

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ № 16

Итоги 2017 года

МОСКВА 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	4
СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ.....	6
СТРУКТУРА РЫНКА ММКИ ПО ФАЗАМ.....	10
СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ.....	11
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗРЕШЕННЫХ ММКИ ПО ТЕРРИТОРИИ РОССИИ.....	16
АКТИВНОСТЬ УЧАСТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ	25
СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИД, ГЕПАТИТА С И ТУБЕРКУЛЕЗА	26
ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2017	33
Спонсоры и CRO, общая структура распределения	33
Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры	35
Международные многоцентровые клинические исследования, CRO.....	37
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры	38
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, отечественные спонсоры	39
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, CRO	41
СРОКИ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЙ	43
ИМПОРТ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
БОРЬБА АОКИ С ВВЕДЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕПАРТАМЕНТОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКВЫ	48

SUMMARY

Бюллетень открывается обзором основных показателей. Прошедший год характеризовался заметным сокращением числа разрешений на проведение клинических исследований. В 2017 г. Минздрав выдал 700 разрешений, это самый низкий показатель за последние шесть лет. По сравнению с 2016 г. сокращение составило 22%. Меньше всего оно затронуло международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) – 7% или 281 разрешение против 302 в 2016 г. Больше всего – локальные исследования иностранных спонсоров. Так, исследования биоэквивалентности сократились на 51,4% (71 против 146 разрешений), эффективности и безопасности – на 41,5% (48 против 82). Число локальных исследований отечественных спонсоров тоже ощутимо уменьшилось: исследований эффективности и безопасности – на 24,4% (149 против 197), а исследований биоэквивалентности – на 11,2% (151 против 170). В результате неравномерного сокращения разных секторов доля разрешений на ММКИ среди всех разрешений 2017 г. оказалась больше, чем в 2014–2016 гг., и составила 40,1% против 33,7% годом ранее. Предположения о причинах спада в секторе локальных исследований и изменений в структуре рынка можно найти в первом и втором разделах бюллетеня.

Дальше представлены обзоры рынка ММКИ по фазам исследований (традиционно преобладает фаза III) и по терапевтическим областям. В ММКИ лидируют онкология (68 исследований, 24,2% всех ММКИ, а в сумме с онкогематологией 90 исследований или 32%), ревматология (28 исследований, 10%) и неврология (24 исследования, 8,5%). В том же разделе бюллетеня представлено распределение по терапевтическим областям для локальных исследований.

Распределение ММКИ по регионам Российской Федерации в 2017 г. обнаруживает интересную особенность: хотя радикальных перестановок в рейтингах не наблюдается, можно отметить некоторую тенденцию к децентрализации, причем за счет конкретных регионов-лидеров, в частности, Сибирского и Уральского федеральных округов. Напротив, в Москве и Санкт-Петербурге в 2017 г. число новых ММКИ снизилось. Подробная статистика – в соответствующем разделе.

Традиционно АОКИ анализирует активность отдельных участников рынка. За год несколько увеличилось число компаний, участвующих в проведении международных исследований: на четыре компании-спонсора и на одну CRO. На рынке локальных исследований, напротив, число участников уменьшилось на 40 иностранных и 30 отечественных спонсоров, а также на две CRO.

Постоянной рубрикой является и обзор сроков получения разрешений на проведение клинических исследований. Здесь 2017 г. мало отличался от предшествующих, на фоне общей стабильной картины наблюдались небольшие колебания.

Начиная с 2016 г. АОКИ рассматривает статистику импорта препаратов для клинических исследований. По нашим подсчетам, общая стоимость поставок лекарственных средств в 2017 г. увеличилась по сравнению с предыдущим годом на 23% и составила 13,5 млрд рублей. В долларовом же эквиваленте прирост составил 42,1% (\$232 млн против \$163 млн).

Помимо традиционных рубрик в этот бюллетень был включен анализ ситуации с исследованиями препаратов для лечения ВИЧ, гепатита С и туберкулеза. Приблизительная оценка показывает, что по всем трем нозологиям в количественном (число разрешений на исследования) и качественном отношении (присутствие на локальном рынке новейших разработок) клинические исследования в России имеют потенциал роста.

Подведение итогов 2017 г. было бы неполным без рассказа о борьбе АОКИ с попытками Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) установить административный контроль над проведением клинических исследований в подведомственных учреждениях. Мы полагаем, что активность ДЗМ оказала влияние на снижение числа ММКИ в клиниках, подчиненных Департаменту.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

За прошедший год Минздравом было выдано 700 разрешений на проведение клинических исследований. Это на 22% меньше, чем в 2016 г., когда было одобрено 897 исследований (таблица 1). Падение наблюдалось во всех видах исследований. В секторе международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) оно было наименьшим – 7% (281 разрешение против 302 годом ранее). Здесь надо оговориться, что классификация АОКИ не всегда совпадает с приведенной в реестре выданных разрешений Минздрава. Мы не относим к ММКИ исследования, если нам не удастся найти их в американской или европейской базе данных и получить более подробную информацию об условиях их проведения. Так, в реестре Минздрава за 2017 г. значится 291 разрешение на ММКИ, мы же отнесли к данной категории на десять меньше.

