

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д. С. Фокина¹ ✉, О. В. Жукова¹, А. В. Грехов¹, А. Л. Хохлов²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

В настоящее время основной проблемой остается отсутствие единого критерия отнесения редких заболеваний к группе орфанных заболеваний. Во-первых, это сопряжено с редким выявлением симптомов у пациентов, в особенности у детей. Во-вторых, специалисты располагают ограниченным числом способов определения орфанных заболеваний. Так как заболевание считается редким, фармацевтическим компаниям не рентабельно производить препараты, которые покупаются не массово, а единичными упаковками, затраты на клинические исследования, маркетинговые компании превышают их окупаемость. Рынок орфанных лекарственных препаратов в России находится на стадии развития и формирования. Для медицинских организаций, проводящих лекарственную терапию больных с орфанными заболеваниями, требуется четкий комплекс нормативно-правовых документов, обеспечивающих порядок оказания медицинской и фармацевтической помощи. Особое внимание должно быть уделено определению перечня лекарственных препаратов для лечения таких больных. Для медицинских и фармацевтических организаций важным этапом является проведение персонализированного учета больных с выявленными орфанными заболеваниями. Важной проблемой является своевременная диагностика орфанных заболеваний на ранних стадиях, особенно у детей, освоение специальных генетических методов исследования и обеспечение их доступности населению.

Ключевые слова: орфанные заболевания, редкие заболевания, клинико-экономический метод, лекарственное обеспечение, проблемы лечения, нагрузка на бюджет

Вклад авторов: Д. С. Фокина — концепция и дизайн исследования, анализ источников, написание текста; О. В. Жукова — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, А. В. Грехов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, А. Л. Хохлов — редактирование текста.

✉ **Для корреспонденции:** Дарья Сергеевна Фокина

пл. Минина и Пожарского, 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия; dsfokina4@mail.ru

Статья поступила: 10.01.2023 **Статья принята к печати:** 21.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.003

CERTAIN ISSUES OF MEDICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF ORPHAN DISEASES

Fokina DS¹ ✉, Zhukova OV¹, Grekhov AV¹, Khokhlov AL²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

A lack of the single criterion for classifying rare diseases as a group of orphan diseases is the main current problem. First, it is associated with rare detection of symptoms among patients, especially children. Second, specialists have a limited number of methods of detecting orphan diseases. As the disease is considered rare, it is not profitable for pharmaceutical companies to produce the preparations which are purchased not in large numbers, but in single packages, because expenses on clinical trials and marketing advertising exceed return of investment. The market of orphan drugs in Russia is at the stage of development and formation. Medical organizations that carry out medicinal therapy of patients with orphan diseases require a clear set of regulatory documents ensuring provision of medical and pharmaceutical aid. Special attention should be paid to drawing up the lists of medicinal preparations to treat the patients. Personified accounting of patients with detected orphan diseases is an important stage for medical and pharmaceutical organizations. Modern diagnostics of orphan diseases at early stages, especially in children, exploration of specialized genetic methods of research and making them accessible for the population constitute an essential problem.

Key words: orphan diseases, rare diseases, clinical and economic method, drug provision, treatment problems, burden on the budget

Author contribution: Fokina DS — research concept and design, source analysis, text writing; Zhukova OV — research concept and design, text editing, Grekhov AV — research concept and design, text editing; Khokhlov AL — text editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Daria S. Fokina

Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; dsfokina4@mail.ru

Received: 10.01.2023 **Accepted:** 21.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.003

В современном мире понятие орфанных (редких) заболеваний привлекает к себе все больше внимания. Орфанным считается заболевание, обнаруживаемое с невысокой частотой, угрожающие жизни или неуклонно прогрессирующие патологии, которые при отсутствии лечения могут вызвать летальный исход или привести к инвалидности. Для РФ критерием отнесения орфанных болезней относят патологию, обнаруживаемую с частотой 1: 10 000 человек и реже [1].

Орфанные заболевания распространены среди незначительной части человеческой популяции.

Небольшое количество пациентов затрудняет изучение и понимание течения таких заболеваний. Зачастую пациенты, члены их семей и медицинское сообщество лишается полноценной информационной поддержки [1]. Важным шагом стало принятие Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором закреплен один из критериев редких заболеваний — показатель распространенности (не более 10 случаев на 100 тысяч населения). Закон также регулирует положения о лекарственном обеспечении граждан, страдающих

заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, которые могут привести к сокращению продолжительности жизни или инвалидности [2].

