

УДК 616-039.42:005.745(4)

DOI <https://doi.org/10.32782/umv-2023.1.1>

ЄВРОПЕЙСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ З РІДКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ОРФАННИХ ПРЕПАРАТІВ 2022: МІСІЯ МОЖЛИВА

Абатуров О.Є.

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики
Дніпровський державний медичний університет
<http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Нікуліна А.О.

кандидат медичних наук, доцент,
асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики
Дніпровський державний медичний університет,
представник ВУЛТ в Європейській спілці медичних спеціалістів (U.E.M.S.)
Мультидисциплінарного об'єднаного комітету з рідкісних та недіагностованих захворювань
<http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

На сучасному етапі розвитку медицини до категорії рідкісних захворювань відносяться різноманітні за етіологією та важкістю клінічного перебігу нозологічні підтипи з чіткою клінічною картиною, а також недіагностовані ідіопатичні стани, що мають основну ознаку – рідкісну розповсюдженість, що визначається епідеміологічним порогом. 2022 р. 27 червня – 1 липня у Бельгії відбулася XXI Європейська конференція, присвячена рідкісним захворюванням та орфанним препаратам, яка була організована EURORDIS та ORPHANET. Основне гасло цього заходу – можливість упровадження менеджменту рідкісних захворювань у дію. ECRD 2022 була неперевершеною нагодою спілкування та обміну безцінними знаннями із сотнями зацікавлених сторін у співтоваристві з вивчення рідкісних захворювань: захисниками прав пацієнтів, політиками, дослідниками, клініцистами, медичними працівниками, керівниками охорони здоров'я європейських держав, ученими, представниками регулюючих державних органів. Особлива увага цього заходу була присвячена діагностиці, неонатальному скринінгу, доступності персоналізованого лікування орфанних захворювань в Україні.

Ключові слова: рідкісні захворювання, орфанні препарати, персоналізоване лікування, Європейська конференція, присвячена рідкісним захворюванням та орфанним препаратам.

Вступ. Світова медична спільнота стикається з актуальною проблемою пролонгованої первинної діагностики, неадекватного клінічного ведення та обмеженого доступу пацієнтів до ефективних методів лікування з орфанною патологією, що зумовлено рідкісною зустрічальністю цих захворювань. Рідкісне (орфанне) захворювання – це захворювання з особливою семіотикою, яке за визначенням ВООЗ реєструється з частотою один випадок на 2 000 здорових осіб, що проживають у будь-якому регіоні світу [2; 14]. Відповідно до Рекомендації Ради ЄС від 8 червня 2009 р. щодо дій у сфері рідкісних (орфанних) захворювань № 2009/С 151/02, рідкісне захворювання визначається як захворювання, яке становить загрозу життю людини або характеризується тяжким прогресуючим, хронічним перебігом, поширеність якого серед населення не частіше ніж п'ять хворих на 10 000 осіб [10; 12]. У Європейському Союзі кількість осіб з орфанними захворюваннями становить 5% населення, в Україні – 6 679 хворих [6]. На сучасному етапі розвитку медицини до категорії рідкісних захворювань відносяться різноманітні за етіологією та важкістю клінічного перебігу нозологічні підтипи з чіткою клінічною картиною, узгодженою за МКХ-11, а також недіагностовані ідіопатичні стани, що мають основну ознаку – рідкісну розповсюдженість, що визначається епідеміологічним порогом (різноманітні види генетичних захворювань, онкологічної патології, інфекційні захворювання, отруєння, імунодефіцитні та ідіопатичні стани).

