

Региональная Общественная организация "Профессиональная
медицинская Ассоциация клинических фармакологов Санкт-
Петербурга"
(РОО "Профессиональная медицинская Ассоциация клинических
фармакологов Санкт-Петербурга")
ИНН 7839016950 КПП 781001001 ОГРН 1077800020242



Исх.19.03.2024

Первому заместителю Председателя
Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

А.М.Сарана

Уважаемый Андрей Михайлович!

В ответ на Ваше письмо №01-12-609/24-0-1 от 15.02.2024 по поводу дополнительной информации к резолюции и материалов научно-практической конференции «Фармакоэкономика на службе здравоохранения. Орфанные заболевания как пример рационального лекарственного обеспечения», которая состоялась 21.12.2023 в рамках ежегодного открытого собрания Ассоциации клинических фармакологов Санкт-Петербурга, направляю Вам информацию.

1. Дефицит лизосомной кислой липазы

В настоящее время на рынке зарегистрирован лекарственный препарат для лечения заболевания; при отсутствии фармакологического лечения развивается прогрессирование заболевания, накопление липидов во внутренних органах и стенках сосудов, приводя к необратимым последствиям (фиброз, цирроз печени, тромбоз артерий, портальной гипертензии и т.д.) и в дальнейшем - к развитию полиорганной недостаточности. Естественное течение заболевания и течение заболевания на фоне применения лекарственных препаратов (себелипазой альфа) изучались в клинических исследованиях VITAL (LAL-CL03 и LAL-1-NH01). Ретроспективный контроль 21 не получавшего лечение младенца, у которых в течение первых 6 месяцев жизни отмечалась ранняя задержка роста на основе тех же объективных критериев, что и у пациентов в исследовании VITAL. Эти младенцы, как и пациенты в исследовании VITAL, ранее не подвергались трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или трансплантации печени. Ни один из 21 младенца в ретроспективной контрольной когорте не дожил до 8-месячного возраста, и 67 % (6/9) пациентов из исследования VITAL дожили до 12 месяцев. Другая когорта из 19 пациентов (9 в VITAL; 10 в CL08) имела схожие клинические характеристики с характеристиками популяции пациентов, включенных в исследование LAL-CL03, также не подвергались ТГСК или трансплантации печени. Оценки Каплана-Мейера выживаемости до 12 месяцев и 5 лет составили 79% и 68%, соответственно, в объединенной популяции, а средний возраст выживших пациентов составил 5,2 года в VITAL и 3,2 года в CL08. При переходе пациентов из исследования LAL-CL01 в исследование LAL-CL04 (из детского возраста во взрослый период) наблюдался перерыв диапазоном от 9 до 28 недель между введением доз. Во время этого перерыва в лечении средние уровни трансаминаз превысили соответствующие значения верхней границы нормы. Возобновление терапии препаратом себелипаза альфа приводило к быстрому снижению активности трансаминаз ниже исходного уровня. Также перерыв в лечении между исследованиями LAL-CL01 и LAL-CL04 привел к тому, что концентрация холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП приблизилась к исходной, патологически повышенной; возобновление терапии препаратом себелипаза альфа сопровождалось временным повышением концентрации ХС-ЛПНП на неделях 4–8, за которым следовало улучшение липидного профиля на неделях с 12 по 52.

2. Гипофосфатазия (ГФФ)

Отсутствуют долгосрочные данные о клинических исходах и прогрессировании заболевания на протяжении всей жизни пациента и большинство доступных доказательств представлены в виде анализа клинических случаев. На протяжении всей жизни кость подвергается продольному и радиальному росту, моделированию и ремоделированию путем резорбции старой костной ткани и замещения её новой костной тканью. После