Таблица 1

Выданные разрешения на клинические исследования: 2017 г. vs. 2016 г.						
Год	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалентность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (русские спонсоры)	Биоэквивалентность (русские спонсоры)
2017	700	281	48	71	149	151
2016	897	302	82	146	197	170
2017 г. vs. 2016 г., %	-22,0%	-7,0%	-41,5%	-51,4%	-24,4%	-11,2%

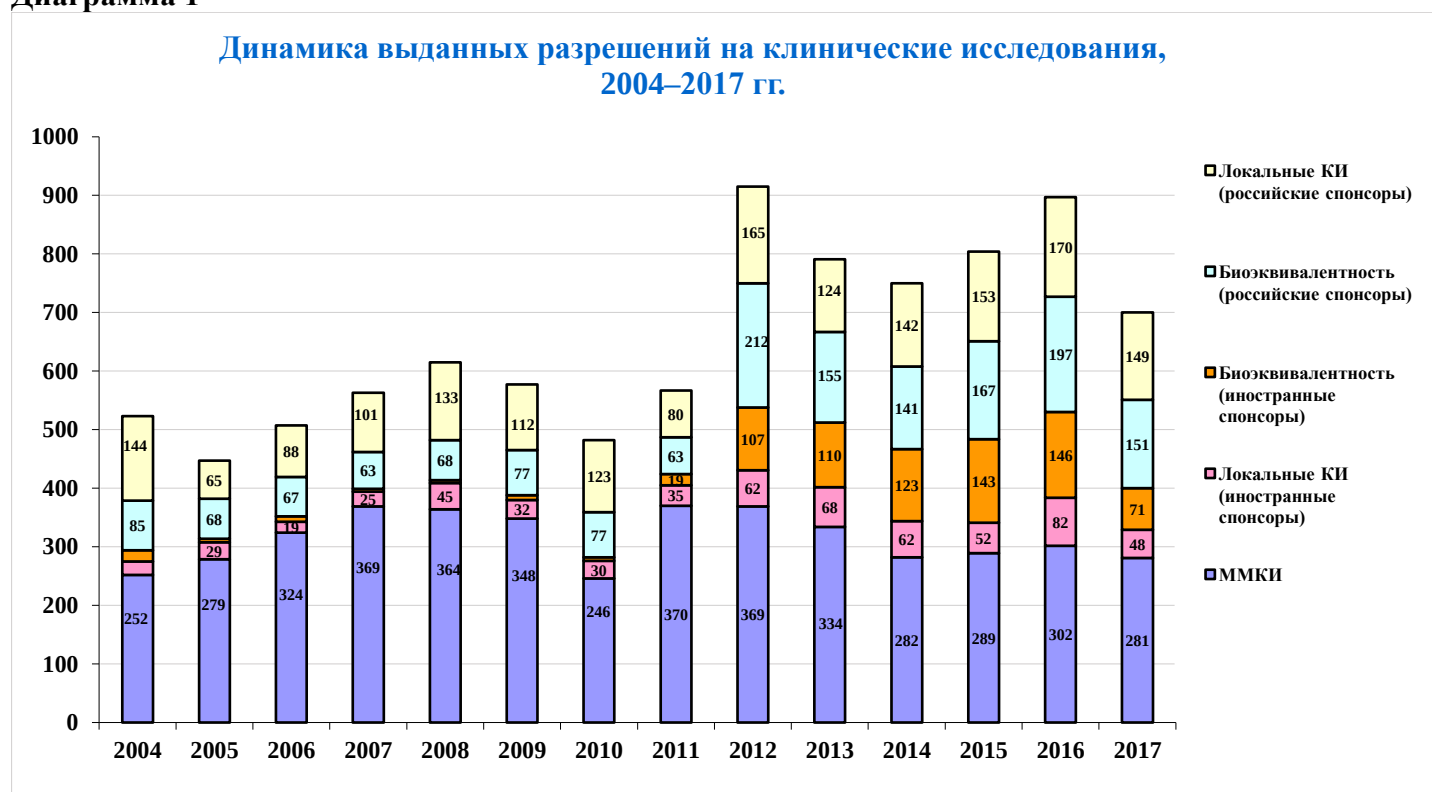
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Наиболее резкое падение наблюдалось в исследованиях биоэквивалентности иностранных дженериков – на 51,4% (71 разрешение против 146 в 2016 г.). Чуть меньше, но тоже значительно (на 41,5%), сократилось число выданных разрешений на локальные исследования эффективности и безопасности иностранных препаратов. Тенденция на снижение не обошла стороной и исследования российских спонсоров. Так, число локальных исследований отечественных разработчиков сократилось почти на четверть – 24,4% (149 разрешений против 197 в 2016 г.), а исследований биоэквивалентности – на 11,2% (151 разрешение против 170).

Наглядно отследить динамику российского рынка клинических исследований по годам можно на диаграмме 1. Снижение 2017 г., отображенное в графическом виде, впечатляет. Чем же оно было вызвано? Чтобы понять это, надо вернуться к истории последних лет.

Мы помним, что падение 2010 г. было связано со вступлением в силу закона «Об обращении лекарственных средств»: последний квартал года регуляторная система не работала (функции по выдаче разрешений тогда передавались от Росздравнадзора к Минздравсоцразвития России). Весь 2011 г. рынок приходил в себя и привыкал к новым правилам игры. В 2012 г. он компенсировался за предыдущий год с лихим. И тут мы видим резкий рост числа локальных исследований. Причин несколько: введение нового требования (предоставления для регистрации новых препаратов результатов клинических исследований, часть из которых проведена в России), политика импортозамещения и поддержки отечественных производителей, истечение патентов на большое число блокбастеров. Аналогичная картина, связанная с бумом локальных клинических исследований, наблюдается и последующие четыре года, вплоть до 2017 г. И вдруг – резкий спад. Причем именно в секторе локальных исследований, в первую очередь иностранных спонсоров. Но снижение затронуло и отечественные проекты. При этом число ММКИ, как мы видим, в течение последних четырех лет колебалось незначительно, оставаясь примерно на одном уровне. Чем можно объяснить полученную картину?

