

СКАНУВАННЯ ГОРИЗОНТУ ТА РАННЯ ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОРФАННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Назаркіна В. М.¹, Немченко А.С.¹, Подольський І.М.¹,

Бабенко М.М.², Сліпцова Н.А.¹, Коба Т.М.¹

Національний фармацевтичний університет, м. Харків
ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

economica@nuph.edu.ua

Резюме. Проведено аналіз організаційно-правових аспектів діяльності щодо сканування горизонту та ранньої оцінки високовартісних інноваційних медичних технологій (МТ), що використовуються у сфері рідкісних захворювань (РЗ). За результатами огляду наукових публікацій, аналітичних звітів та даних офіційних сайтів регуляторних органів та агенцій з оцінки медичних технологій (ОМТ) встановлено, що ефективна система сканування горизонту (*англ.* Horizon Scanning, HS), ранніх оцінок, діалогу та керованого доступу дозволяє завчасно виявляти інноваційні МТ, які потенційно матимуть значний вплив на охорону здоров'я та раціонально розподіляти обмежені ресурси і розподіляти ризики.

Ключові слова: сканування горизонту, інноваційні медичні технології, рання оцінка медичних технологій, лікарські засоби, орфанні захворювання

Вступ. Лікарські засоби (ЛЗ) для лікування рідкісних захворювань (РЗ) завжди знаходяться в авангарді новітніх розробок і революційних досліджень. Нарешті після пандемії COVID-19 для світової фармацевтичної індустрії настала нова «нормальність». Пандемія зміцнила фармацевтичну галузь, про що свідчить велика кількість схвалених інноваційних препаратів та тих, що перебувають на стадії розробки. У цьому контексті актуальності набуває оцінка медичних технологій (ОМТ) на ранніх етапах життєвого циклу та сканування горизонту, спрямоване на виявлення нових і перспективних медичних технологій (МТ), які потенційно можуть вплинути на охорону здоров'я (ОЗ).

За оцінками, в Європі від 27 до 36 млн, а у США – понад 30 млн людей живуть із РЗ, які є виснажливими та дегенеративними станами, більшість з цих захворювань має генетичне походження, вперше проявляється у дитячому віці та призводить до ранньої інвалідизації. Через невелику популяцію, обмеженість доказової бази, складнощі з діагностикою та відсутність доступних МТ, орфанні пацієнти часто не отримують належного лікування. Це призводить до збільшення незадоволених медичних потреб. Відповідно, покращення доступу пацієнтів до діагностики, інформації та догляду було визнано політичним пріоритетом у більшості країн, у зв'язку з чим вжито відповідних заходів на національному та глобальному рівні.

За даними аналітичного звіту Evaluate Pharma, ринок орфанних ЛЗ зростає удвічі швидше, ніж ринок звичайних ЛЗ, середньорічний темп зростання у 2021-2024 рр. становить 12%. За прогнозами, до 2026 р. продажі орфанних ЛЗ становитимуть 20% від усіх продажів рецептурних препаратів [8].

Разом з тим, доступ до орфанних ЛЗ у ЄС залишається недосконалим і несправедливим. Лише 37% ЛЗ є доступними (проти 46% для всіх ЛЗ). Рівень доступу до орфанних ЛЗ дуже різниться в країнах Європи: від майже жодного в Литві до майже повного в Німеччині. Ситуація ускладнюється значними затримками між отриманням дозволу на маркетинг і доступом пацієнта, який становить у середньому 636 днів для орфанних ЛЗ (511 – для інших ЛЗ) [5].

Мета статті – дослідити сучасні підходи до сканування горизонту (HS) та ранньої оцінки інноваційних МТ, зокрема, для лікування рідкісних захворювань, що наразі не мають доступних технологій лікування.

Методи та матеріали: аналіз, систематизація та узагальнення даних наукових публікацій, аналітичних звітів, інформації з офіційних сайтів регуляторних органів (FDA, EMA), агенцій з ОМТ та HS, мережі Orphanet.