Перечень редких заболеваний формируется МЗ РФ и публикуется на официальном сайте ведомства. В перечень 24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний вошли те, для которых существовало патогенетическое лечение с доказанной эффективностью. Пациентов с такими болезнями необходимо бесплатно обеспечивать лекарственными препаратами. Кроме того, по государственной программе «7 нозологий» с 2008 г. финансируется лечение гемофилии, муковисцидоза, болезни Гоше и гипопизарного нанизма, к которым в последние годы были добавлено еще 7 редких заболеваний [3].

В последнее время во всем мире отмечается повышение социального внимания к проблеме орфанных заболеваний. Во всем мире применены специальные меры по обеспечению прав пациентов с орфанными болезнями: разрабатываются новые генетические концепции предотвращения появления заболевания, разрабатываются методы диагностики и лечения (орфанные болезни, как правило, имеют генетическую природу). Больные в высокой степени зависимы от социально-политических и технологических шагов конкретного сообщества [1].

Решение о том, сколько общество должно тратить на исследования орфанных заболеваний, представляет собой этическую дилемму. С одной стороны, каждая орфанная нозология представляет лишь небольшое число лиц, находящихся в правовой и политической компетенции конкретного общества. Инвестирование значительных объемов денежных ресурсов государства в орфанные заболевания может считаться неэтичным с утилитарной точки зрения, поскольку оно не показывает выгоды для общества, а его альтернативные издержки с точки зрения выгод, упущенных для других, важны. С другой стороны, многие утверждают, что общество несет моральное обязательство помогать людям, которые страдают от серьезного, но редкого заболевания, для которого не существует лечения. Кроме того, медицина несет профессиональную обязанность по продвижению научных знаний в области новых методов лечения. Эти противоречивые моральные обязательства, по-видимому, требуют совершенно разных уровней финансирования исследований и разработок орфанных лекарств [4, 5].

Рассмотрение существующих общественных практик, нормативных подходов к решению этико-философской

проблемы финансирования и лечения орфанных заболеваний, тенденций генетизации — все это является важной проблемой современного мира с целью обеспечения прав на охрану здоровья.

Целью данного исследования является определение экономического бремени на сопровождение пациентов с орфанными заболеваниями.

Методом данного исследования был выбран системный анализ для проведения структурирования изложенных данных, в качестве материалов использованы данные Росстата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение орфанного заболевания, как правило, у пациентов проходит в течение всей жизни. Большая нагрузка на бюджет государства сопряжена с высокой стоимостью лечения пациентов, отсутствием инновационных медицинских препаратов и технологий, позволяющих осуществлять процесс лечения, довольно высокой стоимостью лечебных и реабилитационных мер [1]. На субъекты РФ ложится груз серьезных финансовых обязательств по обеспечению живущих в этих субъектах граждан, больных редкими заболеваниями, орфанными ЛП [4, 6].

Важно отметить, что с каждым годом общее число пациентов, находящихся в реестре 14 ВЗН, увеличивается. За последние пять лет их количество возросло на 28,93%, а вместе с этим возникает необходимость в увеличении финансирования терапии таких пациентов (рис. 1) [5, 6].

Ключевым показателем для оценки использования бюджетных средств по программе 14 ВЗН является динамика использования финансирования в соответствии с ростом общего числа пациентов, получающих терапию по высокозатратным нозологиям. В 2018 г. государство выделяло 56,83 млрд. рублей на данную группу заболеваний, а уже в 2022 финансирование увеличилось до 85,99 млрд. руб., что соответствует увеличению в 1,5 раза (рис. 2) [5, 6].

Стоит отметить, что за последние пять лет в структуре общей стоимости лечения наблюдается увеличение финансирования терапии как взрослого населения, так и детей [5, 6]. В 2018 г. на терапию детского населения приходилось 13,53% всех выделяемых средств бюджета, а уже к 2022 г. финансирование терапии этой категории пациентов увеличилось до 23,77% общей стоимости лечения (рис. 3).

