

**Протокол № 11**  
**заседания Формулярной комиссии**  
**Министерства здравоохранения Республики Казахстан**  
**(в режиме Webex)**

г. Нур-Султан

«03» июля 2021 год

**Председествовал:** Джусипов Бауржан Алишерович – заместитель Председателя Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

**Участвовали:** Байсеркин Б.С., Сыздыкова Б.М., Адылканов Р.А., Ембергенова М.Х., Кулкаева Г.У., Жунисов Е.А., Бидатова Г.К., Дурманова М.И., Ясыллов Е.А., Абдрахманов Р.З., Касымбекова С.Ж., Раимкулова Г.У., Алдиярова Н.Т., Мухамеджанова Г.Е., Жангабылов Н.С., Кипшакбаев Р.К., Шамсивалиева К.А.

**Секретарь:** Дастан Ш.М.

**Отсутствовали:** Буркитбаев Ж.К. (совещание), Дюсенов А.К., Даутбаев Е.К. (отпуск), Надыров К.Т. (совещание), Бекарисов О.С. (отпуск), Кемайкин В.М. (отпуск), Негай Н.А. (командировка), Мирзахметова Д.Д. (отпуск), Боранбаева Р.З. (отпуск), Байпакбаева Ж.Ж. (командировка), Макалкина Л.Г. (отпуск), Аденов М.М., Дурманова А.К. (отпуск).

**Повестка заседания:**

1. Рассмотрение вопросов включения лекарственных средств в Казахстанский национальный лекарственный формуляр и Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных);

**Докладчик:** Джусипов Б.А. – директор Департамента лекарственной политики МЗ РК.

**Содокладчики:**

Табаров А.Б. – руководитель Центра экономики и оценки технологий здравоохранения РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗ РК.

Есбатырова Л.М. – начальник отдела поиска доказательств Центра экономики и оценки технологий здравоохранения РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗ РК;

Заседание открыл заместитель Председателя Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Казахстан – Джусипов Б.А.

Кворум для принятия решений Формулярной комиссией имеется (участвуют 18 человек, отсутствуют - 13 человек).

Заседание Формулярной Комиссии объявляю открытым.

**Джусипов Б.А.:**

**Есбатырова Л.М.** доложила следующее:



## Рассмотрение вопросов включения лекарственных средств в КНФ и Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения

Нур-Султан, 2021г.



### Правовая база формирования КНФ и Перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения

- Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения»;
- Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-326/2020 «Об утверждении правил формирования Казахстанского национального лекарственного формуляра, а также правил разработки лекарственных формуляров организаций здравоохранения»;
- Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 октября 2020 года № ҚР ДСМ-135/2020 «Об утверждении правил формирования перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения».



## Порядок формирования Казахстанского национального лекарственного формуляра

*Порядок формирования Казахстанского национального лекарственного формуляра включает в себя следующее:*

- 1) подачу заявления производителя или его официального представителя в Республике Казахстан (далее – заявитель) в подведомственную организацию уполномоченного органа, в компетенцию которой входят вопросы проведения экспертизы, предусматривающей оценку данных о клинической безопасности и эффективности лекарственного средства, подтвержденных клинических исследованиях, а также в мета-анализах и (или) систематических обзорах (далее – Центр);
- 2) проведение Центром профессиональной экспертизы (30 рабочих дней);
- 3) подготовка Центром заключения по результатам профессиональной экспертизы для Формулярной комиссии уполномоченного органа в области здравоохранения (далее – Формулярной комиссии);
- 4) рассмотрение и принятие решение Формулярной комиссией на основании заключения по результатам профессиональной экспертизы;
- 5) формирование уполномоченным органом КНФ.

\* 10. При включении в КНФ лекарственного средства применяемого для лечения социально значимого заболевания, перечень которых определяется в соответствии с подпунктом 1.5.8) пункта 1 статьи 1 Кодекса, допускается рассмотрение Формулярной комиссией включения лекарственного средства в КНФ по инициативе уполномоченного органа, с подготовкой досье Центром в соответствии с требованиями приложения 2 настоящих правил.

3



## В ходе проведения профессиональной экспертизы Центром проводятся следующие исследования:

- 1) на предмет нахождения лекарственного средства в Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий (далее – Реестр) и на предмет нахождения лекарственного средства в Перечне орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных), определенном согласно пункту 3 статьи 177 Кодекса (далее – Перечень);
- 2) клинической эффективности лекарственного средства по зарегистрированным показаниям к применению, соответствующей соотношению уровней доказательности I и II и градаций рекомендаций А и В, по шкале разработанной Оксфордским Центром доказательной медицины в соответствии с приложением 4 к настоящим Правилам (далее – Шкала), подтвержденной результатами клинических исследований высокого методологического качества в казахстанских и международных признанных источниках;
- 3) безопасности лекарственного средства по зарегистрированным показаниям к применению, соответствующей соотношению уровней доказательности I и II и градаций рекомендаций А и В, по Шкале, подтвержденной результатами клинических исследований высокого методологического качества в казахстанских и международных признанных источниках;
- 4) по заболеваниям, входящим по зарегистрированным показаниям к применению лекарственного средства, уровня и структуры заболеваемости населения Республики Казахстан, по данным официальных электронных информационных ресурсов и информационных систем созданных согласно подпункту 30 статьи 7 Кодекса, а также опубликованных статистических сборников уполномоченного органа или эпидемиологических исследований;
- 5) на наличие в рекомендациях клинических протоколов Республики Казахстан;
- 6) на наличие в рекомендациях международных (европейских) клинических руководств и (или) клинических руководств, протоколов стран-членов Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР);
- 7) на наличие в списке основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения и (или) в Британском национальном лекарственном формуляре (в том числе для детей) и (или) вомещающих списках и формулярах стран ОЭСР;
- 8) на наличие регистрации лекарственных препаратов в странах региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ИЧН) и (или) ОЭСР или регистрации по централизованной процедуре компетентным органом Европейского Союза, наличие процедуры переквалификации ВОЗ или включение в перечень ВОЗ переквалифицированных лекарственных средств, предназначенных для борьбы с ВИЧ, туберкулезом, гепатитом и другими болезнями;
9. Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) и одному из подпунктов 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил, с учетом которого принимается решение о включении лекарственного средства в КНФ.



## Порядок формирования перечня лекарственных средств для лечения орфанных заболеваний

10. Для включения лекарственных препаратов в перечень орфанных лекарственных средств субъектами обращения лекарственных средств, представителями организаций производителей лекарственных средств, субъектами здравоохранения, представителями ассоциаций и общественных объединений, физических лиц и юридических лиц подается предложение в уполномоченный орган.

11. Предложение с момента поступления в течение 3 рабочих дней направляется уполномоченным органом в Республиканскую государственную организацию, осуществляющую организацию сбора, обработки, хранения и анализа медицинских статистических данных о деятельности организаций здравоохранения, состоящая из органов населения и лекарственном обеспечении (далее – Рабочий орган).

12. Рабочий орган проводит анализ предлагаемых лекарственных препаратов с подготовкой заключения, включающего следующую информацию:

- 1) общее описание лекарственного препарата;
  - 2) сведения о регистрации лекарственного препарата на территории Республики Казахстан со статусом орфанного препарата (технология) или описание причин отсутствия регистрации в Республике Казахстан;
  - 3) общее описание орфанного заболевания, включенного в Перечень орфанных заболеваний, утвержденный в соответствии с пунктом 3 статьи 177 Кодекса или более узкого показателя в рамках данного орфанного заболевания, при котором предлагается предоставить лекарственного препарата;
  - 4) детали регуляторного орфанного статуса за рубежом;
  - 5) обзор основных клинических исследований;
  - 6) сравнение с орфанными технологиями, зарегистрированными в Республике Казахстан с подтверждением значимой клинической или экономической выгоды.
13. Результаты анализа в виде заключения Рабочего органа направляются в уполномоченный орган для рассмотрения на заседании Формулярной комиссии (далее – ФК).

5



## О ЗДОРОВЬЕ НАРОДА И СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК

### Глава 20. ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСНОВНЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

#### Параграф 2. Оказание медицинской помощи при орфанных заболеваниях

#### Статья 177. Оказание медицинской помощи при орфанных заболеваниях

3. Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) утверждается уполномоченным органом с учетом следующих критериев:

- 1) распространенность в Республике Казахстан;
- 2) необходимость в систематическом лечении, для проведения которого имеются разработанные и зарегистрированные на территории Республики Казахстан лекарственные средства (курабельные пациенты);
- 3) необходимость в систематическом лечении с применением лекарственных средств, которые разработаны и имеются в мире, но не зарегистрированы к применению на территории Республики Казахстан;
- 4) наличие заболеваний, для лечения которых в мире отсутствуют разработанные лекарственные средства;
- 5) необходимость оказания паллиативной медицинской помощи в связи с отсутствием радикальной терапии (инкурабельные пациенты).

6



Лекарственный препарат включается в Перечень орфанных лекарственных средств при наличии положительной рекомендации ФК и соответствии следующим критериям

- 1) лекарственный препарат предназначен для диагностики, профилактики или лечения одного или нескольких орфанных заболеваний согласно утвержденного перечня орфанных заболеваний (на момент подачи предложения);
- 2) лекарственный препарат зарегистрирован к применению на территории Республики Казахстан со статусом орфанного препарата (технологии) или не зарегистрирован к применению на территории Республики Казахстан;
- 3) лекарственный препарат предназначен для пациентов с заболеванием, для которого не существует удовлетворительных методов диагностики, профилактики, лечения или при наличии такого метода, данный лекарственный препарат будет приносить значительно большую пользу пациентам, страдающим таким заболеванием.

