

Экономическая оценка лекарств для редких заболеваний. Должна ли она выполняться и если да, то каковы ее особенности?

Плавинский С.Л.

ГБОУ ВПО Северо-Западный Медицинский Университет им. И. И. Мечникова

Законодательство о лекарствах для редких заболеваний, первоначально принятое в США, а затем и в ряде других стран мира, привело к формированию специфического рынка препаратов для редких лекарств и резкому увеличению числа предлагаемых препаратов. Вместе с тем, цены на инновационные препараты зачастую достаточно высоки, что порождает дебаты об их стоимостной эффективности и том, что эффективность лекарств для редких заболеваний в принципе сложно проверить ввиду их редкости. В статье обсуждаются типы дизайнов, которые могли бы полезны для повышения эффективности исследований, приводятся примеры исследований, проводившихся стандартным дизайном, отмечается, что для большинства заболеваний можно получить оценки эффективности, но при малом размере выборки они будут не очень точными, что затрудняет анализ стоимости-эффективности. В этой связи обсуждаются ряд механизмов, которые предлагались для выхода из сложившейся ситуации.

Ключевые слова: редкие заболевания, дизайн клинических исследований, анализ стоимости-эффективности, года жизни, откорректированные на качество, схемы возмещения

История развития фармацевтического рынка лекарств для редких заболеваний должна начинаться, скорее всего, с трагедии талидомида. Талидомид был запатентован компанией Chemie Grunenthal в Германии в 1954, однако синтезирован, скорее всего, был раньше, как антидот при отравлении нервно-паралитическими газами. Он поступил в продажу в 1957 году как обезболивающее, седативное средство и противорвотное для лечения токсикоза первой половины беременности, без прохождения предклинических исследований на беременных животных (считалось, что препарат не проникает сквозь плаценту). К 1961 году стало понятно, что препарат вызывает серьезную патологию у плода и в том же году он был отозван с рынка, оставив после себя более 10000 детей с врожденными аномалиями в 46 странах [1]. Трагедия талидомида обеспечила легкое прохождение в Конгрессе и Сенате США поправок к закону о Продуктах питания, косметических средствах и лекарствах, которые сделали процесс регистрации лекарственного средства значительно более дорогим и долгим. Резкое удорожание вывода лекарственных средств на рынок очевидно должно было сказаться на том сегменте фармацевтического рынка, где возможности возврата на инвестиции будут минимальными – при разработке лекарств для заболеваний, где пациентов мало. Поэтому в 1983 году в США был принят закон «Об орфанных препаратах» (Orphan Drug Act) – интересно, что его автором являлся тот же парламентарий (H. Waxman), который годом позднее будет соавтором закона, который создаст индустрию воспроизведенных лекарств (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act).

Задачей закона об орфанных препаратах была защита индустрии, работающей в области редких заболеваний и создание такого режима, который бы не приводил, к тому, что лекарства в области редких заболеваний «сиротуют» (никто не будет тратиться на вывод

их на рынок). В рамках закона было определено, что редким считается заболевание или состояние, численность лиц, страдающих которым на территории США таково, что нет возможности ожидать, что стоимость разработки и вывода на рынок США этого препарата будет покрыта доходами от продаж этого препарата в США. Закон предусматривал, прежде всего, возможность получения налоговых льгот (в размере 50% от стоимости клинических исследований), разрешено было вычитать из налогооблагаемой базы расходы на испытания, понесенные на территории других государств, если популяция пациентов в США была недостаточной, были выделены средства, чтобы Министерство здравоохранения США поддерживало исследования препаратов для редких заболеваний. Кроме того, закон гарантировал семилетний срок рыночной эксклюзивности для препаратов, не имевших патента (первоначально рыночная эксклюзивность предоставлялась только не запатентованным лекарствам, а вот в 1985 году эти ограничения были изъяты и, соответственно, режим рыночной эксклюзивности распространился на все препараты). Интересно, что в первоначальной версии закона не было установлено численного порога для определения редкого заболевания, предполагалось, что производитель должен будет доказать, что он не сможет покрыть расходы по выводу препарата на рынок вне зависимости от размера целевой популяции. В 1984 году в закон были внесены поправки, установившие численность популяции, ниже которой спонсор не был обязан демонстрировать невозможность компенсировать расходы на вывод препарата на рынок – 200 тысяч человек во всех США. Спонсор мог получить статус орфанного для препарата, и в том случае, если популяция пациентов, которые будут его получать превышала 200 тысяч человек, но тогда он должен был доказать, что не сможет компенсировать расходы по разработке препарата и выводу его на рынок.

Два фактора предопределили (и определяют) важное влияние закона на фармацевтический рынок – во-первых, речь в нем шла о редких заболеваниях и состояниях, а во-вторых, он действительно создавал привлекательные условия для создания лекарств для редких заболеваний.