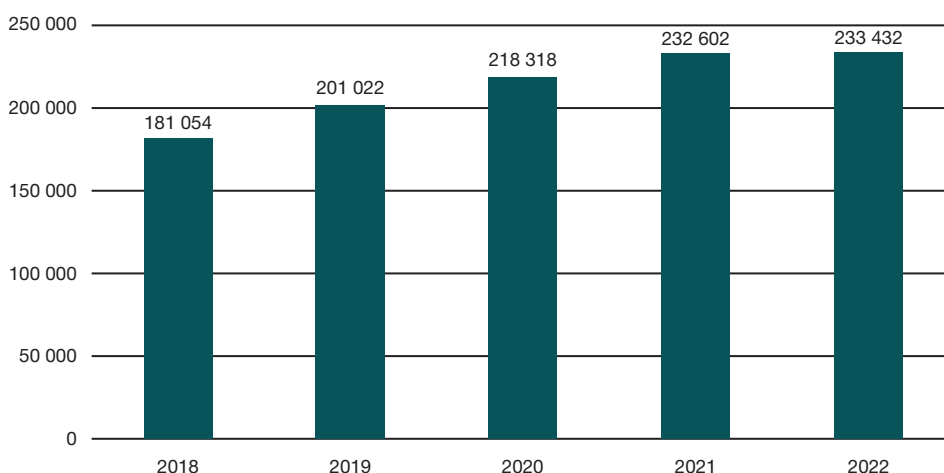


Рис. 1. Общее количество пациентов в реестре ВЗН

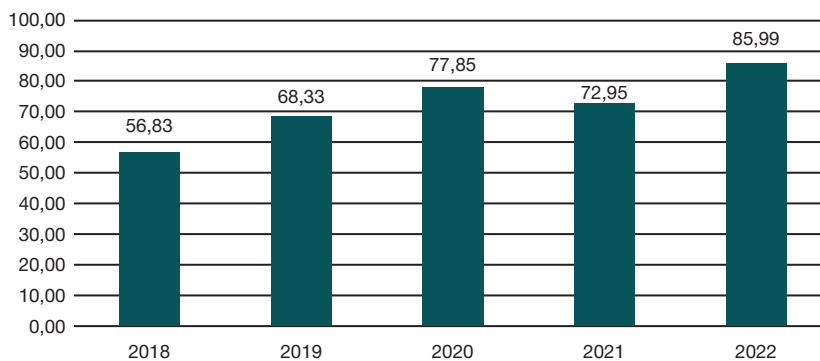


Рис. 2. Общая стоимость лечения, млрд. руб.

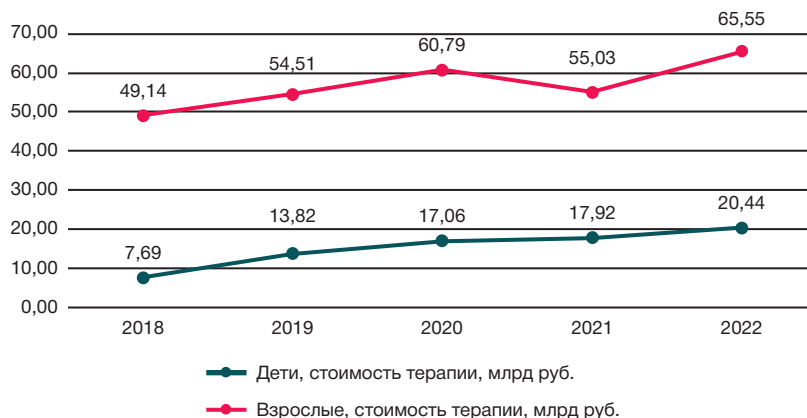


Рис. 3. Затраты на терапию ВЗН, млрд. руб.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее распространенный подход к рассмотрению проблемы лечения орфанных заболеваний основан на достижении пользы для здоровья пациента с точки зрения единого индекса, объединяющего ожидаемую продолжительность жизни и качество жизни, связанное со здоровьем, такие как годы жизни с поправкой на качество или годы жизни с поправкой на инвалидность [7].

Пациенты с орфанными заболеваниями постоянно нуждаются в лечении и поддержании качества их жизни, но поскольку таких пациентов достаточно мало по сравнению с общим числом больных, то и ресурсов будет выделено ограниченное количество на их конкретное заболевание с целью максимизации полезности общества.

Проблемой с распределением ресурсов для исследовательских целей является крайняя неопределенность выгод. При экономической оценке неопределенность затрат и выгод может быть принята во внимание при анализе чувствительности. Значительные объемы денежных средств инвестируются в исследования и разработки для каждого нового химического объекта, хотя в среднем только одно из 10 разработанных фармацевтических соединений успешно продается на рынке. В свою очередь тестирование орфанных препаратов осложнено еще и недостатком пациентов, страдающих от того или иного заболевания [2]. Большую проблему в лечении указанных больных представляет географический разброс таких людей по большой территории, что затрудняет их концентрацию в одном специализированном медицинском учреждении, где они могли бы получить качественную помощь [8].