Поширеність основних орфанних захворювань в Україні характеризується так: гемофілія (розповсюдженість – 1:10000 новонароджених хлопчиків, в Україні – 1 861 хворий), фенілкетонурія (розповсюдженість – 1:10000 новонароджених дітей, в Україні – 1 100 хворих), синдром Тернера (розповсюдженість – 25:100000–210:100000 новонароджених дівчат, в Україні – 1 130 хворих), муковісцидоз (розповсюдженість – 1:2000–1:2500 новонароджених дітей, в Україні – 737 хворих), гіпофізарний нанізм (розповсюдженість – 1:3000–1:10000 новонароджених дітей, в Україні – 331 хворий), адреногенітальний

синдром (розповсюдженість – 1:14500 новонароджених дітей, в Україні – 253 хворих). Важкий інвалідизуючий перебіг мають 65% випадків усіх орфанних захворювань, у 50% пацієнтів – передбачають погіршений прогноз для життя, у 35% рідкісне захворювання є причиною смерті протягом одного року життя, у 10% – у віці 1–5 років, у 12% – у віці 5–15 років [1; 3]. Тягар рідкісних захворювань асоційований не лише з фізичними, психологічними, а й соціальними наслідками для пацієнтів, їхніх опікунів, сімей, системи охорони здоров'я та суспільства й у цілому за рівнем впливу становить 3–8% на популярну спільноту та заслуговує всебічного висвітлення та визнання. Пацієнти, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, належать до особливо вразливої категорії людей, оскільки їх лікування довічне, життєво необхідне та дороговартісне [18].

Перспективними завданнями менеджменту рідкісних та недиагностованих хвороб є: сприяння дослідницьким зусиллям стосовно розуміння етіології та патогенезу рідкісних захворювань; розроблення уніфікованих діагностичних критеріїв (скринуючих програм, маршрутизаторів ведення пацієнтів з обов'язковим залученням мультидисциплінарної команди фахівців та створенням не лише міжнародних, а й регіональних центрів передового медичного досвіду); стимулювання розробок інноваційних методів лікування та догляду; запровадження загальнодоступності медичного обслуговування та соціальних послуг на національному рівні для вразливого контингенту пацієнтів із рідкісною патологією.

Оперативний опис рідкісних захворювань – загальний путівник для покращення діагностики рідкісних захворювань

ORPHANET [16] – це база даних, присвячена рідкісним захворюванням, а також відповідним діагнозам, орфанним препаратам, клінічним випробуванням і мережам експертів. ORPHANET надає клінічний опис рідкісних захворювань із використанням набору клінічних ознак та симптомів (фенотипних аномалій): 71,9% із них є генетичними, а 69,9% – виключно педіатричними. Цей опис, заснований на випадках, опублікованих у біомедичній літературі, використовує фенотипічні аномалії, зазначені в Онтології фенотипів людини (HPO) [17]. Кожна фенотипічна аномалія представлена в порядку частоти народження в популяції пацієнтів. Частота у популяції хворих може бути: завжди присутня (100%); дуже часта (99–80%); часта (79–30%); іноді присутня (29–5%) і рідкісна (4–1%). Фенотипова аномалія визначається як одне з такого [15]:

– Патогномонічна ознака: симптом, наявність якого вказує на вірогідність певного захворювання поза всяким сумнівом. Відсутність цієї ознаки не виключає можливості наявності захворювання, але наявність патогномонічних ознак із упевненістю підтверджує його.

– Діагностичний критерій: фенотипічні аномалії, зазначені як «діагностичний критерій», включаються до перелічених наборів критеріїв для встановлення діагнозу конкретного захворювання, опубліковані в журналі, що рецензується.

– Критерій виключення: фенотипічні аномалії, зазначені як «критерій виключення», – це ті, що завжди відсутні при конкретному захворюванні і, отже, виключають його діагноз.

Згідно з опитуванням 13 000 пацієнтів із рідкісними захворюваннями в межах дослідження Rare diseases international (2021) було з'ясовано, що невірний діагноз стосовно їхнього захворювання сприяв: погіршенню перебігу хвороби – у 54% осіб; відтермінуванню доступу до надання кваліфікованої медичної допомоги, хірургічного втручання – у 48% осіб; обмеженому доступу з догляду – у 40% пацієнтів; унеможливленню вибору стосовно планування сім'ї – у 27% респондентів. Водночас 13% опитуваних не мали можливості сплатити за молекулярно-генетичне обстеження, 13% респондентів не мали можливості пройти генетичне тестування у країні походження (в Африці – 45%, в Океанії – 33%, в Азії – 32%; у Північній Америці – 16%; у Західній Європі – 8%), за даними 33% опитуваних, саме медичні працівники не були зацікавленими в рекомендації генетичного обстеження. Цікавим є той факт, що первинна діагностика рідкісного захворювання у чоловіків у світі відбувається раніше, ніж у жінок, що сприяє гендерній нерівності у своєчасності отримання медичної допомоги [13].

