


№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

ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проценко М.В., Серник В.Г.

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

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.2.2021.3>

Аннотация:

В статье представлено описание принципов международной классификации редких заболеваний, предложенной организацией Orphanet. Наднормативный характер редких заболеваний предопределил задачу разработки их новой классификации, более удобной для кодирования в рамках осуществления их лечения, нежели чем МКБ-11, но координированной с ней. Для этих целей международная организация Orphanet, образованная во Франции в 1997, совместно с ВОЗ разрабатывает дополнительную классификацию редких заболеваний с присвоением каждой нозологической единице своего уникального кода на основе сбора информации и формирования собственной базы данных их номенклатуры. Номенклатура Orphanet включает следующие элементы: уникальный Orpha код заболевания, общепринятое или наиболее распространенное название заболевания, синонимичные названия заболевания, ключевые слова, часто используемые для поиска данного заболевания, если таковые имеются и собственно определение заболевания.

Ключевые слова: редкие заболевания, орфанные заболевания, классификация Orphanet.

Современная концепция организации лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями включает в себя как учет самих орфанных заболеваний и их ключевых характеристик – чрезвычайно низкой распространенности, острой неудовлетворенной нужды пациентов в лечении, бремени болезни для пациентов, так и наличие или разработку патогенетической или этиотропной терапии для их лечения со всеми присущими этим технологиям здравоохранения атрибутами – ограниченной доказательной базой по эффективности и безопасности, чрезвычайно высокой стоимости лечения и, зачастую, отсутствия альтернатив.

В настоящее время термин редкое заболевание, во многих странах определяется на законодательном уровне, что подчеркивает, что выделение всей группы орфанных заболеваний в первую очередь актуально именно с точки зрения системы здравоохранения в целях выработки адекватной политики лекарственного обеспечения таких пациентов. При этом критерий распространенности варьирует от страны к стране, так в России к редким заболеваниям относят заболевания распространенность которых не превышает 1:10000, в Евросоюзе – 1:2000, в США – 7,5:10000 [1,2,3].

Использование распространенности, как ключевого критерия отнесения заболеваний к группе редких в связи с особым регуляторным статусом в части лекарственного обращения и обеспечения, порождает ожидаемую проблему значительного роста числа редких заболеваний, который может произойти за счет нередких заболеваний посредством их дифференциации на основе результатов фармакогеномных исследований. Последние, будучи важнейшим элементом внедрения персонализированной медицины, изучают связь эффективности и безопасности

применения отдельных лекарственных препаратов с особенностями генома пациентов с целью их стратификации и определения подгрупп пациентов, у которых те или иные лекарственные препараты будут наиболее эффективны или наоборот исключить применение лекарственных препаратов у пациентов, чьи генетические особенности predisполагают их к более высокому риску нежелательных явлений при применении тех или иных лекарственных препаратов. Таким образом, из нередких заболеваний с течением времени и накоплением фармакогенетических знаний о них могут выделяться орфанные состояния. Подобные риски заставили FDA еще в 2013 году внести в форму дополнения уточнения формулировки «орфанное показание», чтобы предотвратить возможные злоупотребления производителей в попытке претендовать на преференции, которые предоставляются орфанным лекарственным препаратам. Формальная привязка редкого заболевания к распространенности содержит в себе риск лишения его статуса «редкого» (и соответственно всех мер государственной поддержки), в случае, если благодаря эффективной терапии будет существенно увеличена продолжительность жизни пациентов и соответственно их численность, вследствие чего, его распространенность превысит принятый порог отнесения к редким заболеваниям [4].

Вместе с тем в некоторых случаях, определение редких заболеваний включает в себя не только эпидемиологический принцип, но и другие особенности этих нозологий – такие как бремя для пациентов и сложность их лечения. Европейская комиссия, например, относит к редким заболеваниям болезни, в том числе генетического происхождения, представляющие собой опасные для жизни или хронически изнурительные заболевания, распространенность которых настолько низкая (менее чем 5:10000), что для их борьбы требуются особые совместные усилия. В России термин редкое заболевание определен федеральным законом 323-ФЗ от 23.11.2011 «Об основах охраны граждан Российской Федерации»: «Редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения.» При этом, в том же законодательном акте обязательство обеспечивать пациентов с редкими заболеваниями относится лишь к жизнеугрожающим состояниям. Таким образом, и в нашей стране при организации лекарственного обеспечения редкие заболевания, фактически, рассматриваются комплексно, а не только лишь по критерию распространенности.