Результати досліджень. На основі широкого огляду наукових

публікацій і офіційних сайтів організацій, що здійснюють ОМТ на різних етапах життєвого циклу та виконують регуляторні функції у сфері надання дозволів на продаж, ціноутворення та реімбурсації (*англ.* Pricing and Reimbursement, P&R), було визначено три основні сфери, які потенційно можуть вплинути на діяльність у сфері розробки інновацій для забезпечення незадоволених потреб: HS і рання ОМТ; ранній діалог між виробниками, регуляторними органами, експертами з ОМТ; угоди керованого доступу (*англ.* Managed Entry Agreements, MEA). Ключова роль відведена ефективній системі HS, так званій «системі раннього попередження», що дозволяє виявляти інноваційні МТ з потенціалом впливу на охорону здоров'я. HS проводять до (або відразу після) виходу на ринок/ затвердження регуляторними органами, зазвичай за 1-3 роки до того, як МТ стане доступною в системі ОЗ (рисунок).



Рисунок. Роль сканування горизонту в ОМТ [6]

Ця система своєчасно поширює інформацію для забезпечення можливості прийняття відповідних рішень (зокрема, щодо розподілу ресурсів), визначає потребу у подальших дослідженнях. HS розглядають як перший етап ОМТ.

Варто зауважити, що інноваційні МТ з точки зору HS можна класифікувати так: абсолютно нова МТ (нові хімічні речовини, пристрої, процедури); існуюча МТ, яка використовується для нової групи пацієнтів, нових показань; значні поступові зміни в існуючій МТ, які можуть мати значний вплив на клінічні результати, ресурси ОЗ або трудові ресурси.

З метою розробки 1000 нових методів лікування захворювань, що не мають затверджених МТ і протоколів лікування у 2011 р. було створено Міжнародний консорціум з дослідження РЗ (англ. The International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC), до складу якого увійшли 60 організацій з різних країн світу. Останнім часом спостерігається тенденція до розширення співпраці між зацікавленими сторонами у сфері збору доказів, проведення ОМТ і розподілу ризиків від ранніх стадій клінічних досліджень до постреєстраційного моніторингу. Разом з тим, неоднорідність нормативно-правової бази та практики ОМТ ускладнює середовище доступу до ринку.

Аналіз результатів діяльності Європейської агенції з ЛЗ (ЕМА) щодо схвалення ЛЗ показав, що протягом 2022 р. було дозволено 89 нових ЛЗ, з яких 48 містять нові активні речовини, 8 біоаналогів, 23 еквіваленти та 10 гібридних ліків, відомих активних речовин і ліків, дозволених на основі процедури інформованої згоди. Серед ЛЗ, що містять нові активні речовини, дозволені ЕМА, найбільш представленими категоріями (загалом 37,5%) є протипухлинні ЛЗ та імуномодулятори, призначені для лікування солідних пухлин (раку легень, простати та печінки), раку крові (міеломи, лімфоми та лейкозів) та аутоімунних захворювань. Далі йдуть протимікробні ЛЗ для системного застосування, препарати для лікування захворювань шлунково-

кишкового тракту (ШКТ), обміну речовин та ЛЗ для нервової системи [2].

Варто зауважити, що ЛЗ, які мають статус орфанних в ЄС, отримують вигоду – 10-річну ексклюзивність на ринку, якщо вони отримують дозвіл на маркетинг і продовжують відповідати критеріям (відсутність альтернативних МТ лікування РЗ). У США статус орфанного ЛЗ дає спонсорам право на податкові пільги для кваліфікованих клінічних досліджень, звільнення від абонентської плати та 7 років ексклюзивності на ринку після схвалення [3].

Протягом 2022 р. ЕМА отримала 269 заяв на отримання статусу «орфанних препаратів» (*англ.* Orphan Drug Designation, ODD). Комітет ЕМА з орфанних ЛЗ (*англ.* Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) в результаті розгляду надав статус «сироти» 176 ЛЗ, що дозволило їм скористатися стимулами, передбаченими Рамковою програмою ЄС для ЛЗ-сиріт, 77 ЛЗ були відкликані, а 2 отримали негативний висновок від COMP. Упродовж 2022 р. ЕМА дозволило 20 орфанних ЛЗ, що містять нові активні речовини, 5 з яких є засобами передової терапії (зокрема, генної терапії), та надало позитивні висновки за 91 новим показанням для 67 зареєстрованих ЛЗ. Це насамперед стосується протипухлинних та імуномодулюючих ЛЗ. 92 нових ЛЗ перебували на стадії оцінки ЕМА на початку 2023 р.: 61 – це ліки, що містять нові активні речовини (з них 28 – орфанні ЛЗ), 17 – еквіваленти та 14 – біосиміляри. Найчисленнішими є протипухлинні ЛЗ (25), за ними йдуть імунодепресанти (14) та ліки для нервової системи (6). 111 ЛЗ були допущені до програми PRIME, спрямованої на перспективні ЛЗ, що становлять великий інтерес для ОЗ, призначені для пацієнтів з незадоволеними потребами, для яких надається підтримка на ранніх стадіях розробки. Більшість із них є передовими методами лікування, і найбільш представлена галузь онкології [2].