Диаграмма 1



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru; www.roszdravnadzor.ru

В отношении основного фактора, влияющего на снижение количества локальных исследований иностранных спонсоров, версии опрошенных нами экспертов не расходились. Причиной называлось вступившее в силу с начала 2016 г. требование предоставлять при регистрации нового препарата результаты инспекции производственной площадки, проведенной российским инспектором. В результате в 2017 г. регистрация иностранных препаратов упала по сравнению с предыдущим годом на 43%. И, конечно, это не могло не сказаться на рынке локальных исследований. Зачем проводить исследования, если под вопросом сама регистрация?

Это прекрасно объясняло сокращение числа локальных исследований иностранных препаратов. Но ведь и сектор отечественных спонсоров пусть и не так сильно, но все же ощутимо уменьшился. Сначала мы пытались найти объяснение в том, что отдельные препараты «отечественного производства» на самом деле лишь пакуются в России, а весь основной цикл производства имеют за рубежом. И значит, тоже попадают под требование предоставить результат российской инспекции. Мы даже высказали это предположение в предыдущем выпуске бюллетеня. Но нас смущал размер падения, достигший, напомним, в секторе локальных исследований отечественных спонсоров 24,4%. У российских разработчиков кончились деньги? Это, несомненно, могло быть одним из факторов, поскольку российская экономика действительно переживает не лучшие времена. Но нас не покидало чувство, что мы не учли что-то еще.

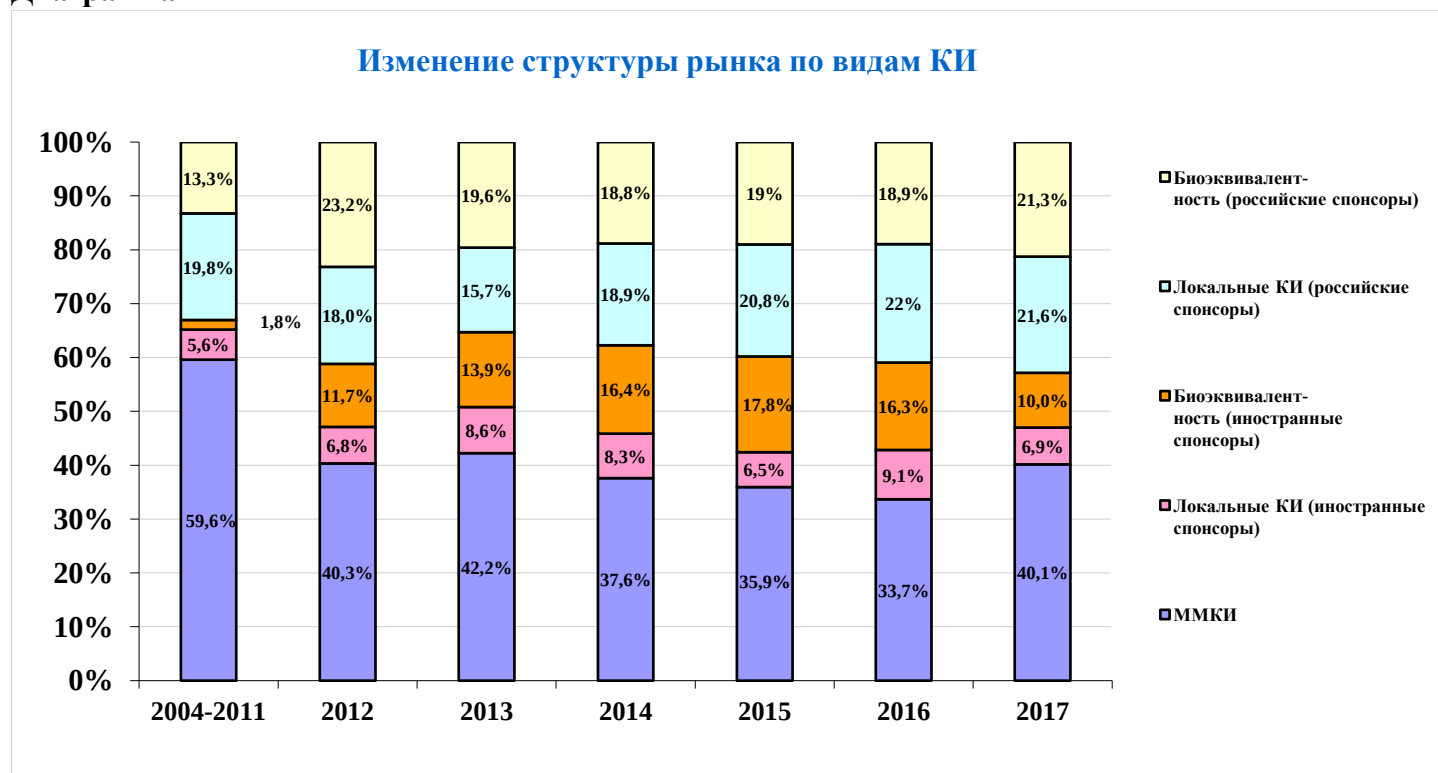
Объяснение, когда оно нашлось, изумило нас своей простотой. Оказалось, ответ так долго лежал у нас под носом, что мы напрочь забыли о его существовании! Напомним, что в конце 2014 г. поправками в закон «Об обращении лекарственных средств» было отменено требование предоставлять результаты так называемой «терапевтической эквивалентности» для ряда лекарственных форм дженериков: различных видов водных растворов для парентерального введения, растворов для перорального применения, газов и некоторых других. Изменения должны были вступать в силу с 1 января 2016 г. И с конца 2014 г. на протяжении пяти (!) полугодических выпусков бюллетеня АОКИ с настойчивостью полоумной Кассандры предсказывала скорое сокращение числа локальных исследований. Предсказывала, а оно все не наступало. Ни в 2015 г., когда, как мы считали, должен был начаться процесс