Известным примером такой привлекательности является тот факт, что до принятия закона об орфанных препаратах, для лечения редких заболеваний были разработаны 38 препаратов, в период с 1983 по 2009 год были выведены на рынок 350 препаратов для редких заболеваний (т.е. примерно по 13 в год) и они составили почти 30% всех инновационных препаратов, разрешенных FDA в период с 2004 по 2008 годы [2]

Глядя на успешность закона об орфанных препаратах, аналогичное законодательство было принято в 1993 году в Японии (препараты получали 10 лет рыночной эксклюзивности) и в 2000 году в Европейском Союзе (также 10 лет эксклюзивности).

Численные определение редкого заболевания в разных юрисдикциях различаются. Как было отмечено выше, это 200000 человек в США (с фактически снижающейся распространенностью от 85 на 100 тысяч в 1984 до 66 на 100 тысяч в 2008), 50 тысяч

человек в Японии (распространенность примерно 40 на 100 тысяч) и 50 на 100 тысяч в Европейском Союзе [3]. В Российской Федерации п. 1 ст. 44 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ установил, что «редкими» считаются заболевания, для которых распространенность не превышает 10 на 100 тысяч (примерно аналогично законодательству Австралии, где редкое заболевание – такое, которым страдают не более 2000 австралийцев, соответственно распространенность составляет 9-11 на 100 тысяч).

Вместе с тем, законодательство о редких заболеваниях неоднократно подвергалось критике на основании того, что (1) малое число пациентов зачастую не позволяет оценить достаточно полно эффективность и безопасность новых препаратов и стандарты качества исследований по отношению к ним несколько «расслаблены»; (2) фармацевтические компании получают неоправданные монополистические доходы, в результате чего не все пациенты получают доступ к новым препаратам; (3) внимание к редким заболеваниям делает пациентов с ними «особыми», иными словами общество, благодаря таким законам «ценит редкость» и (4) зачастую пациентов мало и поэтому политически проще оплатить пациентам с редкими заболеваниями лечение, даже малоэффективное, чем проводить его оценку и обосновывать отказ в покрытии (важно для стран, где государство оплачивает лечение) [4, 2, 5, 6].

Начать рассмотрение этих претензий надо с мысленного эксперимента, который предложил своим слушателям С. McCabe, который много раз указывал на то, что оценка стоимостной эффективности препаратов для редких заболеваний должна проводиться так же, как и для любых других препаратов.

- «Петру 35 лет. У него жена и двое детей (мальчику – 5 лет и девочке 3 года). Ожидаемая продолжительность его жизни 5 лет. Течение заболевания таково, что он не может ни работать, ни смотреть за детьми. Жена вынуждена уйти с работы, чтобы ухаживать за ним и детьми. Альтернативного лечения не существует. Распространенность заболевания 1 случай на 20 тысяч населения»
- «Ивану 35 лет. У него жена и двое детей (мальчику – 5 лет и девочке 3 года). Ожидаемая продолжительность его жизни 5 лет. Течение заболевания таково, что он не может ни работать, ни смотреть за детьми. Жена вынуждена уйти с работы, чтобы ухаживать за ним и детьми. Альтернативного лечения не существует. Распространенность заболевания 1 случай на 4 тысячи населения»

Действительно ли выигрыш в здоровье Петра ценнее, чем выигрыш в здоровье Ивана? Вряд ли на этот вопрос можно ответить утвердительно (потому, что утвердительный ответ на этот вопрос логически приводит к необходимости отмены законодательства о редких заболеваниях, если считать, что у Ивана «превратности судьбы», что ему «не повезло» иметь редкое заболевание, то тогда почему не перевернуть этот аргумент и не считать редкие заболевания «превратностями судьбы»).

В реальности все законодательство создавалось для того, чтобы у Петра и Ивана были одинаковые возможности получить лечение, а не для того, чтобы у Петра было больше возможностей, чтобы получить помощь.

Если принять эту базовую этическую позицию, то необходимо отметить, что лекарства для редких заболеваний должны проходить такую же фармакоэкономическую оценку, которую проходят все остальные препараты, может быть с некоторыми модификациями, которые будут отмечены далее. Для адекватной фармакоэкономической оценки необходимо располагать адекватными данными по эффективности и безопасности препаратов и данными об их стоимости. Данные об эффективности и безопасности препаратов получают в клинических испытаниях и, соответственно, именно особенности их организации важны для дальнейшей оценки.