замыкания зоны роста эпифизов ремоделирование костной ткани продолжается. Обобщенные данные ретроспективного многонационального исследования (анализ медицинских карт) с участием 32 пациентов в возрасте от 5 до 15 лет с ГФФ с дебютом симптомов в возрасте от шести месяцев до 18 лет показывают прогрессирующее нарушение походки в 59% случаев, 53%-боль в суставах, 47%-мышечная слабость, 34%-переломы, 59%-искривление длинных трубчатых костей, 50%-боль в костях, 38% боль в мышцах. Дальнейшее прогрессирование вышеперечисленных симптомов приведет к значительному ухудшению качества жизни, нарастающей инвалидизации и смерти. Неинтервенционное ретроспективное исследование естественного течения заболевания ALX-HPP-502 включало медицинские карты 32 несовершеннолетних пациентов с ювенильной ГФФ с аномалией скелета: у пациентов наблюдался широкий спектр осложнений, включая искривление длинных костей (59%), нарушение походки (или неправильный способ ходьбы, 59%), боль в суставах (53%), боль в костях (50%), мышечная слабость, ограничивающая повседневную активность (47%), мышечная боль (38%) и переломы (34%). Восемьдесят восемь процентов пациентов нуждались в хирургическом или медицинском вмешательстве, 63% нуждались в лекарствах для лечения симптомов и 13% нуждались в инвалидных креслах и/или средствах передвижения. Перинатальная форма ГФФ летальна в 100% случаев без лечения. Общая выживаемость пациентов с ГФФ оценивалась в многоцентровом ретроспективном неинтервенционном исследовании естественного течения заболевания с анализом медицинских карт у детей с перинатальной и детской формой ГФФ (48 карт пациентов из 12 исследовательских центров в 7 странах: 13 пациентов были живы, 35 умерли). Деформация грудной клетки, респираторный дистресс, дыхательная недостаточность, задержка развития и повышенный уровень кальция присутствовали более чем у 70% пациентов в возрасте от рождения до 5 лет. Общая выживаемость пациентов, получавших препарат асфотаза альфа, в течение 7 лет, составила 87%, по сравнению с группой с естественным течением заболевания – 27%.

3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

ПНГ является хроническим заболеванием, и лечение патогенетическими средствами рекомендуется на протяжении жизни пациента. При перерыве в терапии высокая вероятность развития прорывного внутрисосудистого гемолиза, его жизнеугрожающим осложнением являются тромбозы различных локализаций. Применение препаратов патогенетической терапии внесло значительный вклад в улучшение оказания медицинской помощи пациентам с ПНГ, однако результаты лечения остаются в целом неудовлетворительными. Несмотря на проводимое лечение, по данным литературы, до 35% пациентов с ПНГ умирают в течение 5 лет после постановки диагноза, а в течение 10–15 лет после постановки диагноза этот показатель увеличивается до 50%. По данным реальной клинической практики прорывной гемолиз на фоне стандартной терапии ингибиторами C5 фрагмента комплемента наблюдался у 20% (по мировым данным у 11%–27%). В настоящее время на территории РФ зарегистрированы три патогенетических препарата для терапии ПНГ: C5 ингибиторы – экулизумаб и равулизумаб, ингибитор C3 – пэгцетакоплан, особенности их применения указаны в клинических рекомендациях «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия». Экулизумаба и равулизумаб имеют аналогичные механизмы действия и аналогичные зарегистрированные показания. Учитывая пролонгированный период действия равулизумаба, его доказательную базу, препарат следует рассматривать как предпочтительную терапевтическую опцию для пациентов с ПНГ младше 18 лет, пациентов с ПНГ с отсутствующим или крайне затрудненным венозным доступом, пациентов с ПНГ, проживающих удаленно от места введения препарата с целью сохранения приверженности к лечению, качества жизни и снижения возможных осложнений, связанных с пропуском инфузий препарата или смещением графика введений. Ингибиторы системы комплемента, показанные для лечения ПНГ, должны назначаться персонализировано на основании клинических особенностей течения болезни у пациента с ПНГ; с точки зрения безопасности пациентов, недопустима замена препаратов и схем лечения без подтвержденных медицинских показаний.

4. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Подходы к терапии аГУС описаны в клинических рекомендациях «Гемолитико-уремический синдром», согласно которым всем детям с подтвержденным диагнозом аГУС необходимо назначение терапии экулизумабом. В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована высокая эффективность экулизумаба в виде быстрой ликвидации активности гемолиза (в среднем за 7-14 дней) и признаков активной тромботической микроангиопатии (ТМА) у 88% пациентов с продолжительностью гематологической ремиссии на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов. При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших экулизумаб отмечена достоверная разница в проценте достигших терминальной стадии ХБН к году наблюдения (25% и 63% соответственно). По данным >5 лет наблюдения за пациентами с аГУС, применение экулизумаба снижает частоту рецидивов ТМА в 13,7 раз, в сравнении с периодом отсутствия лечения. По возможности, лечение экулизумабом должно быть начато в течение 24-48 ч от манифестации аГУС или поступления в клинику. С 2019 г. в России зарегистрирован первый биоаналог экулизумаба. Препарат прошел клинические исследования и полученные в ходе исследований результаты подтвердили его равную эффективность с оригинальным препаратом в лечении акушерского аГУС,