подготовки производителей к изменениям правил регистрации. Ни в 2016 г., когда поправки вступили в силу. Более того, в 2016 г. число локальных исследований всех видов только выросло. Да так, что доли локальных исследований как российских, так и иностранных спонсоров даже достигли своего исторического максимума! В итоге мы так разочаровались в собственном несбывшемся прогнозе, что в 2017 г. полностью про него забыли. И вот тут-то рынок, наконец, рванул вниз, приведя нас в полное изумление. Никак не ожидали мы от его участников такой инертности. Понятно, что стоимость проведения локальных исследований значительно ниже, чем ММКИ. Но все же это затраты, не могли же фармкомпании не учесть благоприятное для себя изменение правил? Возможно, впрочем, тут сказались и иные факторы, например, ожидание введения системы «взаимозаменяемости», так давно лоббируемой ФАСом. Действительно, понятие в закон было внесено, но до сих пор не ясно, как и когда на практике должна заработать система. Возможно, опасаясь, что отдельные дженерики не будут признаны взаимозаменяемыми, их производители предпочли обезопаситься и продолжали проводить локальные исследования. Впрочем, обоснованность этой версии вызывает некоторые сомнения. В любом случае изменения, произошедшие в 2017 г., не могли не отразиться и на структуре рынка.

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ

Изменения долевого соотношения разных видов исследований, происходившие в последние годы, отражены на диаграмме 2. Видно, что после того, как рынок адаптировался к условиям закона «Об обращении лекарственных средств», доля ММКИ в общем объеме проводимых в России исследований последовательно снижалась, достигнув в 2016 г. показателя в 33,7%. Это почти в два раза ниже «дореформенного уровня», среднее значение которого в 2004–2011 гг. составляло почти 60%. По итогам же 2017 г. доля ММКИ отыграла 6,4 процентных пункта, преодолев отметку в 40%. Этот, пусть и небольшой, но реванш международных исследований не может не радовать.

Диаграмма 2



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru; www.roszdravnadzor.ru

Из диаграммы мы видим, что произошел он за счет сокращения долей остальных видов исследований – всех, за исключением исследований биоэквивалентности отечественных спонсоров. Доля последних в 2017 г. увеличилась на 2,4 процентных пункта, несмотря на 11-процентное снижение абсолютного числа выданных разрешений на этот вид исследований. Наиболее же ощутимое сокращение наблюдалось в секторах исследований биоэквивалентности и локальных исследований эффективности и безопасности иностранных спонсоров, что логично, учитывая серьезное падение их числа.

Традиционно при подготовке годового выпуска бюллетеня мы, помимо прочего, анализируем структуру сектора локальных исследований эффективности и безопасности (исследования биоэквивалентности сюда не включены). На диаграмме 3 можно увидеть, какие виды продуктов испытывались иностранными спонсорами в ходе локальных исследований.

Диаграмма 3



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Несмотря на то, что число локальных исследований сократилось, структура сектора осталась схожей с той картиной, которую мы наблюдали в 2016 г. Доля дженериков – самая большая, 26 исследований или 54,2% (годом ранее их было 45, но доля также составляла 55%). Следующие по размеру доли в 10,4% (по 5 исследований) за новыми комбинациями дженериков и «иными препаратами». В последнюю категорию мы включаем препараты растительного или животного происхождения, гомеопатию и прочие подобные средства.

К локальным исследованиям оригинальных препаратов мы отнесли четыре (8,3%). Исследование препарата Гидросек (Рацекадотрил) компании Abbott, который предполагалось изучать у младенцев, детей и подростков с острой диареей. Исследование препарата Комтесс® (Энтакапон) у пациентов с болезнью Паркинсона, спонсируемое Orion Corporation. Это исследование по описанию было очень похоже на международное, но заявлялось в качестве локального, и нам не удалось найти его в международных реестрах. Третьим стало исследование по оценке эффективности Пирфенидона у

пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в российской клинической практике, проводимое F. Hoffmann-La Roche. Четвертое вызвало у нас некоторое замешательство, поскольку в нем предполагалось изучать не вполне традиционное лекарственное средство (хотя формально оно попадает под определение такового, данное в законе «Об обращении лекарственных средств»). Речь идет об исследовании по сравнению растворов Кустодиол-N и Кустодиол®, используемых для консервации пересаживаемых органов (почек и печени), инициированное компанией Dr. Franz Koehler Chemie.

Также в качестве локальных были заявлены исследования двух биоаналогов, Трастузумаба и Бевацизумаба, оба компании Dr. Reddy's Laboratories, и двух вакцин, комбинированной вакцины для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша Бустрикс™ компании GlaxoSmithKline Biologicals и противотуберкулезной вакцины TB/FLU-04L. Спонсором последнего исследования значится Республиканское государственное предприятие «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, а в качестве организации, привлекаемой к проведению исследования (а одновременно и клинической базы), – НИИ гриппа.

В сектор пострегистрационных в 2017 г. попали исследования четырех препаратов: Привиджен (иммуноглобулин) компании CSL Behring; Триोजनाль® компании Besins Healthcare; Акатинол Мемантин производства Merz Pharma и хондропротектор Алфлутоп® румынской компании Biotehnos. Активным компонентом последнего препарата, согласно утвержденной инструкции, является «биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы», включая анчоус и кильку. В исследовании планировалось сравнить два режима терапии при внутримышечном введении разных доз препарата пациентам с остеоартрозом коленных суставов.