Дизайн клинических испытаний для редких заболеваний должны соответствовать тем же требованиям, которые предъявляются к исследованиям более распространенных заболеваний [7]. Вместе с тем, поскольку основной проблемой для исследований редких заболеваний является набор пациентов, существует целый ряд дизайнов, которые требуют значительно меньшего числа участников в сравнении с обычным РКИ, что делает их наиболее привлекательным для изучения редких заболеваний [8-12].

Рандомизированное контролируемое исследование является «золотым» стандартом клинических испытаний, поскольку позволяет минимизировать систематические ошибки. Однако сама процедура рандомизации становится этически мало приемлемой, если, как это часто происходит с препаратами для лечения редких заболеваний, альтернативной терапии нет, а тот факт, что новый препарат ликвидирует известный молекулярный дефект, не позволяет исследователю всерьез предположить, что новая терапия «не лучше, чем плацебо».

Вместе с тем, если заболевание относительно часто встречается (не ультра-редкое) чаще всего используется стандартный вариант рандомизированного контролируемого исследования. Так, например, исследование III фазы бимагрумаба, нового препарата (моноклонального антитела) для лечения спорадического миозита с тельцами включения, распространенность которого составляет 1,49 на 100 тысяч населения в целом и 5,13 на 100 000 населения старше 50 лет [13], включит 240 человек, которые будут рандомизированы в 4 группы: три будут получать бимагрумаб в разной дозе (высокая, средняя, низкая), а одна – 60 человек - плацебо. Исследование началось в марте 2013 и планируется для завершения в декабре 2015 (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01925209>) – срок наблюдения – 52-104 недели.

Несколько более сложным с организационной точки зрения должно было быть исследование препарата ивокафтор, который был оригинально испытан на пациентах с муковисцидозом и мутацией G551D в гене CFTR (во всем мире насчитывается примерно 2000 таких пациентов). В исследование были включены 167 пациентов, т.е. в

исследование было включено 8,4% мировой популяции таких пациентов, поэтому исследование проводилось в 65 центрах по всему миру (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909532>).

Более характерным является использование меньшего числа пациентов, как, например, в исследовании препарата SD-101, используемого для местной терапии у пациентов с буллезным эпидермолизом (распространенность, примерно 0,9 на 100 000 населения), когда в РКИ были включены 48 пациентов рандомизированных в три группы, одна из которых (16 человек) получала плацебо (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02014376>). С другой стороны, хорошо известна история исследования итраконазола для профилактики грибковых инфекций при хроническом гранулематозе, когда потребовалось 10 лет, чтобы набрать в исследование 39 пациентов [14].

Альтернативные формы организации могут включать варианты с внешним или историческим контролем, а также использовать пациентов как собственную контрольную группу [15]. В исследованиях с внешним или историческим контролем, все пациенты принявшие участие в исследовании получают новую терапию, и результаты лечения сравниваются с популяцией пациентов, получающих стандартную терапию. Если исторические данные являются достоверными и они относительно легкодоступны, такой дизайн является эффективным, поскольку требуется набирать меньше пациентов. Однако следует помнить, что выбор исторического контроля должен быть таким, чтобы не внести систематическую ошибку (например, путем подбора более тяжелых исторических контролей или того факта, что на исходы лечения могло повлиять изменение условий ухода за пациентами, а не новая терапия).

Дизайн, который избегает проблем с историческим контролем – это использование параллельного контроля, когда пациенты выступают в роли собственной контрольной группы. Такие дизайны особенно желательны, если вариабельность изучаемых показателей между пациентами значительно больше, чем у самого пациента от одного периода к другому. В такой ситуации влияние случайной ошибки снижается, и требуется набирать меньшее количество пациентов. Примерами таких исследований являются исследования с перекрестным дизайном и т.н. дизайны «N раз по 1». Строго говоря, оба типа дизайна аналогичны, поскольку каждый пациент получает как новую терапию, так и стандартную терапию (или плацебо). В случае классического перекрестного дизайна группа пациентов получает активную терапию или стандартную терапию одну за другой, либо в рандомизированном порядке. Данные сравниваются между периодами. В случае «N раз по 1» рандомизируется порядок назначения терапии у каждого пациента [16-18]. Следует, однако, учитывать некоторые проблемы, которые возникают с данными дизайнами – первое и важнейшее, что только быстро меняющиеся параметры могут быть использованы в качестве показателей исхода и, кроме того, необходимо учитывать период «вымывания» (washout) для действия предшествующей терапии, а также возможность того, что применение терапии необратимо меняет состояние пациента и его ответ на последующую терапию. Именно поэтому перекрестные дизайны редко бывают

менее, чем трехпериодные, а зачастую должны быть даже четырехпериодными даже при сравнении двух методов лечения. Вместе с тем, если условия, требующиеся для проведения исследования, выполняются, для редких заболеваний это может оказаться наиболее адекватным дизайном, поскольку рандомизация проводится, маскирование возможно, а использование внутрисубъектной вариабельности оценок показателей исхода резко повышает статистическую мощность исследования.