Пересмотр Перечня орфанных лекарственных средств проводится **один раз в три года и (или) при появлении новых орфанных лекарственных средств.**

7

№	МНН	Торговые наименования	Нозология	КП РК	Перечень орфанных ЛС	Перечень КНФ	Перечень АЛО	Перечень закупы ЕД	Примечание
1	Урсодезоксихолевая кислота	Урсофальк	Муковисцидоз		1		1		1. не является орфанным препаратом 2. Для включения в Перечень АЛО требуется заявка с ФЭИ
2	Адалимумаб	(Хумира)40 мг-0.4мл, п/к	1. Ювенильный идиопатический артрит; 2. псориатический артрит, активность умеренной степени; 3. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.	1			1		1. в КП "Ювенильный идиопатический артрит" "Псориатический артрит" представлен;  Пересмотр КП "Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура" будет в 2021 году, <b>препарат не рекомендуется.</b> 2. Представлен как орфанный в РК; Представлен в Перечне АЛО при нозологиях "Анкилозирующий спондилит", "Псориаз", "Болезнь Крона" <b>требуется заявка в перечень АЛО с ФЭИ</b>
3	Алектиниб	Алеценза, капсула 150 мг	Онкологические заболевания		1		1	1	1. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. Решение ФК МЗ РК по включению в Перечень АЛО 3. В Перечень ЕД после включения в Перечень АЛО

4	Аталурен	нет	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин.	1					Представлен в КП
5	Ацетилцистеин	Флуимидил для ингаляций	Стеноз гортани хронический каналоноситель	1			1	1	1. В КП представлен на стац.уровне 2.Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД требуется заявка с ФЭИ
6	Вигабатрин	Сабрил, таблетка 500 мг	Эпилепсия			1	1	1	1.Для включения в КНФ не является орфанным ЛС (нет регистрации) 2. В Перечне АЛО представлен (за счет местного бюджета)
7	Голимумаб	раствор для подкожного введения 50 мг/0,5 мл шприцы одноразовые	1.Ювенильный идиопатический артрит 2.Псориатический артрит, активность умеренной степени		1		1		1. не является орфанным препаратом 2. Есть заявка за 2020 год для включения в нозологию "Ювенильный идиопатический артрит"  По нозологии "Псориатический артрит" требуется заявка с ФЭИ
8	Голодирсен		Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин.	1	1	1	1	1	1. В КП представлен 2.На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 3.На рассмотрение ФК как орфанное ЛС в КНФ 4.Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка
9	Дефлазакорт	таблетка 6 мг, 30 мг	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин.		1	1	1	1	1. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС в КНФ 3. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка
10	Диметилфумарат	Текфидера	Рассеянный склероз				1	1	1. Решение ФК МЗ РК о включении в Перечень АЛО 2. Представлен в проекте Перечня ЕД (согласно решению ФК)
11	Динутуксимаб	нет	Нейробластома	1	1	1	1	1	1. КП будет рассматриваться в 2021 году 2. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС в КНФ 3. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка с ФЭИ
12	Зонисамид	Зонегран капсула 100 мг Актобе -25 мг	Эпилепсия			1	1	1	1. Для включения в КНФ требуется заявка 2. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД требуется заявка с ФЭИ
13	Изотретиноин	Роаккутан	Злокачественное новообразование надпочечника				1		1. Представлен как орфанный препарат в РК (без указания нозологии) 2. Для включения в Перечень АЛО требуется заявка

14	Инфликсимаб	лиофилизированный порошок для внутривенного введения 100 мг	Ювенильный идиопатический артрит, псориазический артрит, активность умеренной степени				1		Для включения в Перечень АЛО требуется заявка с ФЭИ
15	Канакинумаб	Иларис (Канакинумаб), порошок для приготовления раствора для инъекций, 150 мг №1 флакон	Ювенильный идиопатический артрит, псориазический артрит, активность умеренной степени.	1	1		1	1	1. Не планируется пересмотр КП 2. Представлен как орфанный в РК 3. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка с ФЭИ
16	Кетоаналоги аминокислот				1	1	1	1	1. Не является орфанным препаратом 2. Для включения в КНФ требуется заявка 3. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка с ФЭИ
17	Клобазам	Фризиум 30 мг	Эпилепсия				1	1	В Перечне АЛО представлен (за счет местного бюджета)
18	Колистин (Колистиметат)	порошок для приготовления раствора для ингаляций 80 мг 1000000 ЕД	Муковисцидоз		1		1	1	1. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. На рассмотрение для включения дополнительной лекарственной формы в Перечень АЛО 3. При включении в Перечень АЛО, включится в Перечень ЕД
19	Лакосамид	Вимпат таблетка 50 мг	Эпилепсия				1	1	Не является орфанным препаратом. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка с ФЭИ
20	Месалазин	Пентаса 500мг Пентаса 1000 мг	Болезнь Крона А1L2 толстой кишки, тотальное поражение		1				не является орфанным препаратом
21	Метрелептин	Миалепта (Порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем 3 мг №1)	Врожденная генерализованная липодистрофия Бирардинелли сейпа	1	1	1	1	1	1. нет КП 2. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС в КНФ и Орфанный Перечень 3. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка (нозологии в АЛО нет) с ФЭИ
22	Нусинерсен	Спинраза 2,4 мг/мл 5 мл	Спинальная мышечная атрофия, 1 тип				1	1	Будет вынесен на рассмотрение ФК МЗ РК в рамках поручения министра от 15.01.2021
23	Панкреатин	нет	Муковисцидоз		1				не является орфанным препаратом
24	Перампанел	Файкомпа таблетка 6 мг	Эпилепсия			1	1	1	Не является орфанным препаратом. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка с ФЭИ
25	ПОЛИВИТАМИНЫ - нет данных	Аквадекс (Витамин К), желатиновая капсула	Муковисцидоз		1	1	1	1	Не является лекарственным средством

26	Понатиниб	45 мг	Хронический миелолейкоз		1	1	1	1	1. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС в КНФ 3. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка с ФЭИ
27	Преднизолон	нет	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин				1		Представлен в Перечне АЛО при нозологии "Мышечная дистрофия Дюшенна"
28	Преднизон	нет	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин				1		Для включения в Перечень АЛО требуется заявка
29	Стирипентол	500 мг	Синдром Драве		1	1	1	1	1. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС в КНФ 3. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД необходима заявка с ФЭИ
30	Сультиам	(Осполот) таблетка 200 мг	Эпилепсия			1	1	1	1. Для включения в КНФ не является орфанным ЛС (нет регистрации) 2. В Перечне АЛО представлен (за счет местного бюджета)
31	Тетракозактид	Синактен Депо	Эпилепсия			1	1	1	1. Для включения в КНФ не является орфанным ЛС (нет регистрации) 2. В Перечне АЛО представлен (за счет местного бюджета)
32	Тобрамицин	раствор для ингаляции 300 мг	1. Муковисцидоз 2. Врожденная бронхоэктазия	1			1	1	1. КП рассмотрится в 2021 году 2. В Перечне АЛО представлен при нозологии "Муковисцидоз"; Нозологии Q33.4 Врожденной бронхоэктазии нет в Перечне АЛО 3. В проекте Перечня ЕД представлен
33	Тоцилизумаб		1. КП - Болезни костно-мышечной системы 2. АЛО - Ювенильный идиопатический артрит, псориатический артрит, активность умеренной степени	1			1		1. В КП представлен рекомендуется 2. Для включения в Перечень АЛО требуется заявка с ФЭИ
34	Элтромбопаг 25 мг	нет	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Ювенильный идиопатический артрит		1		1		1. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. Для включения в Перечень АЛО требуется заявка с ФЭИ
35	Этеплирсен	Экзондис 51 для внутривенной инфузии 100 мг/2мл (50мг/мл), для внутривенной инфузии 500 мг/10мл (50мг/мл)	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин.	1			1	1	1. Представлен в КП 2. Для включения в Перечень АЛО и Перечень ЕД требуется заявка с ФЭИ

36	Этосуксимид	Суксилеп капсула 250 мг Пепнидан - 720 (Актобе)	Эпилепсия			1	1	1	1. Для включения в КНФ не является орфанным ЛС (нет регистрации) 2. В Перечне АЛО представлен (за счет местного бюджета)
37	Рисдиплам	Эврисди	Спинальная мышечная атрофия		1	1			1. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС 2. На рассмотрение ФК как орфанное ЛС в КНФ
38	ГИГИЕНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	Защитный крем, очищающая пена, пена для ванны и т.д.	Буллезный эпидермолиз				1	1	Рассмотрение вопросов по включению Гигиенических средств не регламентированы НПА
39	МИ	Трахеостомическая трубка, пульсоксиметр, отсасыватель портативный и т.д.	Стеноз гортани хронический каналеноситель				1	1	Рассмотрение вопросов по включению МИ не регламентированы НПА

### По результатам проведенного анализа выносятся на рассмотрение ФК МЗ РК

№	МНН	Торговые наименования	Нозология
<b>В Перечень орфанных лекарственных средств согласно приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ - 142/2020</b>			
1	Алектиниб	Алеценза, капсула 150 мг	Онкологические заболевания
2	Голодирсен		Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин.
3	Дефлазаkort	таблетка 6 мг, 30 мг	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная делецией 48-50 экзонов в гене дистрофин.
4	Динутуксимаб	нет	Нейробластома
5	Колистин (Колистиметат)	порошок для приготовления раствора для ингаляций 80 мг 1000000 ЕД	Муковисцидоз
6	Метрелептин	Миалепта (Порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем 3 мг №1)	Врожденная генерализованная липодистрофия Бирардинелли сейпа
7	Понатиниб	45 мг	Хронический миелолейкоз
8	Стирипентол	500 мг	Синдром Драве
9	Элтромбопаг 25 мг	нет	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Ювенильный идиопатический артрит
10	Рисдиплам		Спинальная мышечная атрофия



 <b>М09АХ08 Голодирсен/ Golodirsen (ТН-Виондис 53)</b> порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100мг/2мл и 500мг/10мл		
1	Общее описание ЛП	Антисмысловой олигонуклеотид, показанный для лечения мышечной дистрофии Дрошениа (МДЦ) у пациентов с подтвержденной мутацией гена МДЦ, подверженной пропуску экзона 53.
2	ГР РК причина отсутствия регистрации/ орфанный	нет
3	Орфанное заболевание в РК	Мышечная дистрофия Дрошениа (МДЦ)
4	Орфанный статус за рубежом	орфанный в США при МДЦ
5	Обзор КИ	КИ Diane E Frank et al (2020)
6	Зарегистрированные аналоги в РК	1-я линия: Преднизолон, <b>Дефлазакорт</b> <b>Морфолдино-антисмысловые олигонуклеотиды:</b> Этеплирсен (с подтвержденной мутацией гена DMD, которая поддается пропуску экзона 51 для лечения мальчиков старше 5 лет); Аталдурен (с подтвержденной «омоносно-мутацией» в гене DMD у амбулаторных пациентов в возрасте 2 лет и старше)
	1 флакон 100 мг/2 мл	\$277,200.00 (курс на 02.07.2021 г – 505,9 тенге) = 140 235,48 тенге
	DRUGS.COM - Внутривенный раствор Vyondys 53 раствор для внутривенного введения 50 мг / мл на 2 миллилитра	от \$ 1679,90 (курс на 02.07.2021 г - 426,68 тенге) =716,779,732 тенге
	DRUGS.COM цена за единицу 2 миллилитра	839,95 долл. США \$ = 358 389,866 тенге
	Согласно заявке заявителя	Виондис 53 (МНН- Голодирсен) для в/в инъекции 100/2 мл – 789000 тенге Виондис 53 (МНН- Голодирсен) для в/в инъекции 500/10 мл – 3 945 000 тенге Примерная стоимость лечения (диагностика, реабилитация и др) в течение одного года для пациента весом 14 кг (4 флакона по 2 мл ежедневно) в болезни Мышечной дистрофии Дрошениа - 164 112 000 тенге.