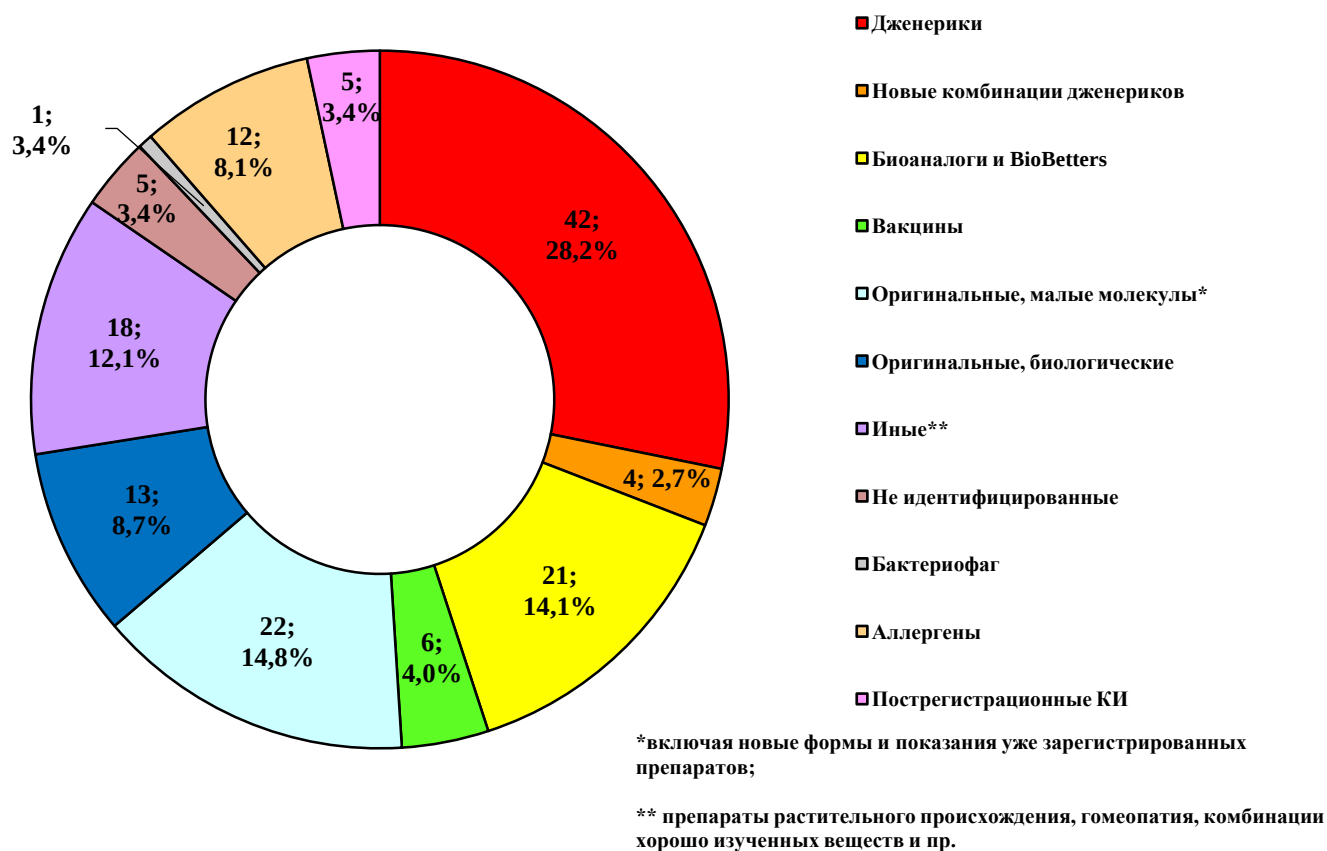
На диаграмме 4 представлена структура локальных исследований отечественных спонсоров. Как обычно, основная доля приходится на дженерики – 28,2% (42 исследования). Годом ранее она была немногим больше – 31% (61 исследование). На новые комбинации дженериков пришлось еще 2,7% (четыре исследования).

Доля исследований биоаналогов составила 14,1% (21 разрешение). Лидеры здесь – Генериум, Завод Медсинтез (по пять исследований у каждого), а также Биокад, изучавший четыре биоаналога и один препарат, отнесенный нами к biobetters. Биокад является безусловным лидером и по числу исследований оригинальных биологических препаратов – за ним значится девять из 13 разрешений в данной категории. К слову сказать, шесть исследований компании заявлены как международные. Но поскольку нам не удалось найти подтверждение международного статуса (в паре исследований, правда, наряду с Россией к участию заявлена и Беларусь), мы отнесли их к локальным.

Долю в 14,8% занимают исследования оригинальных препаратов, малых молекул (22 исследования). По три исследования инициированы компаниями Р-Фарм (все три по препарату Нарлапревир), Полисан (препарат Ремаксол) и группой компаний Химфар (препараты CD-008-0173, CD-008-0045 и АВ5080). Еще два исследования из этой категории отнесены нами к Investigator initiated studies. Это исследование препарата Форсига компании AstraZeneca, проводимое НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД», и исследование препарата Прадакса компании Boehringer Ingelheim, проводимое Уральским государственным медицинским университетом. По формальному признаку эти исследования были отнесены нами к проводимым отечественными спонсорами, поскольку их инициаторами заявлены российские научные организации.

Диаграмма 4

Структура сектора локальных исследований русских спонсоров, 2017 г.