Кроме того, потребность в пациентах может быть снижена путем использования факториальных дизайнов [7], которые используются при одновременном тестировании двух вмешательств, которые, правда, не должны взаимодействовать друг с другом. Фактически при использовании факториального дизайна проводятся два исследования на одной и той же популяции пациентов, практически за стоимость одного.

Как отмечается в докладе Института Медицины, посвященного редким заболеваниям, важным в отношении организации адекватных исследований является появление руководств FDA по организации адаптивных клинических испытаний и исследований «не меньшей эффективности» [2].

Исследования «не меньшей эффективности» устраняют этические проблемы сравнения с плацебо, поскольку в них отсутствует группа плацебо, а новый препарат сравнивается с имеющейся терапией. Основным в таких исследованиях является изменение тестируемой гипотезы с гипотезы превосходства новой терапии на гипотезу о том, что новая терапия «не хуже» чем существующая, на заранее определенный максимальный порог. Хотя это облегчает этическую сторону проведения испытаний, в дальнейшем с такими результатами будет сложно добиться от регуляторов теплого приема, поскольку большинство стран не согласно платить значительные средства за аналогичное по эффективности лечение, поэтому такие исследования не получают распространения в областях, где нужны инновации.

С другой стороны, исследования с адаптивным дизайном, позволяют добиться более эффективного проведения эксперимента, направленного на установление превосходства нового метода лечения. В отличие от обычно клинического испытания, когда все пациенты включаются в группы определенного заранее размера и наблюдаются на протяжении заранее определенного периода времени, адаптивный дизайн предполагает, что исследование идет постадийно, вначале на одной группе, на которой уточняется возможность получения ожидаемого результата, корректируется, по необходимости размер выборки, либо объединяются или вовсе удаляются подгруппы [19]. По терминологии FDA такие дизайны относятся к группе «современных» и, учитывая тот факт, что закон об орфанных лекарствах предполагает необходимость сотрудничества и помощи FDA в деле планирования испытаний таких лекарств, они могут стать важными для орфанных лекарств в ближайшем будущем.

Важной, но редко обсуждаемой проблемой является то, что конечные точки, выбираемые для оценки эффективности орфанных препаратов, очень часто являются суррогатными (например, в онкологии часто используется «выживаемость без прогрессирования» вместо общей выживаемости). При этом эксперты должны быть уверены в том, что суррогатные конечные точки жестко коррелируют (пусть и с каким-то отставанием) с истинными конечными точками и важными для пациента исходами.

Сохраняющиеся сомнения в адекватности исследований эффективности и безопасности препаратов для редких заболеваний [20, 21] требуют не принятия факта сниженного качества исследований, а более тщательного планирования и исполнения клинического эксперимента. Очевидно, что для получения наиболее адекватных данных с наименьшим числом пациентов и за наиболее короткий промежуток времени, необходимо значительное внимание к организации исследований и инновации в их проведении [22, 23, 2]. Кроме того, ряд авторов подчеркивают роль клинической фармакологии в разработке и апробации лекарств для редких заболеваний [24, 25].

Вместе с тем, ряд последних исследований показывает, что качество исследований в области редких заболеваний не так уж сильно отстает от других областей – в Голландии для 11 наиболее дорогих лекарственных средств для лечения орфанных заболеваний оценка эффективности в рамках РКИ имела в 60% случаев [26], что совпадало с данными европейского регулятора [27], однако отмечалось, что исследования стоимости-эффективности и влияния на бюджет встречались значительно реже.

Отмеченная «нехватка» фармакоэкономических исследований становится понятнее, если взглянуть на оценку одного из наиболее известных фармакоэкономических показателей – стоимости за 1 год жизни, откорректированный на качество (QALY), выполненный специалистами британского NICE в отношении ряда орфанных лекарственных препаратов.

Таблица 1. Стоимость на 1 QALY для ряда ультраорфанных и орфанных препаратов (по [28])

Препарат	Заболевание	Стоимость на 1 QALY (фунты стерлингов)
Ультра-редкие заболевания (менее 1 на 50000)		
Бета адалазидаза	Фабри	203,009
Имиглюцераза	Гоше I и III	391,244
Ларонидаза	МПС I	334,880
Миглюстат	Гоше I	116,800
Нонаког альфа	Гемофилия B	172,500
Илопрост	Первичная легочная гипертензия	23,324
Редкие заболевания >1:50000 <1:2000		
Инфликсимаб	Ювенильный ревматоидный артрит	16,082
Темозоломид	Злокачественная глиома	35,000

Гемцитабин	Рак поджелудочной железы	12,550
------------	--------------------------	--------

Очевидно, что наблюдается выраженное различие в стоимости одного QALY между просто редкими заболеваниями и тем, что неофициально называется «ультра-редкими». Одно из неофициальных определений гласит, что ультра-редкое заболевание – это такое, которым поражены менее 20 тысяч человек во всем мире. Соответственно, стоимость терапии такими препаратами оказывается крайне высокой, поскольку производителями просто не удастся окупить все расходы на разработку и вывод препаратов на рынок в одной стране.