14

 <b>М09АХ08 Голодирсен/ Golodirsen (ТН-Виондис 53)</b> порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100мг/2мл и 500мг/10мл	
1) ГР ЛС и/или (НЦЗЛС) – нет регистрации; Орфанный перечень ЛС- не представлен;	
2) Клиническая эффективность - Уровень доказательности представленного единственного исследования, включавшее 12 пациентов описывает клиническое исследование как рандомизированное (8 пациентов получили голодирсен и 4 пациента – плацебо) соответствует С, учитывая, что в данном клиническом исследовании не указана достоверность различий полученных результатов между группами.	
3) Безопасность ЛС - Diane E Frank et al (2020): безопасность и фармакокинетика были переносимыми и вторичными целями части 1. Это исследование предоставляет доказательства класса I, что голодирсен безопасен. Голодирсен не зарегистрирован в Республике Казахстан, в связи с чем нет данных на сайте НЦЗЛС по нежелательным явлениям Голодирсена по Республике Казахстан. Согласно EudraVigilance по фармаконадзору нет данных. По данным RxISK по Голодирсену нет данных. Согласно Drugs.com - мониторинг функции почек, протеинурии, контроль СКФ, т.к. снижение массы скелетных мышц может повлиять на креатинин сыворотки крови - не может быть надежным маркером функции почек у пациентов с МДЦ; уровень цистатина С в сыворотке каждые 3 месяца (у пациентов с подтвержденным результатом 2+ или выше или повышенной концентрацией цистатина С в сыворотке крови выполняйте 24-часовой сбор мочи для количественного определения протеинурии и оценки СКФ).	
4) Орфанное заболевание (статус) в РК: <b>мышечная дистрофия Дрошениа/Беккера</b> – орфанное заболевание в РК. По состоянию на 13 мая 2021 года в Казахстане диагнозом «Мышечная дистрофия Дрошениа» состоит 571 больной, из них взрослых – 300 (52,5%) больных, детей (в возрасте 0-17 лет) - 271 (47,5%) больной.	
5) КИ РК - «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дрошениа Беккера» (от 03.06.2021 г Протокол №139)	
6) МКР/КР/ КИ ОЭСР - BMJ Best Practice «Мышечные дистрофии» (от 23.03.2021) в разделе «Новые методы лечения» - Голодирсен. National Institutes of Health (NIH) и The Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям США – Голодирсен представлен.	
7) ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР - В декабре 2019 года в в/в инъекции голодирсена получило первое глобальное одобрение в США для лечения МДЦ у пациентов с подтвержденной мутацией гена МДЦ, подверженной пропуску экзона 53, на основании положительных результатов клинических испытаний фазы I/II. Голодирсен находится в стадии III клинической разработки для лечения МДЦ во всем мире. Согласно United Health care® (США) (01.04.2021) Vyondys 53 (golodirsen) может быть покрыт для лечения мышечной дистрофии Дрошениа (МДЦ) у пациентов при соответствии критериям.	
8) Регистрация ИСН ОЭСР/ EМА/ переаттестации ВОЗ – FDA 12 декабря 2019 г. предоставило <b>ускоренное разрешение</b> на инъекцию Vyondys 53 (голодирсен) для лечения пациентов с МДЦ, у которых есть подтвержденная мутация гена дистрофина, которая поддается пропуску экзона 53.	
9. <b>Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) и <u>одному из подпунктов 5), 6), 7), 8) пункта 7) настоящих Правил, с учетом которого принимается решение о включении лекарственного средства в КН.</u></b>	

15

Джусипов Б.А.: После обсуждения вопроса предлагается ставить на голосование вопрос «**Включить лекарственное средство в Перечень**

**орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) и в Казахстанский национальный лекарственный формуляр под «орфанным» статусом»:**

Прошу голосовать. Кто ЗА? Против? Воздержался?  
«ЗА» -17, «ПРОТИВ» - НЕТ; «ВОЗДЕРЖАЛСЯ» - 1.

Членами Формулярной комиссии большинством голосов принято  
**РЕШЕНИЕ:**

**Включить лекарственное средство «Голодирсен» в Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) и в Казахстанский национальный лекарственный формуляр под «орфанным» статусом (ВОЗДЕРЖАЛСЯ – Сыздыкова Б.М.).**



**Н02АВ13 Дефлазакорт/ Deflazacort (ТН – Флантадин)  
таблетка 6 мг № 20 и таблетка 30 мг № 10**

Регистрация в РК - нет;

**БНФ (2021) и БНФ для детей (2021)**– Дефлазакорт (таблетка 6 мг). Показание: Воспалительные и аллергические расстройства; Нефротический синдром.

**Orpha.net** - орфанный препарат в США;

**EMA** – не представлен;

**FDA** - 9 февраля 2017 г одобрил таблетки (6 мг, 18 мг, 30 мг, 36 мг) и пероральную суспензию (22,75 мг/мл) дефлазакорт для лечения пациентов в возрасте от 5 лет и старше с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД).

**ВОЗ** – не представлен;

**МКР - BMJ Best Practice** «Мышечные дистрофии» (от 23.03.2021) дефлазакорт (0,9 мг/кг перорально один раз в сутки).

**National Institutes of Health (NIH) и The Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)/Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям США** – Дефлазакорт представлен.

В обновленном руководстве **Американской академии неврологии (AAN)** «Кортикостероидное лечение мышечной дистрофии Дюшенна» (2016) для улучшения мышечной силы и синхронизированной двигательной функции и отсрочки возраста потери способности передвигаться на 1,4-2,5 года (уровень С); для улучшения легочной функции, чтобы снизить потребность в оперативном лечении сколиоза и отсрочить начало кардиомиопатии к 18 годам (уровень С); для увеличения выживаемости через 5 и 15 лет наблюдения (уровень Ф).

**Medscape «Muscular Dystrophy»** Из всех лекарств, которые появлялись и исчезали, единственным доказанным преимуществом является преднизон. Дефлазакорт, производное оксазолина преднизолона, является новым терапевтическим препаратом выбора. Сообщается, что дефлазакорт более безопасен для костей и углеводного обмена с меньшим эффектом набора веса и улучшает силу и функцию. Из ограниченного количества побочных эффектов и полезных свойств сохранения мышц и замедленного прогрессирования сколиоза дефлазакорт используется, несмотря на постоянный статус пациента в инвалидной коляске.

**The Cochrane library** – **CO Emma Matthews et al (2016)** в систематическом обзоре оценили влияние кортикостероидов на продление способности ходить, мышечную силу, функциональные способности и качество жизни при МДД; для решения вопроса о том, сохраняется ли польза в течение более длительного периода (более двух лет); для оценки нежелательных явлений; и сравнили эффективность и побочные эффекты различных препаратов и схем кортикостероидов. Авторы выбрали 12 исследований (667 участников) и два новых текущих исследования для включения. В это обновление были включены шесть РКИ, а также опубликованы важные нерандомизированные когортные исследования.

Данные РКИ умеренного качества свидетельствуют о том, что терапия кортикостероидами при МДД улучшает мышечную силу и функцию в краткосрочной перспективе (двенадцать месяцев), а также мышечную силу до двух лет.

❖ **Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.** Emma Matthews, Ruth Brassington, Thierry Kuntzer, Fatima Jichi, Adnan Y Manzur. 5 May 2016. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003725.pub4/full?highlight=abstract=deflazacort>

**PubMed** по ключевому слову поиска «deflazacort» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, метаанализ и РКИ за последние 10 лет найдены 8 публикаций, указаны 3

**КП РК «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера»** (от 03.06.2021 г Протокол №139) в перечне основных ЛС представлен дефлазакорт.

16



## Н02АВ13 Дефлазакорт/ Deflazacort (ТН – Флантадин) таблетка 6 мг № 20 и таблетка 30 мг № 10

1	Общее описание ЛП	производным преднизолона; он обладает преимущественно глюкокортикоидной активностью.
2	ГР РК/причина отсутствия регистрации/ орфанный	нет
3	Орфанное заболевание в РК	Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД)
4	Орфанный статус за рубежом	<b>орфанный в США при МДД</b>
5	Обзор КИ	The Cochrane library – ICO Emma Matthews et al (2016) PubMed по ключевому слову поиска «deflazacort» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета -анализ и РКИ за последние 10 лет найдены 8 публикаций, указаны 3
6	Зарегистрированные аналоги в РК	<b>1-я линия:</b> Преднизолон, <b>Дефлазакорт</b> <b>Морфолино-антисмысловые олигомеры:</b> <b>Этеплирсен</b> (с подтвержденной мутацией гена DMD , которая поддается пропуску экзона 51 для лечения мальчиков старше 5 лет); <b>Аталурен</b> (с подтвержденной «нонсенс»- мутацией в гене DMD у амбулаторных пациентов в возрасте 2 лет и старше)
		Calcort 6mg tablets (Sanofi) Deflazacort 6 mg 60 tablet prescription only medicine NHS indicative price = £15.82 Drug Tariff (Part VIII A Category C) price = £15.82
	Согласно заявке заявителя	Флантадин (Дефлазакорт) 6 мг № 20 – 13 000 тенге. Флантадин (Дефлазакорт) 6 мг № 20 – 16 500 тенге. Данные цены будут поданы для регистрации в НЦЭЛС

17



## Н02АВ13 Дефлазакорт/ Deflazacort (ТН – Флантадин) таблетка 6 мг № 20 и таблетка 30 мг № 10

- 1) ГР ЛС и МИ (НЦЭЛС) – нет регистрации; **Орфанный перечень ЛС**- не представлен;
- 2) Клиническая эффективность- 1 кохрейновский обзор Emma Matthews et al (2016)
- 3) Безопасность ЛС - Diane E Frank et al (2020): безопасность и фармакокинетика были первичными и вторичными целями части 1. Это исследование предоставляет доказательства класса I, что голодирсен безопасен.  
Дефлазакорт не зарегистрирован в Республике Казахстан, в связи с чем нет данных на сайте НЦЭЛС по нежелательным явлениям Голодирсена по Республике Казахстан .  
**PubMed - Shieh PB et.al.(2018)** в апостериорном анализе/пост -НОС исследования АСТ DMD сравнили эффективность и безопасность дефлазакарта и преднизона / преднизолона для поддержания двигательной функции и отсрочки потери способности передвигаться  
Согласно **EudraVigilance** по фармаконадзору представлена информация по количеству индивидуальных случаев по возрастным группам.  
По данным **RxISK** по дефлазакарту указываются 100 основных побочных эффектов , из них топ-10:  
Увеличен массы тела – 455\$ Применение off label – 276\$ Слабость – 247; Рвота – 195; Недомогание – 184; Пирексия – 181; Боль- 178; Назофарингит - 174; Головная боль- 173; Грипп- 163.
- 4) Орфанное заболевание (статус) в РК: **мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера** – орфанное заболевание в РК.  
По состоянию на 13 мая 2021 года в Казахстане с диагнозом «Мышечная дистрофия Дюшенна» состоит **571 больной**, из них **взрослых – 300 (52,5%) больных, детей (в возрасте 0-17 лет) - 271 (47,5%) больной**
- 5) **КП РК** - «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера» (от 03.06.2021 г Протокол №139) в перечне основных ЛС дефлазакорт.
- 6) **МКР/КР/ КП ОЭСР** - BMJ Best Practice «Мышечные дистрофии» (от 23.03.2021) дефлазакорт (0,9 мг/кг перорально один раз в сутки); National Institutes of Health (NIH) и The Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)/ Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям США; В обновленном руководстве Американской академии неврологии (AAN) «Кортикостероидное лечение мышечной дистрофии Дюшенна» (2016) уровень C; Medscape «Muscular Dystrophy»
- 7) **ЛС ВОЗ/БНФ/возвращаемые списки и ЛФ ОЭСР** - Дефлазакорт (таблетка 6 мг). Показание: Воспалительные и аллергические расстройства; Нефротический синдром.
- 8) **Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ** 9 февраля 2017г одобрило таблетки (6 мг, 18 мг, 30мг, 36 мг) и пероральную суспензию (22,75 мг/мл) дефлазакорт для лечения пациентов в возрасте от 5 лет и старше с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД).
9. **Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) подному из подпунктов 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил, с учетом которого принимает решение о включении лекарственного средства в КНФ.**

18

После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ: включить лекарственное средство «Дефлазакорд» в Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) и в Казахстанский национальный лекарственный формуляр под «орфанным» статусом – ЕДИНОГЛАСНО.