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Шесть исследований (4% от всех локальных исследований отечественных спонсоров) были посвящены вакцинам: двум для профилактики гриппа, двум от клещевого энцефалита, одной против менингококковой инфекции и еще одной – векторной вакцине против лихорадки Эбола.

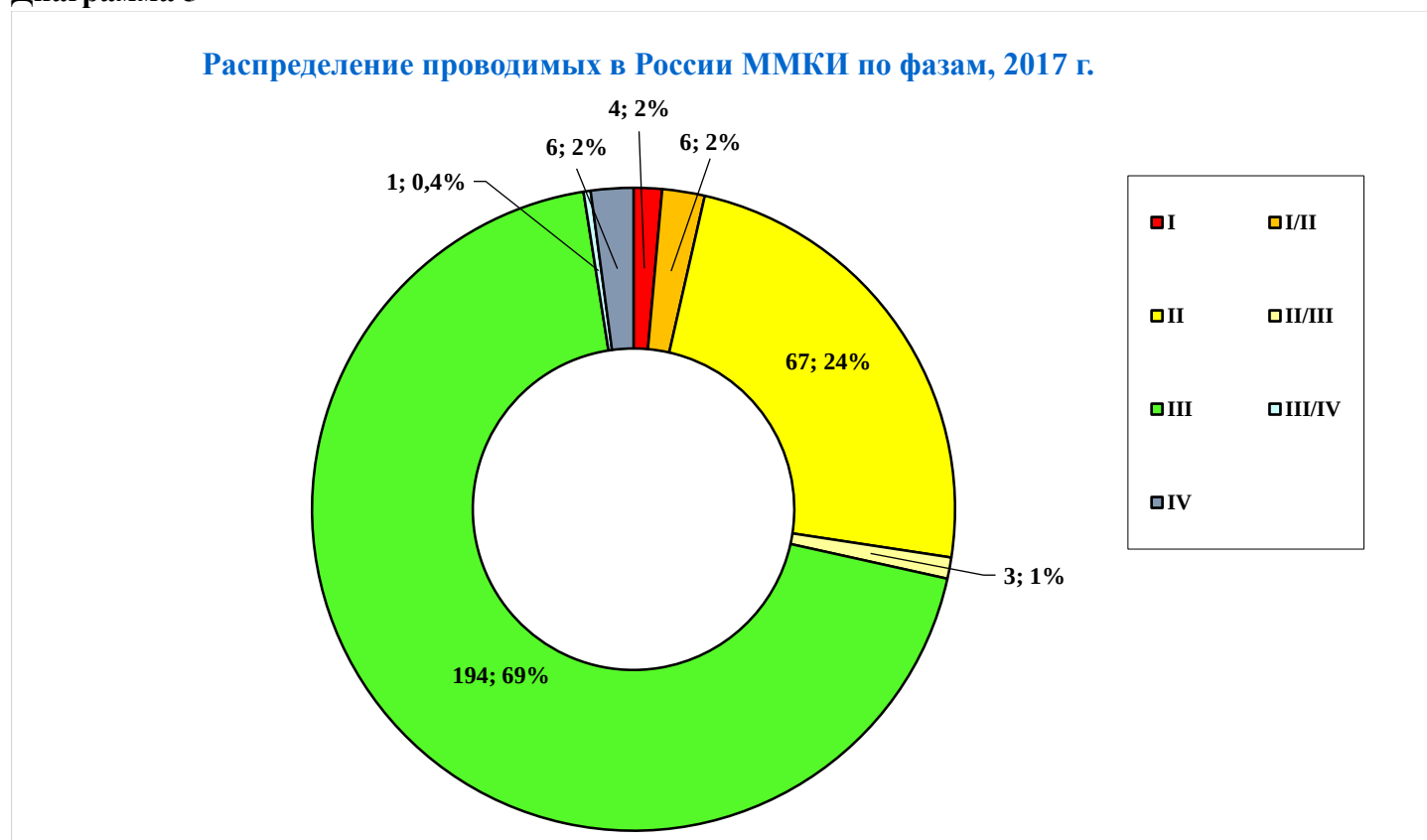
Впервые в этом году мы выделили в отдельную группу исследования аллергенов. Как видно из диаграммы 4, по итогам 2017 г. в нее вошли 12 исследований. И если одно из них действительно похоже на клиническое исследование (исследование безопасности и переносимости препарата Берпол у пациентов с поллинозом, проводимое Петровакс Фарм), то 11 других вызвали у нас полное замешательство. Все 11 проводятся компанией Микроген, три обозначены как исследования III фазы, остальные восемь – IV. Заявленная цель проведения – изучение специфической активности различных видов аллергенов (пыльцы березы, амброзии полыннолистной, лебеды татарской, ольхи клейкой и т.д.) «в соответствии с требованиями ОФС «Аллергены» для аттестации в качестве стандартного образца предприятия». Неужели в мире не существует методов анализа, позволяющих нарабатывать стандартные образцы без привлечения человека в качестве субъекта клинического исследования? Тем более что это как-то не вполне стыкуется с целями, в которых, согласно части 1 статьи 38 закона «Об обращении лекарственных средств», могут проводиться клинические исследования. Один из международных экспертов подтвердил, что специфическая активность изучается где-то на этапе проведения II фазы исследований. Высказывалось также экспертное мнение, что, возможно, разработчики просто ошиблись в формулировке цели. Не видя протокола, ни подтвердить, ни опровергнуть эту версию невозможно. И что же в действительности стоит за этими исследованиями, осталось неясным.