Более высокая цена многих препаратов для редких, в особенности ультра-редких заболеваний объясняется меньшей популяцией пациентов. Проведенные исследования [29] показывают, что чистая приведенная стоимость (сумма всех бывших и будущих доходов от продажи препарата дисконтированная на 2011 год) составляет 12,1 млрд. долларов США для орфанного препарата и 11,5 млрд. долларов США для не орфанного. При этом надо помнить, что, например, для европейского рынка 44% лекарств выведенных на рынок как редкие, были предназначены для лечения онкологических заболеваний, 30% относились к группе впервые появляющегося лечения неонкологических заболеваний, 16% относились к группе препаратов для неонкологических редких болезней для которых существует другое лечение и, наконец, 10% относились к группе лекарственных препаратов, использовавшихся ранее по другим назначениям, которые затем, как было показано, могут быть использованы для лечения редкого заболевания [30]. Средняя цена годовичного лечения в этих группах составила 34,7 тысячи евро для онкологических препаратов, 200,7 тысячи евро для препаратов, лечащих редкие (обычно ультра-редкие) заболевания, для которых ранее терапии не существовало; 24 тысячи евро для неонкологических редких заболеваний у которых существует терапия и, наконец, 16 тысяч евро для препаратов, использовавшихся ранее по другим показаниям. Авторы приводят данные, что стоимость терапии новыми онкологическими препаратами, не зарегистрированными как препараты для лечения редких форм злокачественного новообразования, составляет примерно 31,2 тысячи евро.

При этом многие биотехнологические компании, специализирующиеся на редких болезнях, реинвестируют в исследования до 25% доходов, в сравнении с 16% в фармацевтической индустрии в среднем и примерно 4% среди компаний, специализирующихся на электронике [30]. Иными словами, высокая цена препаратов определяется затратами, которые были сделаны на этапе исследований и, соответственно, более высокая цена препаратов объясняется не тем, что редкость ценится больше, а просто тем, что без большей стоимости препараты для редких заболеваний не разрабатывались бы.

Соответственно, одной из наиболее важных проблем является не стоимость препарата, а соотношение стоимости и эффективности и вот тут, как видно из таблицы 1, ультра-редкие заболевания резко отличаются от других. Для того, чтобы справиться с этой проблемой

было предложено ввести повышающие коэффициенты для индекса качества жизни, используемого в QALY [5], зависящие от распространенности заболевания, например, если заболевание редкое, но не ультра-редкое, коэффициент может быть равен двум, а если ультра-редкое – четырем. Это автоматически приведет к повышению порога «готовности заплатить» в два раза для редких и в четыре раза для ультра-редких заболеваний.

Однако реальной проблемой для многих ультра-редких заболеваний является крайняя неопределенность оценок, поскольку статистически, чем меньше размер выборки, тем выше неопределенность полученного результата. По этой причине на основании данных, которые собираются для регистрации может оказаться невозможным сделать реальную оценку стоимости-эффективности, поскольку диапазон возможных значений в рамках анализа чувствительности будет очень велик. По этой причине, для ультра-редких заболеваний значительно более разумным явилось бы продолжающееся после лицензирования наблюдение за эффективностью препарата и периодическая переоценка результатов. Для этого предлагались разные схемы, например «не вылечили, не заплатили» (если определенные показатели эффективности не достигнуты, средства, потраченные на лечение, возвращаются плательщику [31]), а также схемы разделения рисков [32]. В последнем случае, когда его использовали в Великобритании, между фармацевтической компанией и правительством было достигнуто соглашение, согласно которому, если обговоренный терапевтический эффект не будет достигнут, стоимость лекарства будет понижена так, чтобы соответствовать стандартному порогу «готовности заплатить».

Но любые подобные схемы требуют постоянного сбора информации об эффективности и периодической переоценки эффективности и затратности лечения. Таким образом, проводить экономическую оценку в области редких заболеваний необходимо, но при этом надо дополнять регистрационные данные дальнейшими исследованиями и отрабатывать новые, более эффективные дизайны исследований сравнения. Высокая стоимость лекарства в отрыве от его эффективности не говорит ни о чем, но и считать, что государство должно платить даже за минимальный эффект вряд ли возможно.