## M09AX10 Рисдиплам/ Risdiplam(ТН – Эврисди®) порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г

Регистрация в РК - лет;

БНФ (2021) и БНФ для детей (2021) – не представлен;

Orpha.net - орфанный препарат в Европе;

EMA – 26 февраля 2019 года присвоила препарату Рисдиплам компании Roche Registration GmbH, Германия, статус орфанного препарата (EU / 3/19/2145) для лечения спинальной мышечной атрофии Evrysdi — это лекарство, используемое для лечения пациентов в возрасте от 2 месяцев со спинальной мышечной атрофией (SMA) 5q, генетическим заболеванием, которое вызывает слабость и истощение мышц, включая мышцы легких. Он предназначен для пациентов с SMA типа 1, 2 или 3, а также для тех, у кого есть до 4 копий гена, известного как SMN2;

FDA - 07 августа 2020 одобрил препарат Эврисди (рисдиплам) для лечения пациентов в возрасте двух месяцев и старше со спинальной мышечной атрофией (SMA), редким и часто смертельным генетическим заболеванием, влияющим на мышечную силу и подвижность. Это второй и первый пероральный препарат, одобренный для лечения этого заболевания. Evrysdi содержит выживший модификатор сплайсинга РНК, направленный на 2 двигательных нейрона. Эффективность Evrysdi для лечения пациентов с младенческим и более поздним началом SMA оценивалась в двух клинических исследованиях.

ВОЗ – не представлен;

МКР - *BMJ Best Practice* «Мышечные дистрофии» (от 23.03.2021) Рисдиплам представлен в качестве экспериментального, нового лечения.

Рисдиплам модификатор сплайсинга РНК, направленный на выживание двигательных нейронов 2 (SMN2), одобрен FDA и EMA для лечения спинальной мышечной атрофии (SMA) у взрослых и детей от 2 месяцев и старше. Это первое пероральное лечение, которое пациенты могут принимать дома. В исследованиях с участием пациентов в возрасте от 1 месяца рисдиплам был связан с клинически значимыми улучшениями двигательной функции и достижением вех развития у пациентов со SMA 1, 2 и 3 типов, а также с повышенной экспрессией функционального белка SMN у пациентов со SMA 1 типа.

В руководстве UpToDate (США) «Спинальная мышечная атрофия» (SMA) препарат представлен в качестве новой доступной болезни-модифицирующей терапии. Препарат рекомендуется

для младенцев и очень маленьких детей (возраст <2 лет) с SMA, которые не зависят от искусственной вентиляции легких;

для детей старшего возраста (возраст ≥2 лет) и взрослых с умеренными симптомами SMA.

Согласно Medscape по лечению пациентов со Спинальной мышечной атрофией представлен Рисдиплам (Evrysdi) — это модификатор выживания мРНК моторного нейрона 2 (SMN2), предназначенный для лечения мутаций в хромосоме 5q, которые приводят к дефициту белка SMN. Показан при спинальной мышечной атрофии, включая типы 1, 2 и 3, у взрослых и детей в возрасте от 2 месяцев. Одобрение было подтверждено результатами нескольких испытаний фазы 3 (FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, RAINBOWFISH)

The Cochrane library – по ключевому слову «Risdiplam» Кокрейновские обзоры не найдены

PubMed по ключевому слову поиска «Risdiplam» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, метаанализ и РКИ за последние 10 лет найдена 1 соответствующая нашим запросам публикация

B N Engl J Giovanni Baranello et al (2021) представлены результаты части 1 открытого исследования рисдиплама, состоящего из двух частей, фазы 2–3 у младенцев в возрасте от 1 до 7 месяцев, у которых была спинальная мышечная атрофия 1 типа, которая характеризуется отсутствием у младенца способности сидеть без опоры. Основными исходами были безопасность фармакокинетики, фармакодинамика (включая концентрацию белка SMN в крови) и выбор дозы рисдиплама для части 2 исследования. Результаты включали возможность сидеть без поддержки не менее 5 секунд. В исследование был включен 21 ребенок. Авторы пришли к выводу, что у младенцев со спинальной мышечной атрофией 1 типа лечение оральным рисдипламом приводило к повышенной экспрессии функционального белка SMN в крови. (Финансируется F. Hoffmann – La Roche; номер ClinicalTrials.gov, NCT02913482).

КП РК «Спинальные мышечные атрофии у детей» (от «5» марта 2020 года Протокол №80) рисдиплам не представлен.



## M09AX10 Рисдиплам/ Risdiplam(ТН – Эврисди®) порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г

1	Общее описание ЛП	Рисдиплам представляет собой модификатор сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2), разработанный для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), причиной которой являются мутации в хромосоме 5q, что приводит к недостаточности белка SMN;
2	ГР РК/причина отсутствия регистрации/ орфанный	нет
3	Орфанное заболевание в РК	п.46 Болезнь двигательного нейрона. Семейная болезнь двигательного нейрона. Боковой склероз амиотрофический, прогрессирующая спинальная мышечная атрофия. Болезни нервной системы. G 12.2 – орфанное заболевание в РК.
4	Орфанный статус за рубежом	EMA 26.02.2019 г присвоила препарату Рисдиплам компании Roche Registration GmbH, Германия, статус орфанного препарата (EU / 3/19/2145) для лечения спинальной мышечной атрофии; FDA одобрил препарат Эврисди (рисдиплам) для лечения пациентов в возрасте двух месяцев и старше со спинальной мышечной атрофией (СМА), редким и часто смертельным генетическим заболеванием, влияющим на мышечную силу и подвижность. Это второй и первый пероральный препарат, одобренный для лечения этого заболевания.
5	Обзор КИ	The Cochrane library – нет CO. по ключевому слову поиска «Risdiplam» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета-анализ и РКИ за последние 10 лет найдена 1 соответствующая нашим запросам публикация: B N Engl J Giovanni Baranello et al (2021)
6	Зарегистрированные аналоги в РК	П. 84 M09AX07 Нусинерсен в орфанном перечне. Нусинерсен вводится непосредственно в позвоночный канал (интратекально). Для этого требуется люмбальная пункция или спинномозговая пункция.

20



## M09AX10 Рисдиплам/ Risdiplam(ТН – Эврисди®) порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2 г

- 1) ГР ЛС ИМИ (НЦЭС) – нет регистрации; Орфанный перечень ЛС- не представлен;
- 2) Клиническая эффективность- кокрейновский обзор нет. PubMed по ключевому слову поиска «Risdiplam» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета -анализ и РКИ за последние 10 лет найдена 1 соответствующая нашим запросам публикация: B N Engl J Giovanni Baranello et al (2021)
- 3) Безопасность ЛС - В базе данных ClinicalTrials.gov представлено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо - контролируемое исследование для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности рисдиплама у взрослых и детей с СМА 2 и 3 типа (SUNFISH). Исследование состоит из двух частей: исследовательской части по определению дозы (Часть 1) рисдиплама в течение 12 недель и подтверждающей части (Часть 2) рисдиплама в течение 24 месяцев. Stefan Sturm et al (2019) оценили безопасность, переносимость, фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику рисдиплама, а также влияния сильного ингибитора CYP3A итраконазола на ФК рисдиплама у здоровых добровольцев мужского пола (n = 25), получавшие однократные возрастающие пероральные дозы рисдиплама (от 0,6 до 18,0 мг, n = 18) или плацебо (n = 7) Рисдиплам в состоянии натощак или после еды хорошо переносился. Авторы пришли к выводу, что рисдиплам хорошо переносился, и доказательство механизма было продемонстрировано предполагаемым сдвигом в сплайсинге SMN2 в сторону полноразмерной мРНК SMN2. На основании этих данных в настоящее время продолжаются исследования фазы 2/3 рисдиплама у пациентов со СМА.
- 4) Орфанное заболевание (статус) в РК: п.46 Болезнь двигательного нейрона. Семейная болезнь двигательного нейрона. Боковой склероз амиотрофический, прогрессирующая спинальная мышечная атрофия. Болезни нервной системы. G 12.2 – орфанное заболевание в РК.  
По данным ИС «ЕТД», в РК на 31 декабря 2019 года на диспансерном учете состоит 113 больных, распространенность составляет 0,06 на 10 000 населения.
- 5) КП РК - КП РК «Спинальные мышечные атрофии у детей» (от «5» марта 2020 года Протокол №86) Рисдиплам не представлен.
- 6) МКР/КР/ КП ОЭСР - BMJ Best Practice «Мышечные дистрофии» (от 23.03.2021) Рисдиплам представлен в качестве экспериментального, нового лечения. В руководстве UpToDate (США) «Спинальная мышечная атрофия» (СМА) препарат представлен Рисдиплам (Evrysdi). Одобрение было подтверждено результатами нескольких испытаний фазы 3 (FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, RAINBOWFISH).
- 7) ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР - Канадским агентством по лекарственным препаратам и технологиям в сфере здравоохранения (CADTH) 2020г рисдиплам включен в список возмещаемых препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у пациентов от 2 месяцев и старше.  
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)/Консультативный комитет по лекарственному обеспечению Австралии в марте 2021 года начал рассмотрение Рисдиплама. На 01.06.2021 г находится на рассмотрении включения в Схему фармацевтических льгот (PBS)/Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).
- 8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ-EMA 26.02.2019 г присвоила препарату Рисдиплам компании Roche Registration GmbH, Германия, статус орфанного препарата (EU / 3/19/2145) для лечения спинальной мышечной атрофии.
9. **Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) одному из подпунктов), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил, с учетом которого принимается решение о включении лекарственного средства в КНФ.**

21

После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ: включить лекарственное средство «Рисдиплам» в Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) и в Казахстанский национальный лекарственный формуляр под «орфанным» статусом – рассмотреть данный препарат повторно после того, как включится в КП по «Спинальная мышечная атрофия» ЕДИНОГЛАСНО.