Для максимального залучення пацієнтів у пошук діагнозу та виявлення нових асоційованих генів, недиагностовані пацієнти повинні мати можливість: 1) активно брати участь в описі свого фенотипу; 2) вибрати рівень видимості свого профілю в базах даних ORPHANET; 3) мати повну інформацію стосовно прогнозування перебігу варіанта невідомого значення (VUS), що відноситься до нього.

Таким чином, ключовими моментами успішного діагностування рідкісних захворювань є: підвищення професійної компетентності медичних спеціалістів стосовно рідкісних захворювань; імплементація «культури сумнівів» та занепокоєння стосовно ранньої діагностики рідкісних захворювань; відповідальність закладів охорони здоров'я стосовно есенціальної діагностики орфанних захворювань за рахунок співпраці мультидисциплінарної команди фахівців; загальнодоступність генетичного скринінгу, у тому числі і для громадян країн, що розвиваються; надання гендерно-диференційованих даних соціальних та медичних досліджень стосовно пацієнтів із рідкісними захворюваннями для статистичної обробки [8].

Персоналізована терапія при рідкісних захворюваннях

Незважаючи на те що загальна кількість пацієнтів із рідкісними захворюваннями перевищує 300 млн осіб, кожне рідкісне захворювання з погляду популяції уражає лише невелику кількість людей. Отже, стандартна модель розроблення нових лікарських засобів часто виявляється недостатньо прибутковою для фармацевтичних компаній, щоб виробляти лікарські препарати для лікування лише декількох тисяч відомих рідкісних захворювань. У минулому фармацевтичні препарати, призначені для лікування найпоширеніших захворювань, були перепрофільовані для пацієнтів із рідкісними захворюваннями.

Проте все змінюється: нові методології розроблення лікарських засобів дають змогу розглядати дизайнерські ліки для невеликих груп пацієнтів або навіть окремих осіб [9]. Майбутнє обіцяє спільноті людей, які страждають на рідкісні захворювання, позитивні перспективи, тому що сучасні біотехнології можуть створювати персоналізовані (індивідуальні) методи лікування.

Мобілізація руху стосовно менеджменту рідкісних захворювань в Україні: реакція EURORDIS та наших партнерів на війну в Україні

Українська держава на конституційно закріпленому рівні поважає найцінніше право людини на життя та збереження здоров'я. Згідно з Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р., було схвалено Концепцію розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки [7], що розроблена на основі Конституції України та законів України, рекомендацій ВООЗ, стандартів та принципів *acquis communautaire*, а також з урахуванням національних практик і досвіду держав – членів ЄС.

Ураховуючи зазначені принципи та пріоритети, Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування.

EURORDIS (Rare Diseases Europe, рідкісні захворювання Європи) – це некомерційний альянс, що об'єднує понад 1 000 пацієнтських організацій із рідкісними захворюваннями з понад 74 країн світу. Теркель Андерсен, голова правління EURORDIS, чітко окреслив позицію цієї організації щодо ситуації в Україні: «У Європі EURORDIS грає ключову роль у залученні уваги до 30 млн людей, що живуть із рідкісними захворюваннями, та наданні їм підтримки. Сьогодні Україна знаходиться у блокаді, і ми несемо загальну відповідальність за те, щоб жодна людина з рідкісним захворюванням, чий стан виснажливий або потребує комплексної медичної допомоги, не лишилася без уваги. Ми повинні бути прагматичними у власному реагуванні на цю надзвичайну гуманітарну ситуацію, готуючи середньо- та довгострокові дії» [11].