как в отношении купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии, так и в отношении профилактики рецидивов аГУС. Для лечения аГУС в РФ также зарегистрирован другой препарат – равулизумаб. Патогенетическое лечение должно продолжаться на протяжении не менее 6 месяцев, после чего продолжительность лечения необходимо определять для каждого пациента индивидуально. Пациентам с высоким риском рецидива ТМА по оценке лечащего врача (или по клиническим показаниям) может потребоваться длительная терапия, а при отмене появление признаков ТМА, в том числе тяжелых форм геморрагического синдрома, ишемическое повреждение органов: почек, ЦНС, а также сердца, легких, ЖКТ.

5. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ)

ЗСОНМ – орфанные заболевания, сопровождающиеся аутоиммунным поражением центральной нервной системы (ЦНС) и быстро приводящее к глубокой инвалидизации. Терапию необходимо начинать сразу после постановки диагноза, с момента выявления первого симптома, поскольку первое же обострение может привести к тяжелому необратимому повреждению нервной системы. ЗСОНМ характеризуются быстрым накоплением неврологического дефицита с каждым обострением, и это приводит к быстрой глубокой инвалидизации. Согласно данным литературы, 50% пациентов с ЗСОНМ нуждаются в инвалидной коляске уже через 5 лет, 62% полностью теряют зрение; при отсутствии лечения смерть наступает в среднем через 17 лет. Более 70% пациентов, получавших лечение (сатрализумаб), не имели рецидивов на протяжении четырех лет участия в открытых расширенных исследованиях SAKuraStar (73%) и SAKuraSky (71%) с благоприятным профилем безопасности. Препарат сатрализумаб одобрен в 58 странах, включая РФ. Эффективность другого препарата, экулизумаба, для лечения оптиконевромиелитассоциированных расстройств была установлена в исследовании NMOSD Study 1, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 143 пациента. По сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, у пациентов, принимавших экулизумаб, снизились годовые показатели госпитализаций (0,04 для экулизумаба по сравнению с 0,31 для плацебо), необходимости применения кортикостероидов для лечения острых рецидивов (0,07 для экулизумаба по сравнению с 0,42 для плацебо) и плазмозамещающих процедур.

6. Спинальная мышечная атрофия (СМА)

Препараты для лечения СМА:

Препарат	ЖНВЛП*	ВЗН	Фонд «Круг добра	РЛО г. Санкт-Петербург
Нусинерсен	Да	Нет	Да (дети до 18 лет + 1 год)	Да (взрослые)
Рисдиплам	Да	Нет	Да (дети до 18 лет + 1 год)	Да (взрослые)
Онасемноген абепарвовек	Нет	Нет	Да (дети до 18 лет + 1 год)	Нет

По данным Клинических рекомендаций по СМА у детей: «Прямого сравнения лекарственных препаратов не существует в виду сложности набора групп сравнения. Решение о выборе препарата должно приниматься лечащим врачом-неврологом с учетом количества копий SMN2, исходного функционального статуса пациента, пути введения, кратности приема и данных фармакоэкономических исследований». Рекомендуются как можно раньше начинать патогенетическую терапию всем пациентам со СМА после молекулярно-генетического подтверждения диагноза с целью достижения наилучшего терапевтического эффекта. По данным Клинических рекомендаций 2024 года по СМА у взрослых: показанием к применению нусинерсена и рисдиплама является СМА всех типов, без ограничения по типу заболевания, возрасту дебюта или текущему возрасту пациента; рекомендуется как можно раньше начинать патогенетическую терапию СМА всем пациентам с генетически подтвержденным диагнозом (вне зависимости от возраста дебюта заболевания, текущего возраста пациента и исходного функционального статуса) с целью достижения наилучшего терапевтического эффекта. Учитывая единые патофизиологические механизмы течения и неуклонное прогрессирование СМА при различных её типах, текущее состояние пациента не следует рассматривать как повод к отказу от патогенетической терапии. По этой же причине некорректно использование концепции «реабилитационного потенциала» для определения необходимости патогенетического лечения при СМА. Фармакоэкономические преимущества патогенетических средств терапии были изучены в работе Куликова А.Ю., Проценко М.В., Серпика В.Г. «Эффективность государственных затрат на лечение СМА с точки зрения анализа «влияния на бюджет» (представлены результаты анализа затрат и анализа влияния на бюджет препаратов нусинерсен и рисдиплам, как для детской популяции больных, так и для взрослых).