### L01XC16 Динутуксимаб бета/ dinutuximab beta

Регистрация в РК - нет;

**БНФ (2021) и БНФ для детей (2021)** – Dinutuximab beta (концентрат для приготовления раствора для инфузий Qarziba 20 мг/4,5 мл во флаконе в соотношении Динутуксимаб бета 4,5 мг на 1 мл) представлен. Динутуксимаб бета - химерное моноклональное антитело; он специфически нацелен на углеводную составляющую дизиалоганглиозида<sup>2</sup>, которая сверхэкспрессируется на клетках нейробластомы. Показание - Нейробластома высокого риска (только для специалистов) (внутривенно детям 1-17 лет);

**Orpha.net** - является орфанным препаратом в Европе и в США при Нейробластоме

**EMA** – 08.11.2012г динутуксимаб бета «орфанное лекарство». Карзиба - это лекарство от рака, используемое для лечения нейробластомы рака нервных клеток, у пациентов старше 1 года. Лекарство содержит действующее вещество динутуксимаб бета;

**FDA** - в 2010 году одобрен Динутуксимаб как орфанный препарат.

**ВОЗ** – не представлен;

**МКР - NICE «Динутуксимаб бета для лечения нейробластомы» (август 2018 г.)** Динутуксимаб бета (Qarziba®) рекомендуется в качестве варианта лечения нейробластомы высокого риска у людей в возрасте 12 месяцев и старше, чье заболевание хотя бы частично подействовало на индукционную химиотерапию с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, только если:

- они еще не прошли иммунотерапию против GD2, и
- производитель предоставляет динутуксимаб бета в соответствии с коммерческой договоренностью.

**В руководстве Американского онкологического общества American Cancer Society** указывается, что детям из группы высокого риска требуется более агрессивное лечение, которое часто включает химиотерапию, хирургическое вмешательство, облучение, трансплантацию стволовых клеток, иммунотерапию и терапию ретиноидами. Лечение часто проводится в 3 этапа: Индукция; Консолидация; Поддержание; Поддержание: цель этой фазы лечения - снизить вероятность рецидива рака. Ретиноидный препарат 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноин) часто назначают в течение 6 месяцев после завершения других курсов лечения. Также часто назначается иммунотерапия моноклональным антителом динутуксимабом (Upituxin) вместе с иммуноактивирующими цитокинами (GM-CSF и IL-2).

Динутуксимаб моноклональное антитело вводится вместе с цитокинами (гормонами иммунной системы), такими как GM-CSF и интерлейкин-2 (IL-2), в виде внутривенных вливаний (IV) в течение нескольких часов в течение 4 дней подряд – примерно раз в месяц, обычно в общей сложности около 5 циклов лечения. Другие лекарства назначают до и во время каждой инфузии, чтобы помочь с возможными побочными эффектами, такими как боль или аллергические реакции. В настоящее время динутуксимаб является частью рутинного лечения многих детей с нейробластомой высокого риска, часто после трансплантации стволовых клеток.

Эти же данные указываются и в руководстве **Национального института здоровья/National Institutes of Health (NIH)**

**BMJ Best practice «Нейробластома»** Заболевание высокого риска: Болезни высокого риска бывает трудно вылечить, и у значительной части этих пациентов возникают рецидивы. Таким образом, эти пациенты получают агрессивное лечение мультимодальной терапией, включая химиотерапию, хирургическое вмешательство, аутологичную трансплантацию костного мозга, лучевую терапию, иммунотерапию и поддерживающую терапию изотретиноином.

**The Cochrane library** – по ключевому слову «Risdiplam» Кокрейновские обзоры не найдены, КИ – 11.

**PubMed** по ключевому слову поиска «dinutuximab beta» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, метаанализ и РКИ за последние 10 лет найдены 6 публикаций, из них РКИ 3. В настоящий обзор были включены 3 РКИ, 1 метаанализ и 1 обзор из них, как самые значимые.

**КП РК «Нейробластома у детей»** (от «13» июля 2016 года Протокол № Динутуксимаб бета не представлен.

 <h2 style="text-align: center;">L01XC16 Динутуксимаббета/ dinutuximab beta</h2>	
1	<b>Общее описание ЛП</b> Dinutuximab beta (концентрат для приготовления раствора для инфузий Qarziba 20 мг/4,5 мл во флаконе в соотношении Динутуксимаб бета 4,5 мг на 1 мл) представлен. Динутуксимаб бета - химерное моноклональное антитело; он специфически нацелен на углеводную составляющую гликопротеина CD22, которая сверхэкспрессируется на клетках нейробластомы
2	<b>ГР РК/причина отсутствия регистрации/ орфанный</b> нет
3	<b>Орфанное заболевание в РК</b> Не представлен в Орфанном перечне РК. Согласно данным 2011 года Вестник КазНМУ из проанализированных 2951 больных детей зарегистрированных за 1997-2006 годы в Казахстане нейробластома – у 114 (4,0 %).
4	<b>Орфанный статус за рубежом</b> <b>Orpha.net</b> - орфанный в Европе и в США при Нейробластоме <b>EMA</b> – 08.11.2012 г динутуксимаб бета «орфанное лекарство». <b>FDA</b> - в 2010 году одобрен Динутуксимаб как орфанный препарат.
5	<b>Обзор КИ</b> The Cochrane library – нет CO.
6	<b>Зарегистрированные аналоги в РК</b> В орфанном перечне - 18 D10BA01 Изотретиноин (ATC/DDD - D10BA01 isotretinoin 30 mg O)
<p>Высокодозная химиотерапия и лучевая терапия с спасением стволовых клеток при лечении нейробластомы (PDQ Patient Version PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Published online: June 10, 2021 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65833/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65833/</a>)</p> <p><b>Поддерживающая терапия</b> проводится после высокодозной химиотерапии и лучевой терапии с спасением стволовых клеток в течение 6 месяцев и включает в себя лечение <b>Изопретинином (13-цис-транс-изомером витамина А)</b> - витаминоподобный препарат, который замедляет способность рака производить больше раковых клеток и изменяет их внешний вид действия. Этот препарат принимают внутрь.</p> <p><b>Динутуксимаб</b> тип терапии моноклональными антителами, при котором используются антитела, полученные в лаборатории из одного типа клеток иммунной системы. Динутуксимаб идентифицирует и прикрепляется к веществу, называемому GD2, на поверхности нейробластомы. Как только динутуксимаб прикрепляется к GD2, иммунной системе посылается сигнал о том, что инородное вещество было обнаружено и его необходимо уничтожить. Затем иммунная система организма убивает нейробластома. Динутуксимаб проводится в виде инфузий Это разновидность таргетной терапии.</p> <p><b>Гранулоцитарно-макрофагальный колонизирующий фактор (GM-CSF)</b>: цитокин, который помогает производить больше клеток иммунной системы, особенно гранулы и макрофагов (клеток крови), которые могут атаковать и убивать раковые клетки.</p> <p><b>Интерлейкин (IL-2)</b>: тип иммунотерапии, который усиливает рост и активность многих иммунных клеток, особенно лимфоцитов (тип клеток крови). Лимфоциты атакуют и убивают раковые клетки.</p> <p><b>В PubMed</b> в рамках процесса оценки единой технологии (STA) Национальный институт здравоохранения и передового опыта Великобритании (NICE) пригласил производителя (EUSApharm) бета-динутуксимаба (Qarziba®) представить доказательства его клинической и экономической эффективности для лечения нейробластомы был проведен первоначальный исследовательский анализ в качестве первого шага к преодолению наивной оценки эффективности лечения в модели. Анализ ERG оценил ICER в 111 858 фунтов стерлингов на каждый полученный QALY. Согласно их пересмотру анализу, а включающему MAIC и другие изменения, внесенные в соответствии с требованиями оценочного комитета, ICER компании составил 24,6 фунта стерлингов на каждый полученный QALY. Когда DSU включил долгосрочные данные изотретиноина и внес поправки в модель, ICER увеличился до 62 886 164 фунтов стерлингов на QALY в зависимости от выбора модели выживаемости. Конфиденциальная схема доступа пациентов (PAS) с ICER с PAS составляли более 40 000 фунтов стерлингов на каждый полученный QALY, но комитет NICE дополнительно рассмотрел популяционные данные по размеру, тяжести заболевания.</p>	

 <h2 style="text-align: center;">L01XC16 Динутуксимаббета/ dinutuximab beta</h2>	
<p>1) <b>ГР ЛС и МИ (НЦЭЛС)</b> – нет регистрации; <b>Орфанный перечень ЛС</b> - не представлен;</p>	
<p>2) <b>Клиническая эффективность</b> - The Cochrane library – по ключевому слову «Risdiplam» Кокрейновские обзоры не найдены, КИ – 11. PubMed по ключевому слову поиска «dinutuximab beta» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета – анализ и РКИ за последние 10 лет найдены 6 публикаций, из них РКИ -3. В настоящий обзор были включены 3 РКИ, 1 метаанализ и 1 обзор из них, как самые значимые.</p>	
<p>3) <b>Безопасность ЛС</b> - <b>Marachelian A et al (2016)</b> в рандомизированном перекрестном исследовании с двумя последовательностями 28 пациентов в возрасте ≤8 лет с нейробластомой высокого риска (получали эквивалентные дозы ch14.18-UTC или ch14.18-NCI/динутуксимаб) оценили фармакокинетическую сопоставимость, безопасность и переносимость UTC и NCI. Авторы пришли к выводу, что эквивалентные фактические дозы ch14.18-UTC и ch14.18-NCI вызвали сравнимые воздействия без заметных различий в безопасности или переносимости.</p>	
<p>4) <b>Орфанное заболевание (статус) в РК:</b> Нейробластома <b>не представлена</b> в орфанном перечне РК.  <i>Согласно данным 2011 года Вестник КазНМУ из проанализированных 2951 больных детей зарегистрированных за 1997-2006 годы в Казахстане нейробластома – у 114 (4,0 %).</i></p>	
<p>5) <b>КИ РК</b> - КП РК «Спинальные мышечные атрофии у детей» (от «5» марта 2020 года Протокол №86) Рисдиплам не представлен.</p>	
<p>6) <b>МКР/КР/ КИ ОЭСР</b> - NICE «Динутуксимаб бета для лечения нейробластомы» (август 2018 г.); <b>руководство Американского онкологического общества/American Cancer Society; Национального института здоровья/National Institutes of Health (NIH) BMJ Best practice</b> «Нейробластома».</p>	
<p>7) <b>ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР</b> – БНФ - Dinutuximab beta (концентрат для приготовления раствора для инфузий Qarziba 20 мг/4,5 мл во флаконе в соотношении Динутуксимаб бета 4,5 мг на 1 мл) представлен. Динутуксимаб бета - химерное моноклональное антитело; он специфически нацелен на углеводную составляющую гликопротеина CD22, которая сверхэкспрессируется на клетках нейробластомы. Показание - Нейробластома высокого риска (только для специалистов) (внутривенно детям 1–17 лет);</p>	
<p>8) <b>Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ Orphanet</b> является орфанным препаратом в Европе и в США при Нейробластоме; <b>EMA</b> 08.11.2012 г динутуксимаб бета «орфанное лекарство». <b>FDA</b> - в 2010 году одобрен Динутуксимаб как орфанный препарат.</p>	
<p>9. <b>Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) и одному из подпунктов 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил, с учетом которого принимает решение о включении лекарственного средства в КНФ.</b></p>	

**После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ: направить письмо - предложение в Департамент организации**

## медицинской помощи МЗ РК по рассмотрению вопроса включения нозологии «Нейробластома» в Перечень орфанных заболеваний – ЕДИНОГЛАСНО.