Пациенты с орфанными заболеваниями очень часто не имеют возможности реализовать своё право на

лекарственное обеспечение, поскольку медикамент еще не разработан, либо не зарегистрирован в РФ. Так как лекарства, как правило, очень дороги, государство не может обеспечить больному полную оплату. Норма финансирования лекарственного снабжения пациентов, страдающих орфанной патологией, за счет государственных средств очень часто делает лечение пациентов крайне затруднительным [8].

В основе системы льготного лекарственного обеспечения лежат государственные гарантии на получение льготных или бесплатных ЛП для отдельных категорий населения. Государством установлены следующие виды льготной лекарственной помощи в зависимости от принадлежности к категории граждан, имеющих право на государственную социальную помощь: граждане, имеющие право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг и группы населения, при амбулаторном лечении которых ЛП и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой; граждане, при наличии определенных заболеваний (орфанные заболевания, высокзатратные нозологии) [9].

Решение задачи по снабжению орфанных заболеваний лекарственными препаратами должно осуществляться с учетом условий оказания лекарственной помощи различным категориям граждан. В Российской Федерации имеет место существенная самостоятельность субъектов в сфере организации управления здравоохранением и фармацевтической службой, при организации лекарственного обеспечения населения субъектов РФ, а также при выделении бюджетных средств на реализацию различных программ. На региональном уровне действуют Территориальные программы государственных гарантий

оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения жителей [10].

Важным показателем фармакоэкономической эффективности использования лекарственного препарата для терапии орфанных заболеваний является «порог готовности платить». Если введение новой технологии в лечение не требует дополнительных затрат, а наоборот сокращает затраты, то новая технология является затратно-эффективной. Но в случае, когда необходимо затратить дополнительные средства на достижение выгоды от лечения, такие результаты не позволяют оценить готовность населения платить за данную терапию.

В Российской Федерации существует три основных направления льготной лекарственной помощи: обеспечение необходимыми лекарственными препаратами льготных категорий граждан в рамках набора социальных услуг, предусмотренных Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»; лекарственное обеспечение отдельных групп населения бесплатно или со скидкой по рецептам врача в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 (региональные программы льготного лекарственного обеспечения), а также обеспечение дорогостоящими препаратами отдельных категорий граждан по утвержденному перечню заболеваний (программа 14 высокозатратных нозологий) и новое направление льготного лекарственного обеспечения больных с орфанными заболеваниями. Данные системы отличаются направленностью на лечение или профилактику конкретного заболевания и четкая регламентация деятельности всех участников процесса государственной социальной помощи в виде лекарственного обеспечения. Все направления ориентированы на пациента и каждый нуждающийся в лекарственном препарате должен его получить независимо от места проживания, имущественного и социального статуса. Все это способствует увеличению доступности лекарственных препаратов на этапах оказания медицинской помощи и целесообразному использованию выделенных финансовых средств [11].

Еще одной полностью нерешенной проблемой является своевременная диагностика орфанных заболеваний, что предполагает развитие соответствующей базы знаний и освоение специальных методов исследования, формирование системы кадров и обеспечение доступности генетических исследований [1]. Недостаток информационной поддержки для больных и для врачей, которые не получают достаточных сведений научного и медицинского характера, может затруднить идентификацию и выработку стратегии лечения орфанного заболевания.

Рынок орфанных лекарственных препаратов в России находится на стадии развития и формирования. Один из важных шагов формирования рынка является законодательное признание понятия «орфанные лекарственные препараты», предназначенные для диагностики или патогенетического лечения редких заболеваний [12]. А данный момент для расширения ассортимента орфанных лекарственных препаратов предусмотрена ускоренная процедура экспертизы лекарств (ст. 26 Закона № 61-ФЗ), что не означает снижение требований к безопасности и эффективности, а предусматривает признание результатов доклинических и клинических исследований, выполненных за пределами РФ, но в соответствии с правилами надлежащей лабораторной

и клинической практики. Благодаря принятию ускоренной процедуры регистрации ЛП для терапии больных ОЗ на российском фармацевтическом рынке появились эффективные средства для терапии редких заболеваний.

Можно рассмотреть такую закономерность: выведение лекарственных препаратов для терапии орфанных заболеваний в гражданский оборот в РФ происходит через два года после выхода на европейский рынок этих же средств [11].