Литература

[1] *Lachmann, P. J. The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceuticals / P. J. Lachmann // QJM. — 2012. — Dec. — Vol. 105, no. 12. — Pp. 1179–1189.*

[2] *Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. Rare Diseases and Orphan Products:: Accelerating Research and Development / Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Ed. by T. F. Boat, M. J. Field. — Washington, D.C.: National Academies Press, 2011. — P. 443.*

[3] *Kilcoyne, A. Pharmaceutical Medicine / A. Kilcoyne, D. O'Connor, P. Ambery. — Oxford: Oxford University Press, 2013. — P. 480.*

- [4] McCabe, C. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? / C. McCabe, K. Claxton, A. Tsuchiya // *BMJ*. — 2005. — Oct. — Vol. 331, no. 7523. — Pp. 1016–1019.
- [5] Hughes, D. A. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? / D. A. Hughes, B. Tunnage, S. T. Yeo // *QJM*. — 2005. — Nov. — Vol. 98, no. 11. — Pp. 829–836.
- [6] Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? / S. Simoens, D. Cassiman, M. Dooms, E. Picavet // *Drugs*. — 2012. — Jul. — Vol. 72, no. 11. — Pp. 1437–1443.
- [7] Appel, L. J. A primer on the design, conduct, and interpretation of clinical trials / L. J. Appel // *Clin J Am Soc Nephrol*. — 2006. — Nov. — Vol. 1, no. 6. — Pp. 1360–1367.
- [8] Wilcken, B. Rare diseases and the assessment of intervention: what sorts of clinical trials can we use? / B. Wilcken // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2001. — Apr. — Vol. 24, no. 2. — Pp. 291–298.
- [9] Why "underpowered" trials are not necessarily unethical / S. J. Edwards, R. J. Lilford, D. Braunholtz, J. Jackson // *Lancet*. — 1997. — Sep. — Vol. 350, no. 9080. — Pp. 804–807.
- [10] Griffiths, M. "Underpowered" trials / M. Griffiths // *Lancet*. — 1997. — Nov. — Vol. 350, no. 9088. — P. 1406.
- [11] Lilford, R. J. Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum / R. J. Lilford, J. G. Thornton, D. Braunholtz // *BMJ*. — 1995. — Dec. — Vol. 311, no. 7020. — Pp. 1621–1625.
- [12] Pocock, S. J. Randomized trials or observational tribulations? / S. J. Pocock, D. R. Elbourne // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Jun. — Vol. 342, no. 25. — Pp. 1907–1909.
- [13] Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis / M. Needham, A. Corbett, T. Day et al. // *J Clin Neurosci*. — 2008. — Dec. — Vol. 15, no. 12. — Pp. 1350–1353.
- [14] Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease / J. I. Gallin, D. W. Alling, H. L. Malech et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Jun. — Vol. 348, no. 24. — Pp. 2416–2422.
- [15] Sacks, H. Randomized versus historical controls for clinical trials / H. Sacks, T. C. Chalmers, H. Smith // *Am. J. Med.* — 1982. — Feb. — Vol. 72, no. 2. — Pp. 233–240.
- [16] Determining optimal therapy—randomized trials in individual patients / G. Guyatt, D. Sackett, D. W. Taylor et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Apr. — Vol. 314, no. 14. — Pp. 889–892.
- [17] Reitberg, D. P. Advances in single-patient trials for drug treatment optimization and risk management / D. P. Reitberg, S. L. Weiss, E. del Rio // *Drug information journal*. — 2005. — Vol. 39, no. 2. — Pp. 119–124.
- [18] Rosenberger, W. F. Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations / W. F. Rosenberger // *Control Clin Trials*. — 1999. — Aug. — Vol. 20, no. 4. — Pp. 328–342.
- [19] Dragalin, V. Adaptive designs: terminology and classification / V. Dragalin // *Drug Information Journal*. — 2006. — Vol. 40, no. 4. — Pp. 425–435.
- [20] Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? / E. A. Richey, E. A. Lyons, J. R. Nebeker et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Sep. — Vol. 27, no. 26. — Pp. 4398–4405.
- [21] Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases / J. Mitsumoto, E. R. Dorsey, C. A. Beck et al. // *Ann. Neurol.* — 2009. — Aug. — Vol. 66, no. 2. — Pp. 184–190.
- [22] Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions / R. C. Griggs, M. Batshaw, M. Dunkle et al. // *Mol. Genet. Metab.* — 2009. — Jan. — Vol. 96, no. 1. — Pp. 20–26.