У 2023 р. до Європейського реєстру орфанних ЛЗ було включено 136 найменувань ЛЗ, що отримали відповідний статус, зокрема за новими рідкісними показаннями. Серед них для лікування раку підшлункової залози

– 7 найменувань ЛЗ, бічного аміотрофічного склерозу – 5, м'язової дистрофії Дюшенна – 4, саркоми – 4, гліоми – 4, раку яєчників – 3, синдрому Лея – 3 (зокрема, каннабідіол), синдрому Альпорту – 3, саркоїдозу – 2, серповидно-клітинної анемії – 2, кінцівково-поясної м'язової дистрофії (КПМД) – 3, перинатальної асфіксії – 2 (мелатонін), травми спинного мозку 2, лікування хвороби Гентінгтона – 2, нарколепсії (оксибат натрію) – 2, мієлофіброзу – 2 тощо. Варто зауважити, що деякі ЛЗ були заявлені за кількома показаннями. Так, Фосманогепікс призначений для лікування сцедоспориозу, мукоормікозу, фузаріозу, ломентоспориозу; ефзофітимод – для лікування системної склеродермії, саркоїдозу [2].

Проведений аналіз дозволів на маркетинг ЛЗ, виданих Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (англ. Food and Drug Administration, FDA) за 2023 рік показав, що 51 % нових ЛЗ (28 з 55 препаратів), схвалених Центром оцінки й дослідження лікарських засобів FDA (англ. Center for Drug Evaluation and Research (CDER)), отримали статус «орфанних препаратів» (англ. Orphan Drug Designation, ODD), оскільки вони спрямовані на лікування РЗ. Це, зокрема, ЛЗ для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії (Fabhalta™ – iptacoran), синдрому активованої фосфоінозитид-3-кінази δ (Joenja™ – leniolisib), CHAPLE-синдрому (Veopoz™ – pozelimab), спадкового транстиретин-опосередкованого амілоїдозу (Wainua™ – eplontersen), атаксії Фрідрейха (Skyclaris™ – omaveloxolone), синдрому Петта (Daybue™, trofinetide) та інших РЗ. Серед них – три ензимні препарати для замісної терапії рідкісних генетичних патологій: Lamzede™ (velmanase alfa) для лікування альфа-маннозидозу, Elfabrio™ (pegunigalsidase alfa) – хвороби Фабрі, Pombiliti™ (cipaglucosidase alfa) – хвороби Помпе з пізнім початком. Також FDA дозволив до маркетингу тритерпени берези (Filsuvez™), які застосовуються у формі гелю для місцевого застосування для лікування неповношарових ран при бульозному епідермолізі, який вважається рідкісним захворюванням і

наразі відноситься до невеличких [4].

Сканування горизонту проводиться невеликою кількістю агентств по всьому світу. Існує кілька міжвідомчих та міждержавних програм співпраці в Європі та інших регіонах. Міжнародна мережа EuroScan функціонувала з 1997 р. протягом 20 років як об'єднання регуляторних органів європейських країн (Великої Британії, Данії, Іспанії, Канади, Нідерландів, Швейцарії, Швеції), у 2017 р. – розширила географію та набула статусу некомерційної наукової асоціації, членами якої були як державні установи, наукові організації, так і приватні особи, у 2020 р. трансформувалася в International Health Tech Scan (i-HTS), залишається основним глобальним форумом для обміну і розробки методів раннього виявлення та попередньої оцінки нових і застарілих МТ [7]. Наразі увагу зосереджено на втручаннях з високим потенціалом у таких фокусних сферах: Хвороба Альцгеймера та інші деменції, онкологічні та серцево-судинні захворювання, психічні та поведінкові розлади, РЗ. У зв'язку з COVID-19 спектр HS було розширено.