Наднормативный характер редких заболеваний предопределил задачу разработки их новой классификации, более удобной для кодирования в рамках осуществления их лечения, нежели чем МКБ-11, но координированной с ней. Для этих целей международная организация Orphanet, образованная во Франции в 1997, совместно с ВОЗ разрабатывает дополнительную классификацию редких заболеваний с присвоением каждой нозологической единице своего уникального кода на основе сбора инфор-



мации и формирования собственной базы данных их номенклатуры. Номенклатура Orphanet включает следующие элементы: упомянутый выше уникальный Orpha код заболевания, общепринятое или наиболее распространенное название заболевания, синонимичные названия заболевания, ключевые слова, часто используемые для поиска данного заболевания, если таковые имеются и собственно определение заболевания [5].

Представленная номенклатура упорядочена в мульти иерархической и полиродовой классификации, построенной вокруг основных медицинских специальностей и базирующейся на клинических критериях релевантных для диагностики и лечения. Описываемая классификация организована в соответствии с тремя иерархическими уровнями: группой расстройств, расстройств и подтипа расстройства, – которые определяют уровень точности каждого диагноза, включенного в номенклатуру. Уровень расстройства определен как основной типологический уровень для обмена данными и статистической отчетности в Европейском Союзе. Он используется для определения общего количества существующих редких заболеваний.

В дополнении к иерархическим уровням каждой «клинической единице» (clinical entity), понимаемой как общий технический термин, используемый для описания клинических элементов, включенных в номенклатуру редких заболеваний, присваивается «типология», определяемая ее целью и клинической концепцией, которую эта сущность за собой влечет. «Типология» каждой клинической единицы указана в

файлах номенклатуры базы данных Orphanet (Orphadata) и в онтологии редких заболеваний Orphanet (ORDO). Каждая клиническая единица включается в столько классификационных групп, сколько необходимо, в зависимости от ее клинической картины и медицинских специальностей, к которым она имеет отношение, что отражает текущее состояние знаний и особую природу редких заболеваний, которая может проявляться сразу по нескольким нозологическим направлениям. Тем не менее, каждой клинической единице присваивается одна классификационная группа (называемая предпочтительной родительской), чтобы можно было отсортировать все клинические объекты по медицинским специальностям и избежать многократного подсчета многоклассифицированных объектов в статистическом анализе. Графическое представление принципов классификации редких заболеваний Orphanet приведено в таблице 2.

Для практического использования классификация Orphanet, обновляемая ежедневно, доступна в электронной web-форме по ссылке: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=EN. База данных Orphadata доступна в электронной форме по ссылке: <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php>. Следует отметить, что Россия является членом сети Orphanet и, таким образом, может представлять отечественные данные в эту базу.

По данным отчетной публикации 2019 года в базе данных Orphanet содержится информация о 6172 уникальных редких заболеваниях, что коррелирует с общей оценочной численностью существующих редких

Таблица 1. Основные элементы номенклатуры Orphanet

ORPHA код	Общепринятое название	Синонимичные названия	Ключевые слова
ORPHA: 73229	HANAC синдром	Аутосомный доминантный наследственный гематурически-ретикулярный синдром извилистых артериол (Autosomal dominant familial hematuria-retinal arteriolar tortuositycontractures syndrome) Наследственная ангиопатия с нефропатией, аневризмой и мышечными спазмами (Hereditary angiopathyneuropathy-aneurysmsmuscle cramps syndrome)	Заболевание базальной мембраны клубочков по причине мутации COL4A
Определение			
Редкое мультисистемное заболевание, характеризующееся поражением мелких сосудов головного мозга, церебральной аневризмой и внемозговыми проявлениями, затрагивающими почки, мышцы и мелкие сосуды глаза.			

