et al. 2013	N=63 Ранее нелеченные пациенты из Muenzer 2006 и Muenzer 2011	Ретроспективный анализ исследования II/III фазы (основной и дополнительный этапы)	2 года	Влияние статуса антител к идурсульфазе на клинические исходы
Giugliani R, et al. 2014	N=28; Возраст: 1.4–7.5 лет	Открытое исследование IV фазы	52 недели	Безопасность и переносимость
Muenzer J, et al. 2017	N=639; Возраст на момент получения первой терапии: 2.1 – 18.2 года Лечение идурсульфазой на протяжении ≥6 месяцев	Наблюдательное, регистр HOS	3 года	Клиническая эффективность
Клинические исследования для лекарственного препарата идурсульфазу бета				
Sohn YB, et al. 2013	N=31; Предыдущая ФЗТ на протяжении 15 мес. Возраст: 6–35 лет	Рандомизированное простое слепое исследование I / II фазы с активным препаратом сравнения (Элапраза®)	24 недели	Безопасность и эффективность
Sohn YB, et al. 2015	N=6; Возраст: <6 лет	Одноцентровое несравнительное открытое	52 недели	Безопасность и эффективность

Таблица 4. Результаты исследования НОС

Параметр	Группа пациентов, получающих идурсульфазу	Пациенты без ФЗТ
Медиана выживаемости, лет	33 (30,3;31,5)	21,2 (16,1;31,5)
Риск смерти, отношение угроз (HR)	0,46 (95% ДИ: 0,29; 0,72)	

Представленные данные выживаемости пациентов, являющейся конечной точкой, создают прочное научное обоснование при назначении идурсульфазы, а также могут быть использованы организаторами здравоохранения в процессе приоритизации ценности данного лекарственного препарата как с клинической, так и с фармакоэкономической точек зрения. Данное допущение подтверждается тем, что в действующих стандартах оказания медицинской помощи детям с МПС II частота назначения идурсульфазы составляет 0,9, а идурсульфазы бета – 0,1, взрослым – 0,8 и 0,2 соответственно [24-25].

Текущая структура доказательной базы эффективности и безопасности обсуждаемых препаратов вносит дополнительную неопределенность в сравнительную оценку эффективности этих технологий по доступным суррогатным точкам. Так, по критерию тест с 6-мин ходьбой в группе идурсульфазы бета в абсолютных цифрах не было продемонстрировано преимущество, т.к. в группе идурсульфазы пациенты проходили большее расстояние как в начале, так и в конце исследования. Аналогично, не было получено данных о лучшем снижении ГАГ в группе идурсульфазы бета в абсолютных цифрах, т.к. группа идурсульфазы изначально имела меньшее значения ГАГ.

Учитывая пожизненный характер ФЗТ, обоснованное решение о выборе терапии из двух существующих лекарственных препаратов следует с учетом имеющихся данных об эффективности и безопасности терапии, а также особенностей каждого отдельного пациента. Согласно новому проекту клинических рекомендаций по лечению детей с МПС II типа, решение о смене лекарственного препарата может приниматься только в случае возникновения документированных серьезных нежелательных явлений, повторяющихся несмотря на адекватную премедикацию перед инфузией. Решение о переводе должно приниматься только по заключению врачебного консилиума Федерального центра

Заключение:

Наличие двух современных опций лечения МПС II типа не только создает уникальную возможность выбора терапии, но и формирует задачу принятия обоснованного решения как на уровне клинического специалиста, так и на уровне организатора здравоохранения. И в случае обоих первоочередным критерием при выборе служит клиническая эффективность, а также ассоциированные с ней атрибуты убедительности и доказательности. То обстоятельство, что для идурсульфазы в отличие от идурсульфазы бета доступны как данные регистрационных клинических исследований, так и данные выживаемости на основе пятнадцатилетнего анализа реальной клинической, подчеркивает ценность этого лекарственного препарата для лиц, принимающих решения в области здравоохранения. Предсказуемость результатов терапии в релевантном для организаторов здравоохранения выражении – изменении продолжительности жизни, а также распределение частоты назначения препаратов согласно действующим стандартам медицинской помощи, обуславливает обоснованность рассмотрения идурсульфазы как препарата первого выбора.

Список литературы:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020 Feb;28(2):165-173. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31527858; PMCID: PMC6974615.
3. Официальный сайт Министерства здравоохранения: Перечень редких (орфанных) заболеваний [Электронный ресурс] режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> дата обращения 06.2021
4. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2007 год» от 17.07.2007 N 132-ФЗ
5. Постановление Правительства РФ от 28 августа 2014 г. N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных пре-

паратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

6. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»
7. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
8. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983 Aug;25(4):481-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x. PMID: 6413286.
9. Вашкамдзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ревуненков Г.В., Лобжанидзе Т.В., Бабайкина М.А. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (6): 485–490. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2070
10. Ежегодный бюллетень экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям на 01.01.2020
11. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс], режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru дата обращения: 06.2021
12. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок в информационно-телекоммуникационной сети Интернет [Электронный ресурс]: режим доступа: <https://zakupki.gov.ru/> Дата обращения: 06.2021
13. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 N 1416 (ред. от 27.03.2020) «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом i, ii и vi типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов ii (фибриногена), vii (лабильного), x (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов правительства Российской Федерации
14. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab.* 2007 Mar;90(3):329-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17185020.
15. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Gucsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006 Aug;8(8):465-73. doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb. Erratum in: *Genet Med.* 2006 Sep;8(9):599. Wendt, Suzanne [corrected to Wendt, Susanne]; Puga, Antonio [corrected to Puga, Ana Cristina]; Conway, Ann Marie [corrected to Conway, Anne Marie]. PMID: 16912578.
16. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, Ramaswami U, Vellodi A, Wraith JE, Cleary M, Gucsavas-Calikoglu M, Puga AC, Shinawi M, Ulbrich B, Vijayaraghavan S, Wendt S, Conway AM, Rossi A, Whiteman DA, Kimura A. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med.* 2011 Feb;13(2):95-101. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181fea459. Erratum in: *Genet Med.* 2013 Oct;15(10):849. PMID: 21150784.
17. Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, Natarajan M, Pano A, Amato DA.



- The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Mol Genet Metab.* 2013 Nov;110(3):303-10. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.08.002. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23988379.
18. Giugliani R, Hwu WL, Tytki-Szymanska A, Whiteman DA, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2014 Jun;16(6):435-41. doi: 10.1038/gim.2013.162. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24202085; PMCID: PMC4052427.
 19. Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tytki-Szymańska A, Jegó V, Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Oct 3;12(1):161. doi: 10.1186/s13023-017-0712-3. PMID: 28974237; PMCID: PMC5627440.
 20. Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, Han SJ, Jin DK. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Mar 18;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42. PMID: 23497636; PMCID: PMC3614543.
 21. Sohn YB, Cho SY, Lee J, Kwun Y, Huh R, Jin DK. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab.* 2015 Feb;114(2):156-60. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25219292.
 22. Muenzer J, Jones SA, Tytki-Szymańska A, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Guffon N, Giugliani R, Burton BK, Scarpa M, Beck M, Jangelind Y, Hernberg-Stahl E, Larsen MP, Pulles T, Whiteman DAH. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 May 2;12(1):82. doi: 10.1186/s13023-017-0635-z. PMID: 28464912; PMCID: PMC5414331.
 23. Burton BK, Jegó V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis.* 2017 Nov;40(6):867-874. doi: 10.1007/s10545-017-0075-x. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28887757.
 24. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 791н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа»
 25. Проект клинических рекомендаций по лечению детей с мукополисахаридозом II типа. [Электронный ресурс]: режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%9A%D0%B-%D0%B8%D0%BD%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%B8%20%D0%9C%D0%9F%D0%A1%202_%D0%B-F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BA%D0%B-8_27.02.20_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8.pdf
Дата обращения: 07.2021

DRUG PROVISION MANAGEMENT TO PROVIDE BETTER ACCESS TO THE HIGH COST TREATMENT AND IMPROVE OUTCOMES — EXAMPLE OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II

Kulikov A. Yu., Serpik V.G.

First Moscow State medical university (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim: to conduct a comparative assessment of the efficacy and safety of ERT drugs in MPS II type patients and analyze drug provision organization for patients with this nosology.

Methods: to conduct a comparative assessment of the efficacy and safety of ERT drugs, clinical trials data and real clinical practice data, including data from the Hunter outcomes survey register, were used. To assess the drug provision organization were analyzed the current legal framework of the Russian Federation and public procurement data.

Results and discussions: provision of pathogenetic therapy to the patients with orphan diseases is attributed to a number of administrative, clinical and economic constraints. The best example of the management of provision of this patients in Russia is a so-called Federal Program of High-cost nosologies (HCN) that has clear and transparent state regulation and the patient register that is essential for budget planning. The example of mucopolysaccharidosis type II (MPS II) that was included in HCN in 2019 shows noticeable increase in patients' access to therapy when transferring from regional budgets. Two medical

products – idursulfase and idursulfase beta – are available in Russia for life-time pathogenetic treatment of this nosology. These products are produced using different cell lines; they have different INNs and are not interchangeable. Both drugs have registration clinical research, however, unique real world evidence is available for idursulfase only and show the survival rate of the patients with MPS II collected during 15 years of maintaining the international patient register covering more than 1,000 patients from 129 countries, including Russia. According to the analysis, mortality risk in the patients treated with idursulfase is lower by 54% than in those who received no treatment (HR 0.46, 95% CI: 0.29; 0.72). This evidence can be used by health care decision makers to prioritize value of this medicinal product from both clinical and pharmacoeconomic perspectives. Predictability of therapy outcomes and higher prescription frequency according to current standards of care justifies idursulfase as a first choice treatment.

Keywords: rare disease, orphan drugs, mucopolysaccharidosis type II, idursulfase, idursulfase beta, access, registration, register, evidence base, survival.

Funding: the study was funded by Takeda Pharmaceuticals Company