- [23] Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different / M. Orfali, L. Feldman, V. Bhattacharjee et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Aug. — Vol. 92, no. 2. — Pp. 262–264.
- [24] Clinical pharmacology as a cornerstone of orphan drug development / E. D. Bashaw, S. M. Huang, T. R. Cote et al. // *Nat Rev Drug Discov.* — 2011. — Nov. — Vol. 10, no. 11. — Pp. 795–796.
- [25] *Bashaw, E. D.* Clinical pharmacology and orphan drugs: an informational inventory 2006-2010 / E. D. Bashaw, L. Fang // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — May. — Vol. 91, no. 5. — Pp. 932–936.
- [26] Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs / T. A. Kanters, C. de Sonnevile-Koedoot, W. K. Redekop, L. Hakkaart // *Orphanet J Rare Dis.* — 2013. — Vol. 8, no. 1. — P. 124.
- [27] Determinants for successful marketing authorisation of orphan medicinal products in the EU / M. Putzeist, H. E. Heemstra, J. L. Garcia et al. // *Drug Discov. Today.* — 2012. — Apr. — Vol. 17, no. 7-8. — Pp. 352–358.
- [28] *NICE.* Appraising Orphan Drugs / NICE. — London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005. — P. 9.
- [29] *Meekings, K. N.* Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D / K. N. Meekings, C. S. Williams, J. E. Arrowsmith // *Drug Discov. Today.* — 2012. — Jul. — Vol. 17, no. 13-14. — Pp. 660–664.
- [30] *Rollet, P.* Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions / P. Rollet, A. Lemoine, M. Dunoyer // *Orphanet J Rare Dis.* — 2013. — Vol. 8. — P. 109.
- [31] *Moldrup, C.* No cure, no pay / C. Moldrup // *BMJ.* — 2005. — May. — Vol. 330, no. 7502. — Pp. 1262–1264.
- [32] Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care / S. Chapman, E. Reeve, G. Rajaratnam, R. Neary // *BMJ.* — 2003. — Mar. — Vol. 326, no. 7391. — Pp. 707–709.

Economic evaluation of medicines for rare diseases. Should it be carried out and, if so, what are its features?

Plavinski S. L.

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Orphan drug laws that were enacted firstly in the USA and then in some other countries led to the creation of functioning market of drugs for rare diseases and increased number of such drugs. In the same time price tag for innovative drugs is frequently high which lead to the debates about their cost effectiveness and that effectiveness of rare diseases drug is frequently difficult to test because of disease rarity. The article discussed some types of the designs of clinical trials that could increase effectiveness and examples are given with standard design. It is mentioned that for majority of the diseases there is a possibility to get point estimates for the effectiveness, but with small sample size they will not be precise which will contribute to the difficulties with cost-effectiveness analysis. Some mechanisms are discussed that were proposed to solve the situation.

Keywords: rare diseases, clinical trial design, cost-effectiveness analysis, quality-adjusted life years, reimbursement schemes

References

- [1] *Lachmann, P. J.* The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceuticals / P. J. Lachmann // *QJM*. — 2012. — Dec. — Vol. 105, no. 12. — Pp. 1179–1189.
- [2] *Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development.* Rare Diseases and Orphan Products:: Accelerating Research and Development / Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Ed. by T. F. Boat, M. J. Field. — Washington, D.C.: National Academies Press, 2011. — P. 443.
- [3] *Kilcoyne, A.* Pharmaceutical Medicine / A. Kilcoyne, D. O'Connor, P. Ambery. — Oxford: Oxford University Press, 2013. — P. 480.
- [4] *McCabe, C.* Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? / C. McCabe, K. Claxton, A. Tsuchiya // *BMJ*. — 2005. — Oct. — Vol. 331, no. 7523. — Pp. 1016–1019.
- [5] *Hughes, D. A.* Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? / D. A. Hughes, B. Tunnage, S. T. Yeo // *QJM*. — 2005. — Nov. — Vol. 98, no. 11. — Pp. 829–836.
- [6] Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? / S. Simoens, D. Cassiman, M. Doms, E. Picavet // *Drugs*. — 2012. — Jul. — Vol. 72, no. 11. — Pp. 1437–1443.
- [7] *Appel, L. J.* A primer on the design, conduct, and interpretation of clinical trials / L. J. Appel // *Clin J Am Soc Nephrol*. — 2006. — Nov. — Vol. 1, no. 6. — Pp. 1360–1367.
- [8] *Wilcken, B.* Rare diseases and the assessment of intervention: what sorts of clinical trials can we use? / B. Wilcken // *J. Inherit. Metab. Dis*. — 2001. — Apr. — Vol. 24, no. 2. — Pp. 291–298.
- [9] Why "underpowered" trials are not necessarily unethical / S. J. Edwards, R. J. Lilford, D. Braunholtz, J. Jackson // *Lancet*. — 1997. — Sep. — Vol. 350, no. 9080. — Pp. 804–807.
- [10] *Griffiths, M.* "Underpowered" trials / M. Griffiths // *Lancet*. — 1997. — Nov. — Vol. 350, no. 9088. — P. 1406.
- [11] *Lilford, R. J.* Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum / R. J. Lilford, J. G. Thornton, D. Braunholtz // *BMJ*. — 1995. — Dec. — Vol. 311, no. 7020. — Pp. 1621–1625.
- [12] *Pocock, S. J.* Randomized trials or observational tribulations? / S. J. Pocock, D. R. Elbourne // *N. Engl. J. Med*. — 2000. — Jun. — Vol. 342, no. 25. — Pp. 1907–1909.
- [13] Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis / M. Needham, A. Corbett, T. Day et al. // *J Clin Neurosci*. — 2008. — Dec. — Vol. 15, no. 12. — Pp. 1350–1353.
- [14] Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease / J. I. Gallin, D. W. Alling, H. L. Malech et al. // *N. Engl. J. Med*. — 2003. — Jun. — Vol. 348, no. 24. — Pp. 2416–2422.
- [15] *Sacks, H.* Randomized versus historical controls for clinical trials / H. Sacks, T. C. Chalmers, H. Smith // *Am. J. Med*. — 1982. — Feb. — Vol. 72, no. 2. — Pp. 233–240.
- [16] Determining optimal therapy—randomized trials in individual patients / G. Guyatt, D. Sackett, D. W. Taylor et al. // *N. Engl. J. Med*. — 1986. — Apr. — Vol. 314, no. 14. — Pp. 889–892.
- [17] *Reitberg, D. P.* Advances in single-patient trials for drug treatment optimization and risk management / D. P. Reitberg, S. L. Weiss, E. del Rio // *Drug information journal*. — 2005. — Vol. 39, no. 2. — Pp. 119–124.