Таблица 2. Принципы классификации редких заболеваний Orphanet

Иерархический уровень	Типология	Описание
Группа расстройств – Набор «клинических единиц», обладающих рядом общих черт.	Категория	Группа клинически разнородных расстройств, имеющих одну общую особенность, используемую для организации классификации
	Клиническая группа	Группа клинически однородных расстройств, объединенные схожей этиологией, течением, исходами и/или лечением
Расстройство – «Клиническая единица», характеризующаяся набором однородных фенотипических аномалий и течением, позволяющим поставить окончательный клинический диагноз.	Заболевание	Расстройство с однородными возможностями лечения и установленным патофизиологическим механизмом. Аномалии развития исключены.
	Клинический синдром	Расстройство с однородными терапевтическими возможностями, независимо от задействованного патофизиологического механизма.
	Порок развития	Расстройство, возникшее в результате аномалии развития с участием более чем одной морфогенетической области.
	Морфологическая аномалия	Расстройство, характеризующееся морфологическим изменением, возникающим в результате аномалии развития, затрагивающей одну морфогенетическую область.
	Биологическая аномалия	Расстройство, определяемое набором физиологических отклонений без четко связанных клинических проявлений.
Подтип расстройства – Подразделение расстройства по положительному критерию.	Отдельная клиническая ситуация в заболевании или синдроме	Набор фенотипических аномалий, проявляющихся в подгруппе пациентов при определенных обстоятельствах.
	Клинический подтип	Подразделение расстройства в соответствии с отдельными клиническими характеристиками (тяжесть, возраст начала заболевания, конкретные клинические признаки и т.д.).
	Этиологический подтип	Подразделение расстройства по разным причинам, приводящее к схожей клинической картине
	Гистопатологический подтип	Подразделение расстройства в соответствии с характерными гистологическими паттернами.

заболеваний, составляющей порядка 7000 (5000-8000). Процесс выявления новых редких заболеваний не прекращается и ежегодно их список расширяется новыми нозологическими единицами. Анализ базы данных Orphanet показал, что из 6172 редких заболеваний 71% генетически обусловлены и более 70% начинаются в детском возрасте. Из 5304 редких заболеваний, для которых в базе Orphanet содержится информация о показателях распространенности 84,5% характеризуются распространенностью менее 1 случая на 1 000 000 населения, но при этом около 77-81% пациентов с редкими заболеваниями в мире страдают от наиболее распространенных (от 1 до 5 больных на 10 000 населения) 149 нозологических форм, что составляет лишь 4,2% от всех редких заболеваний. Без учета редких форм онкологических и инфекционных заболеваний, а также отравлений, общее число людей, страдающих редкими заболеваниями, может достигать 263 млн. до 446 млн. чел., что составляет от 3,5 до 5,9% всего населения планеты. В связи с преобладанием среди редких заболеваний генетически обусловленных расстройств, представляется интересными данные рассмотреть их распределение по этому критерию. Так, из всех включенных в анализ генетических редких заболеваний, 35% наследовались по аутосомно рецессивному принципу; 24% – по аутосомно доминантному; по 5% – как по аутосомно доминантному, так и рецессивному; 5% – рецессивно по X хромосоме; 1% – доминантно по X хромосоме; 2% – как аутосомно, так и по X хромосоме; 7% были представлены хромосомными аномалиями, 1% имели в своей основе множественные генетические нарушения, а порядка 20% генетических редких заболеваний были обусловлены другими генетическими нарушениями или же их причина до сих пор не установлена [5].

Список литературы:

1. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf дата обращения: 01.06.2021
2. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-107publ280/html/PLAW-107publ280.htm> дата обращения: 01.06.2021
3. Федеральный закон 323-ФЗ от 23.11.2011 «Об основах охраны граждан Российской Федерации»
4. Shannon Gibson, Barbara von Tigerstrom, Orphan drug incentives in the pharmacogenomic context: policy responses in the US and Canada, Journal of Law and the Biosciences, Volume 2, Issue 2, July 2015, Pages 263–291, <https://doi.org/10.1093/jlb/lsv013>
5. 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.

REVIEW OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RARE DISEASES

Protsenko M.V., Serpik V.G.

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

The article describes the principles of the international classification of rare diseases, proposed by the organization Orphanet. The supranosological nature of rare diseases predetermined the task of developing their new classification, which is more convenient for coding in the framework of their treatment than ICD-11, but coordinated with it. For these purposes, the international organization Orphanet, formed in France in 1997, together with WHO, is developing an additional classification of rare diseases with the assignment of each nosological unit its own unique code based on the collection of information and the formation of its own database of their nomenclature. The Orphanet nomenclature includes the following elements: a unique Orpha disease code, a common or most common disease name, synonymous disease names, keywords often used to search for a given disease, if any, and the disease definition itself.

Keywords: rare diseases, orphan diseases, Orphanet classification.