	<h3>Метрелептин(Миалепта)</h3> <p>порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем 3 мг №1</p>
	<p><b>Регистрация в РК - лет;</b> <b>БНФ (2021) и БНФ для детей (2021)</b> – метрелептин (порошок для приготовления раствора для инъекций 3 мг; 5,8 мг; 11,3 мг) представлен. Метрелептин- это рекомбинантный аналог человеческого лептина, который связывается с рецептором лептина и активирует его, чтобы увеличить расщепление жира в крови, мышцах и печени, тем самым корректируя некоторые аномалии у пациентов с липодистрофией. Показание: <b>Дефицит лептина при липодистрофии</b> (только для специалистов) путем подкожной инъекции детям с 2-17 лет. <b>Orpha.net</b> - является орфанным препаратом в Европе и в США; <b>EMA</b> – метрелептин разрешен к применению в Европейском Союзе. Миалепта - это лекарство, используемое в дополнение к диете для лечения липодистрофии когда у пациентов наблюдается потеря жировой ткани под кожей и накопление жира в других частях тела, например, в печени и мышцах. Лекарство применяется при: •взрослые и дети старше 2 лет с генерализованной (по всему телу) липодистрофией (синдром Берардинелли-Сейпа и синдром Лоуренса); •взрослые и дети старше 12 лет с частичной (локальной) липодистрофией (включая синдром Барракера-Симонса), когда стандартные методы лечения не помогли <b>FDA</b> - В феврале 2014 года FDA метрелептин (метрелептин для инъекций) зарегистрирован в качестве заместительной терапии для лечения осложненной дефицита лептина, помимо диеты, у пациентов с врожденной генерализованной или приобретенной генерализованной липодистрофией <b>ВОЗ</b> – не представлен; <b>МКР</b> - В руководстве по липодистрофическим нарушениям Национальной организации редких заболеваний (NORD) метрелептин представлен как экспериментальный метод лечения. В США препарат доступен только через программу ограниченного распространения. <b>Руководство по узкоспециализированным технологиям NICE HST14 Метрелептин для лечения липодистрофии у пациентов в возрасте 2 лет и старше с генерализованной липодистрофией</b> (февраль 2021 г.) <b>1 Рекомендации</b> 1.1 Метрелептин рекомендуется в рамках его регистрационного удостоверения как вариант лечения осложненной дефицита лептина при липодистрофии для людей в возрасте 2 лет и старше с генерализованной липодистрофией 1.2 Метрелептин рекомендуется в качестве варианта лечения осложненной дефицита лептина при липодистрофии для людей в возрасте от 12 лет и старше, имеющих частичную липодистрофию не имеющих адекватного метаболического контроля, несмотря на стандартные методы лечения. Это рекомендуется только в том случае, если у них уровень HbA1c выше 58 ммоль / моль (7,5%) или триглицериды натощак выше 5,0 ммоль / л, или и то, и другое Согласно <b>Medscape</b> клиническими проблемами, требующими лечения при синдромах гипоатрофии, являются диабет и гипертриглицеридемия В феврале 2014 года FDA одобрил метрелептин (Миалепт), рекомбинантный аналог лептина, в качестве заместительной терапии для лечения осложненной дефицита лептина, помимо диеты, при врожденной или приобретенной генерализованной липодистрофии у детей и взрослых. <b>Одобрение было основано на результатах открытого исследования Национальных институтов здравоохранения с участием 48 пациентов</b> врожденной или приобретенной генерализованной липодистрофией у которых также был сахарный диабет, гипертриглицеридемия / или повышенный уровень инсулина натощак, в котором метрелептин снижает уровень HbA1C, глюкозы натощак и триглицеридов. Наиболее частыми побочными эффектами были гипогликемия, головная боль, боль в животе, снижение веса. <b>The Cochrane Library</b> – систематические обзоры не найдены, 44 КИ. В <b>PubMed</b> по ключевым словам поиска «metreleptin» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, метаанализ и РКИ за последние 10 лет найдены 17 публикации соответствующим критериям поиска. <b>КП РК НЕТ В РК.</b></p>

25

 <b>Метрелептин(Миалепта)</b> <b>порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем 3 мг №1</b>		
1	<b>Общее описание ЛП</b>	Метрелептин- это рекомбинантный аналог человеческого лептина, который связывается с рецептором лептина и активирует его, чтобы увеличить расщепление жира в крови, мышцах и печени, тем самым корректируя некоторые аномалии у пациентов с липодистрофией
2	<b>ГР РК/причина отсутствия регистрации/ орфанный</b>	нет
3	<b>Орфанное заболевание в РК</b>	<b>Не представлен в Орфанном перечне РК Врожденная генерализованная липодистрофия Берардинелли-Сейпа не представлена.</b> Нет данных по статистике
4	<b>Орфанный статус за рубежом</b>	<b>Orpha.net - Врожденная липодистрофия Берардинелли-Сейпа является орфанным заболеванием</b> характеризуется сочетанием липоатрофии, гипертриглицеридемии гепатомегалии и акромегалоидов. BSCL относится к группе синдромов крайней инсулинорезистентности, в которую также входят лепрекона, синдром Рабсона-Менденхолла, приобретенная генерализованная липодистрофия инсулинорезистентности типов А и В. ОРФА: 528 <b>Согласно Orpha.net Метрелептин является орфанным препаратом в Европе и США:</b> <b>В Европе</b> для лечения пациентов при: - Приобретенная частичная липодистрофия - Врожденная липодистрофия Берардинелли-Зейпа; - Приобретенная генерализованная липодистрофия - Семейная частичная липодистрофия <b>В США</b> для лечения пациентов с: Первичная липодистрофия. <b>EMA</b> метрелептин разрешен к применению в Европейском Союзе в 2018 г. и орфанный статус. <b>FDA</b> метрелептин (метрелептин для инъекций) зарегистрирован в качестве заместительной терапии для лечения осложненного дефицита лептина, помимо диеты, у пациентов с врожденной генерализованной или приобретенной генерализованной липодистрофией В 2014 году орфанный статус в США. Дата окончания эксклюзивности 24.02.2021 г.
5	<b>Обзор КИ</b>	The Cochrane library – систематические обзоры не найдены, 44 КИ. В PubMed по ключевым словам поиска «metreleptin» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета-анализ и РКИ за последние 10 лет найдены 17 публикации соответствующим критериям поиска.
6	<b>Зарегистрированные аналоги в РК</b>	

26

 <b>Метрелептин (Миалепта )</b> <b>порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем 3 мг №1</b>	
1)	<b>ГР ЛС ИМИ (НЦЭСЛС)</b> – нет регистрации; <b>Орфанный перечень ЛС</b> - не представлен;
2)	<b>Клиническая эффективность</b> - The Cochrane library – систематические обзоры не найдены, 44 КИ. В PubMed по ключевым словам поиска «metreleptin» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета -анализ и РКИ за последние 10 лет найдены 17 публикации соответствующим критериям поиска.
3)	<b>Безопасность ЛС</b> - В ClinicalTrials препарат включен в список исследуемых препаратов в ряде исследований, где проверяется его эффективность, безопасность и иммуногенность. Результаты исследований еще не опубликованы. Авторами <b>Alexander J Rodriguez et al (2015)</b> представлен обзор по рекомбинантному метиониллептину человека или метрелептину . После многих успешных испытаний Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило метрелептин для лечения не связанных с ВИЧ форм генерализованной липодистрофии . Заместительная терапия лептином метрелептином во многих случаях обращала вспять эти метаболические осложнения, улучшая гомеостаз глюкозо-инсулино-липидного типа и регрессируя жировую болезнь печени. Помимо эффективности, ежедневное подкожное введение метрелептина в целом безопасно, но причинно-следственная связь между метрелептином и иммунными осложнениями (такими как лимфома) все еще неясна. Более того, необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов, с помощью которых метрелептин приводит к развитию антител против лептина. Авторы рассматривают клинические аспекты генерализованной липодистрофии и фармакологический профиль метрелептина .
4)	<b>Орфанное заболевание (статус) в РК:</b> Не представлен в Орфанном перечне РК <b>Врожденная генерализованная липодистрофия Берардинелли- Сейпа</b> не представлена. Нет данных по статистике
5)	<b>КП РК</b> - КП РК нет.
6)	<b>МКР/КР/ КП ОЭСР</b> – В <b>руководстве по липодистрофическим нарушениям Национальной организации редких заболеваний (NORD)</b> метрелептин представлен как экспериментальный метод лечения. В США препарат доступен только через программу ограниченного распространения. <b>Руководство по узкоспециализированным технологиям NICE HST14 Метрелептин для лечения липодистрофии у пациентов в возрасте 2 лет и старше с генерализованной липодистрофией (февраль 2021 г.)</b> 1 Рекомендации 1.1. Метрелептин рекомендуется в рамках его регистрационного удостоверения как вариант лечения осложненного дефицита лептина при липодистрофии для людей в возрасте 2 лет и старше с генерализованной липодистрофией 1.2. Метрелептин рекомендуется в качестве варианта лечения осложненного дефицита лептина при липодистрофии для людей в возрасте от 12 лет и старше, имеющих частичную липодистрофию не имеющих адекватного метаболического контроля, несмотря на стандартные методы лечения. Это рекомендуется только в том случае, если у них уровень НbА1с выше 58 ммоль / моль (7,5%) или триглицериды натощак выше 5,0 ммоль / л, или и то, и другое. Согласно <b>Medscape</b> представлен.
7)	<b>ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР</b> – БНФ метрелептин (порошок для приготовления раствора для инъекций 3 мг; 5,8 мг; 11,3 мг) представлен.
8)	<b>Регистрация ИСН/ОЭСР/ EMA/ переквалификации ВОЗ Orphanet</b> Метрелептин является орфанным препаратом в Европе и США; EMA в 2018 г. орфанный статус. FDA В 2014 году орфанный статус в США. Дата окончания эксклюзивности 24.02.2021 г.
9)	<b>Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) <u>идному из подпунктов 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил, с учетом которого принимает решение о включении лекарственного средства в КНФ.</u></b>

27

**После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ:  
направить письмо - предложение в Департамент организации**

# медицинской помощи МЗ РК по рассмотрению вопроса включения нозологии «Врожденная генерализованная липодистрофия Берардинелли- Сейпа» в Перечень орфанных заболеваний – ЕДИНОГЛАСНО.