Все больше внимания во всем мире уделяется рассмотрению проблемы орфанных заболеваний с педиатрической точки зрения, поскольку их диагностика в 2/3 случаев происходит в раннем детском возрасте и зачастую приводит к летальному исходу.

Немаловажной составной частью всех профилактических мероприятий, направленных на снижение генетического груза популяции, является пренатальная диагностика, позволяющая снизить риск рождения ребенка с врожденными и наследственными заболеваниями. Своевременное выявление наследственных заболеваний в настоящее время может обеспечить неонатальный скрининг, считающийся одной из основных обязанностей государственной системы здравоохранения развитых стран. Он является самым действенным методом диагностики и профилактики наследственных заболеваний, позволяя выявить патологию и определить генетический риск наследственного заболевания для родственников диагностированных младенцев. В РФ в последнее десятилетие все новорожденные проходят неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний, которые на первом этапе скрининга можно диагностировать без проведения молекулярно-генетических исследований. Однако, учитывая вариабельность клинической картины при различных мутациях одного гена, необходима дальнейшая подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая прогнозировать тяжесть клинических проявлений и корректировать лечение. По данным МЗ РФ, заболевания, ежегодно входящие в программу скрининга, диагностируются в среднем у 1200 новорожденных [3].

Информирование пациента о результатах диагностики всегда сложно, сопряжено с потенциальными травмирующими эффектами. В связи с этим актуальной задачей становится выработка форм социального взаимодействия с родителями и детьми-пациентами и поиск способов информирования общества об орфанных заболеваниях [1]. Ограниченная эффективность точной диагностики орфанных заболеваний на уровне первичного звена и в стационарах, отсутствие разработанных медицинских стандартов лечения для ряда нозологических форм, плохая доступность специализированного лечения для орфанных больных в субъектах РФ могут способствовать ухудшению коммуникации между специалистом и пациентом.

Пациенты, страдающие орфанными заболеваниями, все чаще выступают в качестве классического примера при анализе феномена биосоциальности [13]. Создаются группы пациентов с орфанными заболеваниями по конкретным нозологиям, возможна организация глобальных центров поддержки по всем орфанным заболеваниям. В связи с проблемой организуются новые формы социальности, где происходит сближение людей и объединение их, благодаря своему опыту жизни и борьбы с заболеванием, вызванным определенными генетическими мутациями. Кроме того, такие сообщества формируются на основе ярко выраженного интереса

фармацевтических компаний, зачастую выступающих инициаторами разработки лекарственных средств для различных групп пациентов и устраивающих различные мероприятия, посвященные орфанным болезням [1].

ВЫВОДЫ

Этические аспекты установления приоритетов финансирования исследований не всегда являются основным вопросом обсуждения. Присвоение орфанным заболеваниям юридического статуса является безусловным прогрессом как для медицинского права, так и для биоэтики. Справедливое распределение ресурсов в здравоохранении все еще ограничено существующими методами лечения. На международном уровне выделяется проблема необходимости интегрирования знаний, планов и исследований по орфанным заболеваниям. Это позволило бы скоординировать общие усилия и ускорить процесс познания этиологии, профилактики и лечения орфанных заболеваний, их статистического учета, разработки скрининговых систем диагностики и информационной помощи врачам и пациентам.

Литература

1. Попова О. В. Орфанные заболевания: локусы биосоциальности и нормативные практики. *Человек*. 2019; 30(6): 156–173. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://chelovek-journal.ru/S023620070007678-2-1> (дата обращения: 05.04.2022). DOI: 10.31857/S023620070007678-2
2. Косякова Н. В., Гаврилина Н. И. Орфанные заболевания — история вопроса и современный взгляд на проблему. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2–2:471. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21923> (дата обращения: 05.04.2022).
3. Т. П. Васильева, Р. А. Зинченко, И. А. Комаров, Е. Ю. Красильникова, О. Ю. Александрова, О. Е. Коновалов, С. И. Куцев. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 229–237.
4. Gericke CA, Riesberg A, Busse R Ethical issues in funding orphan drug research and development. *Journal of Medical Ethics*. 2005; 31:164–168.
5. Максимкина Е. А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокочрезвычайных нозологий (ВЗН) и деятельности Фонда «Круга добра» Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx> (дата обращения: 02.09.2022)
6. Косякова Н. В. Возможности использования средств ОМС для финансирования лекарственного обеспечения при оказании медицинской помощи больным редкими заболеваниями. Соколов А. А., Александрова О. Ю., Кадыров Ф. Н. Косякова Н. В. *Менеджер здравоохранения*. 2016; 7: 65–78.
7. Sassi F, Archard L, Le Grand J. Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technol Assess*. 2001; 5:1–138.
8. Шашель В. А., Фирсова В. Н., Трубилина М. М., Подпорина Л. А., Фирсов Н. А. Орфанные заболевания и связанные с

ними проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):28–35. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35>

9. О государственной социальной помощи: федер. закон от 17 июля 1999 года N 178-ФЗ. *Консультант Плюс: официальный сайт. Консультант Плюс*. 1997–2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (29.04.2022).