Раздел «иное» представлен разнообразными производными флоры и фауны (в большинстве своем представляющими собой, судя по описанию сырья, отходы скотобойни), гомеопатией, металлами, обработанными пептидами, и прочими изысканиями современных алхимиков. Набралось таких немало – 18 исследований. Состав или хотя бы природу еще пяти отечественных разработок определить не удалось.

СТРУКТУРА РЫНКА ММКИ ПО ФАЗАМ

Диаграмма 5 демонстрирует, как распределялись по фазам разрешенные в 2017 г. ММКИ. Ничего нового в приведенной картине нет, в целом структура российского рынка ММКИ остается стабильной все последние годы.

Диаграмма 5



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu

Из четырех исследований I фазы два пришлось на препараты для лечения немелкоклеточного рака легкого, одно – на онкогематологию, еще одно – на гематологию. В четырех из шести исследований I/II фазы также изучались препараты для использования в онкологии, еще в двух – в онкогематологии.

СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ

В таблице 2 представлено распределение разрешенных в 2017 г. ММКИ по терапевтическим областям. Первая тройка за год не изменилась. Лидирует онкология (68 исследований, 24,2%). Следом за ней – ревматология (28 исследований, 10%) и неврология (24 исследования, 8,5%).

Онкогематология, выделенная нами из онкологии и годом ранее занимавшая шестую позицию, в этот раз оказалась четвертой (22 исследования, 7,8%). Суммарная же доля онкологии и онкогематологии составляет треть всех ММКИ – 32% (28,2% в 2016 г.).

Значительно увеличилось в 2017 г. число исследований в области гематологии – 20 против пяти в 2016 г., что дало рост доли на 5,4 процентных пункта. В результате эта терапевтическая область поднялась с 16-ой на пятую позицию. Выросла также доля исследований в области кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – с 3,3% до 5,3%.

Наоборот, сократились по сравнению с 2016 г. доли исследований в таких областях, как психиатрия (с 5% до 2,8% – 8 ММКИ против 15 годом ранее), ВИЧ, гепатит С и туберкулез (с 3,3% до 2,1% или 6 против 10 ММКИ), дерматология (с 3,3% до 1,4% или 4 против 10 ММКИ).

Таблица 2

Распределение ММКИ по терапевтическим областям, 2017 г.			
Терапевтическая область	Число ММКИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников
Онкология	68	24,2%	5 141
Ревматология	28	10,0%	2 422
Неврология	24	8,5%	2 622
Онкогематология	22	7,8%	833
Гематология	20	7,1%	301
Эндокринология	19	6,8%	3 255
Гастроэнтерология	16	5,7%	1 048
Пульмонология	15	5,3%	2 700
Кардиология и ССЗ	15	5,3%	3 957
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	10	3,6%	744
Психиатрия	8	2,8%	673
Нефрология	8	2,8%	1 269
ВИЧ/ВГС/ТБ	6	2,1%	447
Дерматология	4	1,4%	167
Гинекология	4	1,4%	436
Оториноларингология	4	1,4%	251
Хирургия	3	1,1%	300
Офтальмология	2	0,7%	138
Аллергология	2	0,7%	155
Гериатрия	2	0,7%	140
Иммунология	1	0,4%	30
ВСЕГО	281	100,0%	27 029

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Распределение по терапевтическим областям локальных исследований дженериков и биоаналогов, а также исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов иностранных спонсоров по терапевтическим областям, 2017 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников
Кардиология и ССЗ	22	21,2%	1 556
Анальгетики и НПВС	14	13,5%	1 658
Гастроэнтерология	8	7,7%	971
Оториноларингология	8	7,7%	2 044
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	7	6,7%	595
Урология	6	5,8%	542
Гинекология	5	4,8%	424
Онкология	4	3,8%	137
Офтальмология	4	3,8%	632
ВИЧ	4	3,8%	230
Дерматология	4	3,8%	788
Психиатрия	3	2,9%	92
Неврология	2	1,9%	93
Пульмонология	2	1,9%	230
Эндокринология	2	1,9%	84
Ревматология	2	1,9%	68
Онкогематология	2	1,9%	80
Аллергология	1	1,0%	56
Трансплантология/иммунология	1	1,0%	44
Гематология	1	1,0%	10
Антиникотиновая терапия	1	1,0%	268
Стоматология	1	1,0%	100
ВСЕГО	104	100,0%	10 702

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Наибольшее число разрешений в этом секторе, как и в 2016 г., пришлось на препараты, используемые в кардиологии и ССЗ – 21,2% (22 исследования). Второе место вновь за исследованиями анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) – 13,5% (14 исследований). Третью и четвертую позицию с долей 7,7% поделили гастроэнтерология (1,6% в 2016 г.) и оториноларингология (разрешения в 2016 г. не получались).

Уменьшились по сравнению с предшествующим годом доли исследований в области инфекционных заболеваний и гинекологии (обе группы имели по 8,3%), а также в онкологии (7,3% в 2016 г.).

Распределение по терапевтическим областям локальных исследований и исследований биоэквивалентности, но уже среди отечественных спонсоров, приведено в таблице 4.

Наибольшее число исследований (28) пришлось на препараты против инфекционных заболеваний, их доля составила 12,8% (7,7% в 2016 г.). Исследования в области ВИЧ, гепатита С и туберкулеза, выделенные нами в отдельную группу и лидировавшие в 2016 г., – на второй позиции (10,1% против 12% годом ранее). На третьем месте – неврология (9,6% против 10,8%).