## L01EA05 Понатиниб/ Ponatinib 45 мг

Регистрация в РК - нет;

**БНФ (2021)** Понатиниб (таблетки 15 мг, 30 мг, 45 мг). Показан для: лечения хронического, ускоренного или хронического миелоидного лейкоза в бластной фазе у пациентов с мутацией Т315I, резистентностью или непереносимостью дазатиниба или нилотиниба и для которых последующее лечение иматинибом клинически нецелесообразно;

- лечения **острого лимфобластного лейкоза** с филадельфийской хромосомой у пациентов с мутацией Т315I, резистентностью или непереносимостью дазатиниба, и для которых последующее лечение иматинибом клинически нецелесообразно (перорально взрослым 45 мг один раз в день)

**Orpha.net** - орфанный препарат в Европе;

**EMA** – в 2013 году орфанный статус и зарегистрирован;

**FDA** - одобрен ponatinib (Iclusig) для лечения взрослых пациентов с хронической фазой, ускоренной фазе или доменной фазы хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) или филадельфийской хромосомой-положительный острый лимфобластный лейкоз (ALL), которым не показана терапия другими ингибиторами тирозинкиназы, и для лечения взрослых пациентов с Т315I-положительным ХМЛ (хроническая фаза, ускоренная фаза или бластная фаза) или Т315I-положительным ОЛЛ с филадельфийской хромосомой.

Понатиниб был первоначально одобрен в декабре 2012 года в рамках ускоренной программы одобрения FDA. Терапия получила статус орфанного препарата FDA, потому что она предназначена для лечения редкого заболевания или состояния.

**МКР - руководстве по оценке технологий [TA451] NICE Понатиниб для лечения хронического миелоидного лейкоза и острого лимфобластного лейкоза. Опубликовано: 28 июня 2017.** Рекомендации 1.1 Понатиниб рекомендуется в рамках его регистрационного одобрения как вариант лечения хронического, ускоренного или бластного хронического миелоидного лейкоза у взрослых, когда:

- заболевание устойчиво к дазатинибу или нилотинибу или
- при непереносимости дазатиниба или нилотиниба для которых последующее лечение иматинибом клинически нецелесообразно, или
- присутствует мутация гена Т315I.

1.2 Понатиниб рекомендуется в рамках его РУ как вариант лечения острого лимфобластного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой у взрослых в следующих случаях:

- заболевание устойчиво к дазатинибу или
- при непереносимости дазатиниба и для которых последующее лечение иматинибом клинически нецелесообразно, или
- присутствует мутация гена Т315I.

1.3 **Понатиниб рекомендуется только в том случае, если компания предоставляет препарат со скидкой, согласованной в схеме доступа пациентов.**

**BMJ Best Practice «Хронический миелолейкоз»** Понатиниб представлен как третья линия терапии - 45 мг перорально один раз в день.

В руководстве **ESMO/ Европейское общество медицинской онкологии по лечению хронической миелоидной лейкемии (2017)** Понатиниб представляет собой ТК1 третьего поколения и первый в своем классе ТК1, проявляющий активность против CML с мутацией Т315I.

В руководстве **The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) / Национальная комплексная онкологическая сеть США 2020)**

**The Cochrane library** – Кокрейновские обзоры не найдены, КИ -41.

В **PubMed** по ключевым словам поиска «Ponatinib» при «chronic myeloid leukaemia» с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета-анализ и РКИ за последние 10 лет найдены 12 публикации соответствующим критериям поиска. В настоящий обзор была включена только 6 публикация, как самое значимое исследование, соответствующее нашему запросу:

**КП РК «Хронический миелолейкоз»** (от «3» октября 2019 года Протокол №74) Понатиниб представлен на амбулаторном и на стационарном уровнях как препарат второй линии терапии при неудаче первой линии терапии (нилотиниба дазатиниба) и как третья линия терапии при мутаций Т315I (вне зависимости от стадии заболевания) в рамках клинических исследований.



## L01EA05 Понатиниб/ Ponatinib 45 мг

1	Общее описание ЛП	Понатиниб является ингибитором тирозинкиназы, нацеленным на BCR-ABL, аномальную тирозинкиназу которая экспрессируется при ХМЛ и ОЛЛ с положительной филадельфийской хромосомой. Понатиниб нацелен не только на нативный BCR-ABL, но и на его изоформы, несущие мутации, которые придают устойчивость к лечению, включая мутацию T315I, которая связана с устойчивостью к другим одобренным ингибиторам тирозинкиназы. В БНФ, ЕМА, FDA представлены таблетки 15 мг, 30 мг, 45 мг
2	ГР РК/причина отсутствия регистрации/ орфанный	Нет регистрации
3	Орфанное заболевание в РК	Приказ МЗ РК от 20.10.2020 г № КР ДСМ- 142/2020– п.19 Миелоидный лейкоз (миелолейкоз) Хронический миелоидный лейкоз Новообразования С 92.1
4	Орфанный статус за рубежом	Orpha.net - Понатиниб является орфанным препаратом в Европе EMA 07.01.2013 орфанный статус FDA одобрен ponatinib (Iclusig) для лечения взрослых пациентов с хронической фазой, ускоренной фазе или доменной фазы хронического миелолейкоза (ХМЛ) или филадельфийской хромосомой положительный острый лимфобластный лейкоз (ALL), которым не показана терапия другими ингибиторами тирозинкиназы и для лечения взрослых пациентов с T315I-положительным ХМЛ (хроническая фаза, ускоренная фаза или бластная фаза) или T315I-положительным ОЛЛ с филадельфийской хромосомой. Понатиниб был первоначально одобрен в декабре 2012 года в рамках ускоренной программы одобрения FDA. Терапия получила статус орфанного препарата FDA, потому что она предназначена для лечения редкого заболевания или состояния.
5	Обзор КИ	The Cochrane library – Кокрейновские обзоры не найдены, КИ -41. В PubMed по ключевым словам поиска «Ponatinib» при chronic myeloid leukaemia с ограничением по типу публикации: систематический обзор, метаанализ и РКИ за последние 10 лет найдены 12 публикации соответствующим критериям поиска. В настоящий обзор была включена только 6 публикация, как самое значимое исследование, соответствующее запросу.
6	Зарегистрированные аналоги в РК	Понатиниб препарат второй линии терапии при неудаче первой линии терапии (имотиниба и дазатиниба) и как третья линия терапии при мутации T315I (вне зависимости от стадии заболевания)

29

После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ: включить лекарственное средство «Понатиниб» в Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) и в Казахстанский национальный лекарственный формуляр под «орфанным» статусом – ЕДИНОГЛАСНО.



## L01XE36 Алектиниб / Alectinib капсулы 150 мг

Регистрация в РК- есть, РК-ЛС-5№024157;

КНФ – представлен

БНФ (2021) и БНФ для детей (2021)– Alectinib (капсула 150 мг). Показание: Анапластическая лимфомакиназа (ALK)-позитивный прогрессирующий немелкоклеточный рак легкого (перорально взрослым 600 мг два раза в день, для корректировки дозы из-за побочных эффектов - обратитесь к литературе по продукции)

Orpha.net – не представлен;

EMA – разрешен к применению в Европейском союзе;

FDA - одобрен Алектиниб является орфанным в США.

ВОЗ – не представлен;

The Cochrane library – CO нет, КИ – 127

МКР - *BMJ Best Practice* в руководстве «Немелкоклеточный рак легкого»- представлен Алектиниб. *Руководство по клинической практике ESMO по метастатическому немелкоклеточному раку легкого (NSCLC)* – Алектиниб представлен.

Руководство NICE TA536 Алектиниб для нелеченного ALK-положительного прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого (август 2018 г.). Alectinib (Alecensa®) рекомендуется, в рамках своего регистрационного удостоверения, в качестве варианта лечения нелеченной анапластической лимфомы киназы (ALK)-положительного распространенного немелкоклеточного рака легких у взрослых

NICE [NG122] Рак легких: диагностика и лечение- Алектиниб представлен.

КП РК «Рак легкого»(от 01.03.2019 г Протокол №56)

30

После обсуждения (Абдрахманов Р.З.) Членами ФК МЗ РУ принято **РЕШЕНИЕ: направить письмо - предложение в Департамент организации медицинской помощи МЗ РК по рассмотрению вопроса включения нозологии «Анапластическая лимфомакиназа позитивный немелкоклеточный рак легкого» в Перечень орфанных заболеваний – ЕДИНОГЛАСНО.**



## В02ВХ05Элтромбопаг/ Eltrombopag

Регистрация в РК – есть, РК-ЛС-5№017558, РК-ЛС-5№017559;

КНФ – представлен

БНФ (2021) и БНФ для детей (2021) – представлен «Eltrombopag» (таблетки 12,5/25/50/75 мг) при следующих показаниях:

- Хроническая иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура у пациентов, невосприимчивых к другим видам лечения (например, кортикостероидам или иммуноглобулинам );
- Лечение тромбоцитопении, связанной с хронической инфекцией гепатита С, когда степень тромбоцитопении является основным фактором, препятствующим началу или ограничивающим возможность поддерживать оптимальную терапию на основе интерферона (под наблюдением специалиста)

Orpha.net – ORPHA:3002 Иммунная тромбоцитопения является орфанным заболеванием. Элтромбопаг оламин является орфанным препаратом в Европе и США;

EMA – разрешен к применению в Европейском союзе;

FDA - одобрен, Элтромбопаг является орфанным в США.

ВОЗ – не представлен;

МКР - *BMJ Best Practice* в руководствах «Апластическая анемия у взрослых» и «Иммунная тромбоцитопения» - представлен Элтромбопаг.

The Cochrane library – по ключевому слову «Eltrombopag» представлены 5 CO, из них при «Idiopathic thrombocytopenic purpura» - 1.

Руководство Рекомендации Американского общества гематологов по иммунной тромбоцитопении, 2019 Рекомендация 6.

У взрослых с ИТП  $\geq 3$  месяцев, которые зависят от кортикостероидов или не реагируют на кортикостероиды и будут лечиться агонистом тромбоэпителиновых рецепторов (ТРО-РА), группа рекомендаций ASH предлагает либо элтромбопаг, либо ромиплостим (условная рекомендация, основанная на очень низкой уверенности в доказательствах эффектов ⊕ ○○○). Примечание: индивидуальные предпочтения пациента могут иметь большее значение при использовании ежедневных пероральных препаратов или еженедельных подкожных инъекций. Рекомендации SMC № 625/10 (август 2010 г.) - Eltrombopag (Revolade®) принимается для ограниченного использования в NHS Шотландии для лечения обоих спленэктомированных и не спленэктомированных пациентов с тяжелой симптоматической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой или высоким риском кровотечения.

В руководстве *BMJ Best practice* «Иммунная тромбоцитопения» Лечение у детей Агонисты микрофенолата, ритуксимаба и тромбоэпителинового рецептора (элтромбопаг или ромиплостим) следует рассматривать у детей, которые не смогли или не переносят лечение первой линии (например, кортикостероиды, ИГВВ).

КП РК «Иммунная тромбоцитопения у детей» (от 29.11.2016 г Протокол № 6)

31

После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ: включить лекарственное средство «Элтромбопаг» в Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) – ЕДИНОГЛАСНО.