За даними Ірини Микичак [4], у 2022 р. планувалося виділення 2,5 млрд грн щодо забезпечення медичною допомогою пацієнтів, у тому числі з орфанною патологією, але війна нівелювала заплановане, тому вкрай актуальною стає фінансова та гуманітарна підтримка з боку фармацевтичних компаній та колеґ від EURORDIS за такими напрямками, як: прийом та лікування громадян України з орфанними захворюваннями за кордоном; навчання спеціалістів вітчизняних генетичних лабораторій стосовно оволодіння навичками роботи з обладнанням; постійна необхідність у витратних діагностичних матеріалах та лікувальних засобах.

Із початком воєнного стану в Україні близько 20% українських громадян з орфанною патологією отримують комплексну допомогу в таких країнах, як Польща, Німеччина, Італія, Чеська Республіка, Франція, Румунія. До Польщі емігрувало 50 пацієнтів з орфанними захворюваннями, такими як первинні імунodefіцити, бульозний епідермоліз, одноклеотидні варіанти гену *KIF1A* та іншими, шість пацієнтів із них потребували трансплантації органів чи тканин (четверо дітей – кісткового мозку, двоє осіб – печінки).

Мобілізація руху стосовно менеджменту рідкісних захворювань в Україні включає: використання визначень, кодифікацій та класифікацій рідкісних захворювань (створення Національного класифікатора рідкісних хвороб згідно з ORPHANET та єдиного інформаційного простору обміну інформацією про таких пацієнтів у рамках Електронної системи охорони здоров'я, зокрема з метою реєстрації пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, та збору медичних даних); організацію науково-дослідної роботи, формування референтних центрів та мереж з орфанних захворювань (створення чотирьох регіональних та одного національного медико-генетичних центрів, які виконують функції неонатального скринінгу); імплементацію розширеного неонатального скринінгу до 21 рідкісної хвороби (адреногенітальний синдром, біотинідазна недостатність, вроджений гіпотиреоз, галактоземія I типу, глютарова ацидурія I та II типів, дефіцит середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази (MCAD), дефіцит довголанцюгової гідроксіацил-КоА-дегідрогенази (LCHAD), дефіцит дуже довголанцюгової

ацил-КоА-дегідрогенази (VLCAD), дефіцит трифункціонального білка, дефіцит HMG-ліази, ізовалеріанова ацидурія, лейциноз (хвороба «кленового сиропу»), метілмалонова ацидурія, муковісцидоз, первинний карнітиновий дефіцит, пропіонова ацидурія, спінальна м'язова атрофія, тирозинемія I типу, тяжкий комбінований імунodefіцит (SCID), фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії) [5]; забезпечення мультидисциплінарного підходу, а також алгоритму дій у разі підозри на орфанні захворювання, маршрутів надання медичної допомоги таким пацієнтам за Програмою підтримки пацієнта, організації механізму експертизи рідкісних та недиагностованих захворювань, створення та налагодження міжсекторальної взаємодії органів державної влади, громадських об'єднань (пацієнтських організацій) та територіальних громад.

Заключення

Основні чотири принципи менеджменту пацієнтів із рідкісними та недиагностованими хворобами включають:

- 1) рівноправність та загальнодоступність медичної допомоги у забезпеченні стану здоров'я;
- 2) особистісно-орієнтований підхід до ведення пацієнтів із рідкісною патологією;
- 3) мультидисциплінарність у залученні фахівців, що працюють із цією категорією пацієнтів;
- 4) постійне підвищення якості медичної допомоги за рахунок імплементації навчальних програм у систему охорони здоров'я та суспільної емпатії до осіб з орфаною патологією.