10. Манаков Л. Г. Региональные особенности доступности и качества медицинской помощи в учреждениях здравоохранения. Л. Г. Манаков. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014; 2(56): 15–18.

11. Косякова Н. В. Научное обоснование и разработка методических основ системы управления лекарственным обеспечением пациентов с орфанными заболеваниями на территориальном уровне (на примере ЮФО): дис. на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук: 14.04.03. Рост. гос. медицинский университет, Ростов-на-Дону. 2019; 461 с.

12. О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, 324 мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов: постановление Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2018 г. № 1416. *ГАРАНТ.РУ*. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/> (29.04.2022).

13. Rabinow P. *Artificiality and Enlightenment: From Sociobiology to Biosociality. Essays in the Anthropology of Reason*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press. 1996; 91–111.

References

1. Popova OV. Orphan diseases: loci of biosociality and normative practices. *Man*. 2019; 30(6): 156–173 Available from URL: <https://chelovek-journal.ru/S023620070007678-2-1> (date of access: 04/05/2022). DOI: 10.31857/S023620070007678-2. Russian.
2. Kosyakova NV, Gavrilina NI. Orphan diseases — history of the question and modern view on the problem. *Modern problems of science and education*. 2015; 2–2: 471. Available from URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21923> (date of access: 04/05/2022). Russian.

3. TP Vasilyeva, RA Zinchenko, IA Komarov, EYu Krasilnikova, OYu Alexandrova, OE Konovalov, SI Kutsev. Prevalence and issues of diagnosis of rare (orphan) diseases among the children's population of the Russian Federation. *Pediatrics. G. N. Speransky*. 2020; 99 (4): 229–237. Russian.
4. Gericke CA, Riesberg A, Busse R Ethical issues in funding orphan drug research and development. *Journal of Medical Ethics*. 2005; 31: 164–168.
5. Maksimkina EA. Drug provision of patients suffering from rare (orphan) diseases as part of the implementation of the high-cost nosology program (VZN) and the activities of the Circle of Kindness Foundation. Available from URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx> (date accessed: 09/02/2022). Russian.
6. Kosyakova NV. Possibilities of using CHI funds to finance drug provision in the provision of medical care to patients with rare diseases. Sokolov AA, Aleksandrova OYu, Kadyrov FN, Kosyakova NV. *Health manager*. 2016; 7: 65–78. Russian.
7. Sassi F, Archard L, Le Grand J. Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technol Assess*. 2001; 5: 1–138.
8. Shashel VA, Firsova VN, Trubilina MM, Podporina LA, Firsov NA. Orphan diseases and related problems. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2021; 12 (2): 28–35. Available from URL: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35>. Russian.
9. On state social assistance: feder. Law of July 17, 1999 N 178-FZ. Consultant Plus: official website. Consultant Plus, 1997–2018. Available from URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (04/29/2022). Russian.
10. Manakov LG. Regional features of the availability and quality of medical care in healthcare institutions. Manakov LG. *Health. Medical ecology. The science*. 2014; 2 (56): 15–18. Russian.
11. Kosyakova NV. Scientific substantiation and development of methodological foundations of the drug supply management system for patients with orphan diseases at the territorial level (on the example of the Southern Federal District): dis. for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences: 14.04.03. Height. state Medical University, Rostov-on-Don. 2019; 461 p. Russian.
12. On the procedure for organizing the provision of medicines to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic uremic syndrome, juvenile arthritis with a systemic onset, 324 mucopolysaccharidosis I, II and VI types, persons after transplantation of organs and (or) tissues, as well as on the invalidation of certain acts: Decree of the Government of the Russian Federation of November 26, 2018 No. 1416. GARANT. RU. Available from URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/> (04/29/2022). Russian.
13. Rabinow P. *Artificiality and Enlightenment: From Sociobiology to Biosociality. Essays in the Anthropology of Reason*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press. 1996; 91–111.