## J01XB01 Колистин (Колистиметат), порошок для приготовления раствора для ингаляций 80 мг 1000000 ЕД

Регистрация в РК - зарегистрирован Колистиметат натрия с другой лекарственной формой:

КНФ – представлен Колистин, но в другой лекарственной форме

БНФ для детей (2021) и ВNF (2020) представлен Colistimethatesodium (Colistin sulfomethate sodium). (порошок для приготовления раствора для инъекций 1 миллион ЕД, 2 миллион ЕД; порошок для ингаляций в капсуле 1,662,500 единиц; порошок для приготовления раствора для небулайзера 1 миллион ЕД). Полимиксиновый антибиотик, колестиметат натрия (Colistin sulfomethate sodium), активен против грамотрицательных организмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Препарат не всасывается в ротовой полости и, следовательно, его нужно вводить путем инъекции для системного эффекта.

Показание - Грамотрицательные инфекции, устойчивые к другим антибактериальным препаратам, в том числе вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* (путем медленной внутривенной инъекции или внутривенной инфузии); дополнительно к стандартной антибактериальной терапии при инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при кистозном фиброзе (ингаляционно).

Orpha.net – Colistimethatesodium орфанный препарат в Европе. Муковисцидоз – орфанное заболевание (ORPHA:586)

EMA – разрешен к применению в Европейском союзе;

FDA - зарегистрирован колестиметат натрия в инъекционной форме.

ВОЗ – В модельном списке основных лекарственных средств ВОЗ для детей № 7 (2019) и списке основных лекарственных средств ВОЗ №21 (2019) представлен в группе 3 резервная группа антибиотиков/Group 3 RESERVE GROUP ANTIBIOTICS;

Колистин 1 миллион МЕ во флаконе (в виде колестиметата натрия).

МКР – NICE Руководство по оценке технологий [TA276] Colistimethate натрия и тобрамицин сухие порошки для ингаляции, для лечения синегнойной легочной инфекции при кистозном фиброзе. Дата публикации: 27 марта 2018

NICE руководство [NG78] Кистозный фиброз: диагностика и управление. Дата публикации: октябрь 2017 г.

*BMJ Best Practice* в руководстве «Кистозный фиброз» в разделе «Новые методы лечения» указывается ингаляционный колестиметат натрия (сухой порошок) в Европе колестиметат натрия (сухой порошок) указывается для лечения хронических легочных инфекций *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с кистозным фиброзом/муковисцидозом. Он не уступал ингаляционному раствору тобрамицина в отношении функции легкого после 24 недель лечения в одном открытом исследовании с пациентами с кистозным фиброзом (в возрасте 6 лет и старше) с хронической *Pseudomonas aeruginosa* легочной инфекцией.

*The Cochrane library* – по ключевому слову «Colistin» систематические обзоры 3. Tracey Daniels et al (2013) оценили эффективность, безопасность, тяжесть лечения и соблюдение режима небулайзерной терапии с использованием различных небулайзерных систем для пациентов с муковисцидозом. Поиск выявил 40 исследований, 20 из которых (1936 участников) были включены в обзор.

КП РК «Муковисцидоз» (одобрен ОКК МЗР Кот «19» апреля 2019 года Протокол №63) Колестиметат натрия применяется для ингаляционной терапии (с обязательной предшествующей ингаляцией бронхолитиков, муколитической и кинезитерапией) при первом высеве и при хронической *P. aeruginosa* инфекции. Внутривенно Колестиметат натрия применяется при инфекции, вызванной мультирезистентной *P. aeruginosa* с противовоспалительной целью при *P. aeruginosa* инфекции используют макролиды (Ур. доказ. В)

32

После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ: включить лекарственное средство «Колистин (Колистиметат)» в Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) – ЕДИНОГЛАСНО.



## N03AX17 Стирипентол, 500 мг

- 1) ГР ЛС иМП (ИЦЭЛС) – нет регистрации; Орфанный перечень ЛС- не представлен;
- 2) Клиническая эффективность – В The Cochrane Library по ключевому слову «stiripentol» при «Dravet syndrome» представлен обзор: Francesco Brigo et al (2020) оценили эффективность и переносимость стирипентола в качестве дополнительного лечения для людей с лекарственно -устойчивой фокальной эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты. Авторы не могут сделать никаких выводов в пользу использования стирипентола в качестве дополнительного лечения лекарственно -устойчивой фокальной эпилепсии. Необходимы дополнительные крупные рандомизированные , хорошо проведенные исследования.
- 3) Безопасность ЛС - Kenneth A Myers et al (2018) оценили долгосрочную безопасность и эффективность стирипентола в качестве противоэпилептического препарата для людей с синдромом Драве в проспективном открытом наблюдательном исследовании (2003 –2015 гг.) у 41 пациента.
- 4) Орфанное заболевание (статус) в РК: п.48 Синдром Драве Болезни нервной системы G 40.4
- 5) КП РК - КП РК «Эпилепсия у детей» (Одобрено ОКК МЗСР РК от 15.04.2020 года Протокол № 90) Стирипентол представлен как дополнительная терапия на амбулаторном и стационарном уровнях.
- 6) МКР/КР/ КП ОЭСР - В клиническом руководстве [ CG137] NICE (12 мая 2021) «Эпилепсия: диагностика и менеджмент» Лечение первой линии синдрома Драве. Дополнительное лечение детей, молодежи и взрослых с синдромом Драве. 1.9.9.3 Обсудите со специалистом по третичной эпилепсии, если лечение первой линии у детей, молодых людей и взрослых с синдромом Драве неэффективно или при непереносимости, рассмотрите клобазам или стирипентол в качестве дополнительного лечения. [2012]
- Согласно UpToDate Синдром Драве (DS) Наиболее часто используемые антисептические препараты у пациентов с Синдромом Драве включают вальпроат, клобазам, топирамат, стирипентол , левитирацетам и бромиды (в некоторых регионах). Среди них стирипентол в качестве дополнительной терапии является препаратом, подлежащим оценке в рандомизированных исследованиях, но его доступность ограничена или ограничена во многих странах, включая Соединенные Штаты. Стирипентол является аллостерическим модулятором рецептора гамма -аминомасляной кислоты А (ГАМК -А) с прямым активирующим действием. Он также ингибирует ферменты цитохрома Р450, тем самым повышая уровень некоторых антисептических препаратов в крови, особенно клобазам.
- Препарат доступен для клинического применения в Канаде Европе и Японии под орфанным статусом. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило стирипентол в 2018 году для лечения приступов, связанных с Синдромом Драве, у пациентов в возрасте двух лет и старше, принимающих клобазам.
- 7) ЛС ВОЗ/БНФ/возмещаемые списки и ЛФ ОЭСР - В BNF(2021) представлен «Stiripentol» (капсула 250 мг; 500 мг; пероральный порошок 250 мг, 500 мг) при следующих показаниях: Дополнительная терапия рефрактерных генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с тяжелой миоклонической эпилепсией в младенчестве (синдром Драве) в сочетании с клобазамом и вальпроатом (под наблюдением специалиста ).
- 8) Регистрация ИСН/ОЭСР/ ЕМА/ переквалификации ВОЗ Orpha.net Стирипентол является орфанным препаратом в Европе. Согласно Orpha.net Синдром Драве орфанное заболевание (ORPHA:33069). ЕМА EU/3/01/071 : стирипентол был исключен из Регистра Сообщества определенных орфанных лекарственных средств в январе 2017 года по окончании периода рыночной исключительности . 20.08.2018г FDA одобрен орфанный статус Стирипентола при Синдроме Драве.
9. **Формулярная комиссия рассматривает представленное Центром заключение и оценивает соответствие лекарственного средства подпунктам 1), 2), 3), 4) только из подпунктов 5), 6), 7), 8) пункта 7 настоящих Правил, с учетом которого принимается решение о включении лекарственного средства в КНФ**

33



## N03AX17 Стирипентол, 500 мг

1	Общее описание ЛП	Противоэпилептические препараты прочие. Стирипентол является аллостерическим модулятором рецептора гамма -аминомасляной кислоты А (ГАМК-А) с прямым активирующим действием. Он также ингибирует ферменты цитохрома Р450, тем самым повышая уровень некоторых антисептических препаратов в крови, особенно клобазам.
2	ГР РК/причина отсутствия регистрации/ орфанный	Нет регистрации , не орфанный в РК
3	Орфанное заболевание в РК	п.48 Синдром Драве Болезни нервной системы G 40.4
4	Орфанный статус за рубежом	Orpha.net Стирипентол является орфанным препаратом в Европе. Согласно Orpha.net Синдром Драве орфанное заболевание (ORPHA:33069). ЕМА EU/3/01/071 : стирипентол был исключен из Регистра Сообщества определенных орфанных лекарственных средств в январе 2017 года по окончании периода рыночной исключительности. 20.08.2018г FDA одобрен орфанный статус Стирипентола при Синдроме Драве.
5	Обзор КИ	– В The Cochrane Library по ключевому слову «stiripentol» при «Dravet syndrome» представлен обзор: Francesco Brigo et al (2020) оценили эффективность и переносимость стирипентола в качестве дополнительного лечения для людей с лекарственно -устойчивой фокальной эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты. Авторы не могут сделать никаких выводов в пользу использования стирипентола в качестве дополнительного лечения лекарственно -устойчивой фокальной эпилепсии. Необходимы дополнительные крупные рандомизированные , хорошо проведенные исследования.
6	Зарегистрированные аналоги в РК	

34

**После обсуждения Членами ФК МЗ РУ принято РЕШЕНИЕ: включить лекарственное средство «Стирипентол» в Перечень орфанных**

заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) и в Казахстанский национальный лекарственный формуляр под «орфанным» статусом – ЕДИНОГЛАСНО.

Мы исчерпали повестку дня заседания Комиссии.

Позвольте поблагодарить всех присутствующих за участие в заседании Комиссии.

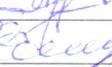
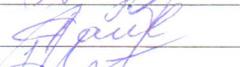
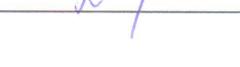
Заседание Формулярной комиссии Министерства здравоохранения объявляется закрытым.

Прилагаются материалы заседания на электронном носителе и аудиограмма.

Заместитель Председателя  
Формулярной комиссии МЗ РК

  
Джусипов Б.А.

Члены Формулярной комиссии  
МЗ РК:

  
Байсеркин Б.С.  
  
Сыздыкова Б.М.  
  
Адылканов Р.А.  
  
Ембергенова М.Х.  
  
Кулкаева Г.У.  
  
Жунисов Е.А.  
  
Бидатова Г.К.  
  
Дурманова М.И.  
  
Ясыллов Е.А.  
  
Касымбекова С.Ж.  
  
Абдрахманов Р.З.  
  
Алдиярова Н.Т.  
  
Раимкулова Г.У.  
  
Кипшакбаев Р.К.  
  
Мухамеджанова Г.Е.  
  
Жангабылов Н.С.  
  
Шамсивалиева К.А.

Секретарь:

  
Дастан Ш.М.