Література

1. Стан здоров'я дитячого населення майбутнє країни (частина 1) / Ю.Г. Антипкін та ін. *Zdorov'e Rebenka*. 2018. № 13(1). С. 1–11. DOI: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
2. Закон України від 15.04.14 № 1213-VII «Про внесення змін до основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1213-18#Text>.
3. Котвіцька А.А., Черкашина А.В. Дослідження сучасного стану державного регулювання медико-фармацевтичного забезпечення хворих на орфанні захворювання в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. № 2(1). С. 29–36.
4. Микичак І.В. Державний проєкт нової системи розширеного неонатального скринінгу як один зі способів мінімізації попередженої смертності дітей до 5 років. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Розширений неонатальний скринінг в Україні: впровадження європейського та світового досвіду. 3 нагоди Міжнародного дня неонатального скринінгу»*. 28.06.2022. URL: <https://ukrgenetic.online/>.
5. Наказ МОЗ України № 2142 від 01.10.2021 «Про забезпечення розширення неонатальних скринінгових програм для новонароджених для створення нової системи неонатального масового скринінгу в Україні». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text>.
6. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань : Наказ МОЗ України від 27.10.2014 № 778. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141027_0778.html.
7. Розпорядження мКабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 р. було схвалено Концепцію розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-shvalennya-konceptsiyi-rozvitku-sistemi-nadannya-medichnoyi-dopomogi-gromadyanam-yaki-s280421>.
8. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators, Smedley D, Smith KR, et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1868–1880. DOI:10.1056/NEJMoa2035790.
9. Attwood M.M., Rask-Andersen M., Schiöth H.B. Orphan Drugs and Their Impact on Pharmaceutical Development. *Trends Pharmacol Sci*. 2018;39(6):525–535. DOI:10.1016/j.tips.2018.03.003.
10. European Union. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. 2011. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:EN:PDF>.
11. EURORDIS. URL: <http://www.eurordis.org/content/promoting-orphan-drug-development>.
12. EUCERD. URL: <http://www.eucerd.eu/>.
13. Gainotti S., Mascalcioni D., Bros-Facer V., et al. Meeting Patients' Right to the Correct Diagnosis: Ongoing International Initiatives on Undiagnosed Rare Diseases and Ethical and Social Issues. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2072. Published 2018 Sep 21. DOI:10.3390/ijerph15102072.
14. Korf B.R. Recognizing those who deal with rare disease every day. *Am J Hum Genet*. 2021;108(2):213. DOI:10.1016/j.ajhg.2021.01.005.
15. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(2):165–173. DOI:10.1038/s41431-019-0508-0.
16. ORPHANET. URL: <http://www.orphadata.org/cgi-bin/epidemiology.html>.

17. Pavan S., Rommel K., Mateo Marquina M.E., et al. Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases. *The Orphanet Database. PLoS One.* 2017;12(1):e0170365. Published 2017 Jan 18. DOI:10.1371/journal.pone.0170365.
18. Richter T., Nestler-Parr S., et al. Rare disease terminology and definitions-A systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Health.* 2015;18:906–14. DOI: 10.1016/j.jval.2015.05.008.

EUROPEAN CONFERENCE ON RARE DISEASES AND ORPHAN PRODUCTS 2022: MISSION POSSIBLE

Abaturov O.Ye.

Dnipro State Medical University

Nikulina A.O.

Dnipro State Medical University

At the current stage of the development of medicine, the category of rare diseases includes nosological subtypes with a clear clinical picture, diverse in etiology and severity of the clinical course, as well as undiagnosed idiopathic conditions, which have the main feature – rare prevalence, determined by the epidemiological threshold. This year, the 11th edition of the European Conference on Rare Diseases and Orphan Products (ECRD) 2022, organized by EURORDIS and ORPHANET, took place in Belgium from June 27 to July 1. The main slogan of this event is the possibility of implementing the management of rare diseases. ECRD 2022 was an unparalleled opportunity to network and share invaluable knowledge with hundreds of stakeholders in the rare disease community – patient advocates, policy makers, researchers, clinicians, healthcare professionals, European health leaders, scientists, regulatory bodies. Special attention of this event was devoted to the problem of rare diseases, their neonatal screening, availability of personalized treatment of orphan diseases in Ukraine.

Key words: rare diseases, orphan drugs, personalized treatment, European conference on rare diseases and orphan drugs.