- [18] *Rosenberger, W. F.* Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations / W. F. Rosenberger // *Control Clin Trials*. — 1999. — Aug. — Vol. 20, no. 4. — Pp. 328–342.
- [19] *Dragalin, V.* Adaptive designs: terminology and classification / V. Dragalin // *Drug Information Journal*. — 2006. — Vol. 40, no. 4. — Pp. 425–435.
- [20] Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? / E. A. Richey, E. A. Lyons, J. R. Nebeker et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Sep. — Vol. 27, no. 26. — Pp. 4398–4405.
- [21] Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases / J. Mitsumoto, E. R. Dorsey, C. A. Beck et al. // *Ann. Neurol.* — 2009. — Aug. — Vol. 66, no. 2. — Pp. 184–190.
- [22] Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions / R. C. Griggs, M. Batshaw, M. Dunkle et al. // *Mol. Genet. Metab.* — 2009. — Jan. — Vol. 96, no. 1. — Pp. 20–26.
- [23] Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different / M. Orfali, L. Feldman, V. Bhattacharjee et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Aug. — Vol. 92, no. 2. — Pp. 262–264.
- [24] Clinical pharmacology as a cornerstone of orphan drug development / E. D. Bashaw, S. M. Huang, T. R. Cote et al. // *Nat Rev Drug Discov.* — 2011. — Nov. — Vol. 10, no. 11. — Pp. 795–796.
- [25] *Bashaw, E. D.* Clinical pharmacology and orphan drugs: an informational inventory 2006-2010 / E. D. Bashaw, L. Fang // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — May. — Vol. 91, no. 5. — Pp. 932–936.
- [26] Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs / T. A. Kanters, C. de Sonnevile-Koedoot, W. K. Redekop, L. Hakkaart // *Orphanet J Rare Dis.* — 2013. — Vol. 8, no. 1. — P. 124.
- [27] Determinants for successful marketing authorisation of orphan medicinal products in the EU / M. Putzeist, H. E. Heemstra, J. L. Garcia et al. // *Drug Discov. Today*. — 2012. — Apr. — Vol. 17, no. 7-8. — Pp. 352–358.
- [28] *NICE.* Appraising Orphan Drugs / NICE. — London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005. — P. 9.
- [29] *Meekings, K. N.* Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D / K. N. Meekings, C. S. Williams, J. E. Arrowsmith // *Drug Discov. Today*. — 2012. — Jul. — Vol. 17, no. 13-14. — Pp. 660–664.
- [30] *Rollet, P.* Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions / P. Rollet, A. Lemoine, M. Dunoyer // *Orphanet J Rare Dis.* — 2013. — Vol. 8. — P. 109.
- [31] *Moldrup, C.* No cure, no pay / C. Moldrup // *BMJ*. — 2005. — May. — Vol. 330, no. 7502. — Pp. 1262–1264.
- [32] Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care / S. Chapman, E. Reeve, G. Rajaratnam, R. Neary // *BMJ*. — 2003. — Mar. — Vol. 326, no. 7391. — Pp. 707–709.