Доказова невизначеність під час отримання дозволу на продаж часто ускладнює оцінку та переговори щодо цін та відшкодування орфанних ЛЗ. Проблема невеликих популяцій посилюється для АТМР, враховуючи відносно коротку тривалість випробувань порівняно з очікуваними довгостроковими ефектами цих МТ. Існує консенсус щодо пом'якшення невизначеності за допомогою адаптивних шляхів і більш широкого використання реальних даних рутинної практики (англ. Real-World Evidence, RWE). Це має потенціал для доповнення розуміння ефективності ЛЗ, оптимального клінічного використання, результатів у конкретних цільових групах населення та очікуваного впливу на бюджет. Так, умовний доступ дозволяє підвищити доступність ЛЗ для пацієнта, у той час як RWE генерується для подальшої оцінки клінічних результатів і цінності. Збір RWE вимагає співпраці між багатьма зацікавленими сторонами, особливо для РЗ, які вражають невелику кількість пацієнтів в одній країні.

Для міждержавної співпраці щодо виробництва та використання RWE створено Ініціативу з інноваційних ЛЗ (англ. Innovative Medicines Initiative, IMI). 23.02.2021 р. Єврокомісія опублікувала пропозицію про Єдиний базовий закон (англ. Single Basic Act, SBA), заснувавши низку спільних підприємств у межах Horizon Europe, включно з Інноваційною ініціативою в ОЗ (англ. Innovative Health Initiative, IHI). Постанову було ухвалено 19.11.2021 р. Мета IHI – допомогти створити загальноєвропейську екосистему досліджень та інновацій у ОЗ, яка сприятиме перетворенню наукових знань на реальні інновації у сфері профілактики, діагностики, лікування, що мають бути безпечними, ефективними, економічно вигідними. IHI сприяє реалізації низки європейських політик, насамперед Європейського плану боротьби з раком, Нової промислової стратегії та Фармацевтичної стратегії для Європи. IHI об'єднує різні зацікавлені сторони у спільних проєктах, спрямованих на боротьбу з хворобами, де існує великий тягар для пацієнтів та суспільства. Партнерами IHI є COCIR, EFPIA, EuropaBio, MedTech Europe та Vaccines Europe.

EMA та Європейська мережа з регулювання ЛЗ (англ. European Medicines Regulatory Network) у 2021 р. ініціювали створення координаційного центру для надання своєчасних і достовірних даних про використання, безпеку та ефективність ЛЗ, включаючи вакцини, з реальних баз даних ОЗ з усього ЄС. Цей центр називається Мережа аналізу даних і реальних досліджень (Data Analysis and Real World Interrogation Network – DARWIN EU®).

Інститут GetReal базується на позитивному досвіді попередніх проєктів IMI: GetReal Project (2013-2017) та The GetReal Initiative (2018-2021) та об'єднує широке коло зацікавлених сторін (регуляторні органи, виробників, пацієнтів, клініцистів, платників і policy-makers, науковців, органи ОМТ тощо) задля стимулювання сталого розвитку та впровадження інструментів, методів і передового досвіду у створенні й використанні RWE (факти з

реального світу) для кращого ухвалення рішень у галузі ОЗ.

RWE4Decisions – це ініціатива за участю багатьох стейкхолдерів, створена на замовлення Бельгійського національного інституту страхування здоров'я та інвалідності (INAMI-RIZIV), до складу якої входять політики, органи ОМТ, платники, регулюючі органи, лікарі, групи пацієнтів, дослідники, власники реєстрів, аналітики даних, галузеві та академічні експерти. Він об'єднує зацікавлені сторони, щоб домовитися про те, які реальні дані можуть бути зібрані для високоінноваційних МТ – коли, ким і як – щоб отримати реальні фактичні дані (RWE), що слугуватимуть основою для ухвалення рішень системами ОЗ (органами ОМТ/платниками), лікарями та пацієнтами. Крім того, потенціал для сприяння координації збору RWE мають Європейське цифрове здоров'я та Європейська акція з координації та підтримки дослідження рідкісних захворювань (ERICA), а також європейські довідкові мережі (ERN).

Проблеми, пов'язані з розробкою ЛЗ для невеликих груп населення (зокрема, відсутність знань про захворювання, труднощі зі створенням надійних доказів, вищі витрати на розробку на одного пацієнта, вищі ціни, необхідні для забезпечення достатньої прибутковості), означають, що більшості орфанних ЛЗ важче продемонструвати додаткову вигоду та/або співвідношення ціни та якості на базі звичайних критеріїв (жорстких клінічних оцінках користі та економічної ефективності, таких як оцінки, засновані на вартості за рік життя, скоригований на якість).