7. Болезнь Помпе (БП)

БП связана с патологическим накоплением гликогена и продуктов его метаболизма в клетках. Всех пациентов с БП, независимо от времени начала, отличают неуклонно прогрессирующий характер течения

болезни и полиорганная патология. Продолжающееся отложение гликогена в тканях-мишенях нарушает их функцию и, в конечном итоге, приводит к необратимым структурным изменениям тканей и гибели больного БП. Подходы к терапии БП отражены в клинических рекомендациях «Болезнь Помпе», согласно которым рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии пациентам с установленным диагнозом БП с целью замедления прогрессирования болезни, улучшения состояния костно-мышечной системы и стабилизации состояния дыхательной системы, повышения выживаемости и удлинения периода их жизни до наступления необходимости в вентиляции легких и кресле-коляске. Единственным препаратом для патогенетической терапии является алглюкозидаза альфа, препарат зарегистрирован в РФ. Применение алглюкозидазы альфа в качестве ферментзаместительной терапии является экономически целесообразным вариантом лечения в сравнении со стандартной терапией («Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом в Российской Федерации» Колбин А.С., Виллом И.А., Балькина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И.): случае манифестации БП в детском возрасте прямые медицинские затраты были на 11,4 %, а непрямые немедицинские — почти на 40 % ниже в случае применения алглюкозидазы альфа в сравнении со стандартной симптоматической терапией при горизонте моделирования в 1 год. В случае манифестации БП во взрослом возрасте стратегия применения алглюкозидазы альфа высокоэффективна, но более затратна — 44,1 млн руб./пациент — в сравнении со стандартной терапией. При этом расходы на купирование осложнений БП были меньше наполовину таковых при стандарте.

8. Общей проблемой при лекарственном обеспечении для всех орфанных заболеваний является отсутствие преемственности терапии для «выпускников» Фонда «Круг Добра» и связанные с этим перерывы в лечении. Перерывы в терапии недопустимы, например, при следующих заболеваниях:
- перерыв в терапии ПНГ ассоциирован с высокой вероятностью прорывного гемолиза;
 - перерыв лечения ЗСОНМ может привести к обострению, которое может привести к обострению, усугублению инвалидизации и жизнеугрожающему состоянию;
 - в случае перерыва в терапии миастении Гравис возникает риск прогрессирующего усугубления симптомов миастении и миастенических кризов; миастенический криз является жизнеугрожающим состоянием, который может привести к летальному исходу.
 - нейрофиброматоз 1: прерывание лечения у пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1 может привести к активному росту плексиформных нейрофибром, которые могут обезображивать внешне, мешать функционированию жизненно-важных органов и систем вплоть до развития жизнеугрожающих состояний.

Для решения данной проблемы необходимо включение в территориальную программу государственных гарантий региона статьи, фиксирующей финансовые обязательства по обеспечению орфанных пациентов с указанием конкретных нозологий на основании сведений от Фонда Круг Добра о пациентах достигших 19 лет. Для этих целей возможно инициировать предложение расширить Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (Перечень-17) (включая в него редкие заболевания, имеющиеся в эпидемиологическом перечне Минздрава и имеющие зарегистрированные на территории РФ лекарственные препараты для терапии). Такой подход поддерживается некоторыми регионами (например, закреплен в рекомендациях по результатам проведения тематических круглых столов в органах законодательной власти субъектов РФ, в частности, Вологодской, Московской, Мурманской, Смоленской областей, Краснодарского и Хабаровского краев)*. Финансирование лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, включенными в Перечень-17, является целевым, позволяет точно планировать и контролировать лекарственное обеспечение. Включение в Перечень-17 новых заболеваний и внесение новых пациентов в регистр программы не увеличит финансовую нагрузку на бюджет, так как данный шаг фактически перенаправит в программу уже существующие расходы на пациентов-инвалидов с редкими заболеваниями.

с уважением,

Председатель Правления Ассоциации клинических фармакологов Санкт-Петербурга



Хаджидис А.К.

* Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям Комитета Государственной Думы по охране здоровья, 2022г.