Традиційні методи ОМТ необхідно адаптувати до РЗ, головним чином забезпечуючи гнучкість щодо доказової невизначеності та запроваджуючи залежні від контексту порогові значення готовності платити. Багато країн включають або планують запровадити адаптацію процесу для РЗ (наприклад, підвищені порогові значення для ультрарідкісних захворювань у Норвегії та Швеції, спрощені вимоги до доказів та автоматичні додаткові переваги в Німеччині).

Гнучкість процесів P&R також передбачає утримання від обмежень щодо відшкодування в рамках маркування ЕМА, щоб уникнути відмови в доступі пацієнтам, які можуть отримати користь від терапії. Усюди, де це можливо, усі відповідні пацієнти в рамках авторизованої позначки ЕМА мають бути розглянуті для відшкодування, враховуючи складність отримання доказів у всіх підгрупах пацієнтів із РЗ.

Регламентом (ЄС) 2021/2282 про ОМТ передбачено спільну діяльність у країнах-членах ЄС щодо клінічних оцінок, наукових консультацій, сканування горизонту та подальшої добровільної співпраці. Спільні клінічні оцінки (англ. Joint Clinical Assessments, JCA) будуть обов'язковими та будуть зосереджені на оцінці клінічних доказів, тоді як економічні міркування залишатимуться специфічними для країни. Перший етап реалізації (2025-2027 рр.) буде зосереджений на онкологічних ЛЗ та засобах передової терапії (АТМР), у т. ч. призначених для лікування РЗ.

Висновки. Системи HS, або, як їх ще називають, «системи раннього інформування та оповіщення», спрямовані на виявлення, фільтрацію та визначення пріоритетності нових і інноваційних МТ зі значним прогнозованим впливом на здоров'я, витрати, суспільство та систему ОЗ із метою інформування політиків, закупівельників та постачальників медичних послуг (для визначення пріоритетів у дослідженнях у сфері ОЗ, фінансового та операційного планування) або полегшення раннього доступу (шляхом сприяння контрольованому розповсюдженню МТ). Державні та приватні організації (уряди, платники, системи ОЗ, венчурні інвестори, розробники МТ) по всьому світу вже давно використовують формальні й неформальні програми HS. Система HS дозволяє здійснювати проактивне планування та прийняття рішень щодо використання та реімбурсації нових ЛЗ на основі попередніх оцінок впливу на бюджет і клінічної ефективності. Це особливо актуально для рідкісних захворювань, що мають значні незадоволені медичні потреби.

Література

1. В особливому становищі: за підсумками 2024 р. 18% світового ринку Rx-препаратів належатиме орфанним? *Аптека online*. 2021. № 26 (1297). <https://www.apteka.ua/article/580249>
 2. Community Register of orphan medicinal products. European Commission. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a
 3. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>
 4. Drug Approvals and Databases <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
 5. Health in the European Union – facts and figures. *Eurostat Statistics Explained*. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Health_in_the_European_Union_%E2%80%93_facts_and_figures
 6. Horizon scanning of innovative medicines, devices, diagnostics and digital technologies for stakeholders in England. NIHR Innovation Observatory, UK, 2021. https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/NIHR-HS-Workshop-HTAi2021-Horizon-scanning-of-innovative-medicines-devices-diagnostics-and-digital-technologies-for-stakeholders-in-England_Fina.pdf
 7. International HealthTechScan <https://ihts.org/>
 8. Senior M., Hadjivasiliou A. Orphan Drug Report 2022. April 2022. EvaluatePharma, 2022. 17 p. <https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/Evaluate%20Orphan%20Drug%20Report.pdf>
- Senior M., Hadjivasiliou A. Orphan Drugs 2023-2028. A flattening curve? March 2023. EvaluatePharma, 2023. 15 p. <https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/Orphan%20Drug%20Report.pdf>

Resume. The article analyzes the organizational and legal aspects of horizon scanning and early assessment of high-cost innovative medical technologies used in the field of rare diseases. Based on the results of the review of scientific publications, analytical reports and data from the official websites of regulatory authorities and medical technology assessment agencies, it is established that an effective system of horizon scanning, early assessment, dialogue and managed access allows for early identification of innovative medical technologies that will potentially have a significant impact on healthcare, rational allocation of limited resources and risk sharing.

Key words: *horizon scanning, innovative medical technologies, early medical technology assessment, medicines, orphan diseases*