Таблица 4

Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов отечественных спонсоров по терапевтическим областям, 2017 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	28	12,8%	1 291
ВИЧ/ВГС/ТБ	22	10,1%	1 194
Неврология	21	9,6%	1 650
Кардиология и ССЗ	18	8,3%	842
Онкология	13	6,0%	1 084
Анальгетики и ПВС	13	6,0%	730
Гастроэнтерология	13	6,0%	714
Ревматология	12	5,5%	914
Эндокринология	11	5,0%	820
Урология	9	4,1%	352
Психиатрия	8	3,7%	330
Пульмонология	7	3,2%	307
Гематология	6	2,8%	506
Гинекология	6	2,8%	950
Аллергология	6	2,8%	234
Хирургия	4	1,8%	243
Дерматология	3	1,4%	362
Онкогематология	3	1,4%	402
Анестезиология	3	1,4%	522
Оториноларингология	3	1,4%	297
Флебология	2	0,9%	172
Гепатология	2	0,9%	61
Нефрология	2	0,9%	336
Офтальмология	1	0,5%	90
Противогельминтные средства	1	0,5%	45
Токсикология, лечение алкоголизма	1	0,5%	250
ВСЕГО	218	100,0%	14 698

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 5 представлены молекулы, наиболее востребованные в 2017 г. среди производителей генерических препаратов.

Возглавляют список вещества, используемые в области кардиологии и ССЗ. Лидирует розувастатин: восемь исследований моно- и комбинированных препаратов на его основе (семь иностранных и одно отечественное). Следом идет амлодипин, использовавшийся в комбинациях, – семь исследований (пять иностранных и два отечественных). По шесть исследований пришлось на препараты, имевшие в составе валсартан (тоже кардиология и ССЗ), ибупрофен и парацетамол (анальгетики и НПВС), а также хлоргексидин (широкое применение в медицине).

Большой популярностью пользовались у производителей дженериков в 2017 г. препараты для лечения ВИЧ-инфекции: атазанавир, дарунавир, комбинированные препараты ламивудина, абакавира, тенофовира и эфавиренза.

Разочарованием 2017 г. стал мельдоний. Напомним, что годом ранее было инициировано целых пять исследований препаратов, содержащих данное вещество. И ни одного в 2017 г.

Таблица 5

Наиболее популярные молекулы, использовавшиеся в КИ дженериков в 2017 г.				
Вещество	Число КИ с иностранными дженериками	Число КИ с отечественными дженериками	Общее число КИ с данной молекулой	Терапевтическая область
Розувастатин отдельно и в комбинации	7	1	8	Кардиология и ССЗ
Амлодипин в комбинации	5	2	7	Кардиология и ССЗ
Валсартан отдельно и в комбинации	4	2	6	Кардиология и ССЗ
Ибупрофен отдельно и в комбинации	3	3	6	Анальгетики и НПВС
Парацетамол в комбинации	5	1	6	Анальгетики и НПВС
Хлоргексидин в комбинации	3	3	6	Оториноларингология, дерматология, гинекология
Атазанавир	1	4	5	ВИЧ
Дарунавир	1	4	5	ВИЧ
Ламивудин в комбинации	2	3	5	ВИЧ
Периндоприл в комбинации	3	2	5	Кардиология и ССЗ
Хондроитина сульфат отдельно и в комбинации	-	5	5	Ревматология
Эторикоксид	2	3	5	Ревматология
Абакавир в комбинации	2	2	4	ВИЧ
Гидрохлоротиазид в комбинации	4	-	4	Кардиология и ССЗ
Дезлоратадин	-	4	4	Аллергология
Декскетопрофен	-	4	4	Анальгетики и НПВС
Декспантенол в комбинации	2	2	4	Дерматология, гинекология, оториноларингология
Дутастерид отдельно и в комбинации	4	-	4	Урология
Леналидомид	2	2	4	Онкогематология
Метформин отдельно и в комбинации	1	3	4	Эндокринология
Моксифлоксацин	1	3	4	Инфекционные заболевания
Осельтамивир	-	4	4	Инфекционные заболевания
Тадалафил	2	2	4	Урология
Тамсулозин отдельно и в комбинации	3	1	4	Урология
Эзетимиб отдельно и в комбинации	1	3	4	Кардиология и ССЗ
Эноксапарин натрия	-	4	4	Хирургия
Эфавиренз отдельно и в комбинации	-	4	4	ВИЧ
Абиратерон	1	2	3	Онкология
Валганцикловир	-	3	3	Инфекционные заболевания
Кеторолак	1	2	3	Анальгетики и НПВС
Ксилометазолин в комбинации	3	-	3	Оториноларингология
Лидокаин в комбинации	3	-	3	Оториноларингология
Линезолид	-	3	3	Инфекционные заболевания
Нимесулид отдельно и в комбинации	1	2	3	Анальгетики и НПВС
Прогестерон	1	2	3	Гинекология
Симетикон отдельно и в комбинации	3	-	3	Гастроэнтерология
Тенофовир в комбинации	-	3	3	ВИЧ

Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов (включая биологические) иностранных и отечественных спонсоров представлено в таблицах 6 и 7 соответственно. Видно, что у отечественных разработчиков наибольший интерес в 2017 г. вызывали инфекционные заболевания.

Таблица 6

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов (включая биологические) иностранных спонсоров, 2017 г.		
Терапевтическая область	Число КИ	Планируемое число участников
Инфекционные заболевания (вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша)	1	448
Неврология	1	114
Туберкулез (вакцина)	1	80
Гастроэнтерология	1	150
Пульмонология	1	78
Хирургия (р-р для консервации пересаживаемых органов)	1	165
ВСЕГО	6	1 035

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 7

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов (включая биологические) отечественных спонсоров, 2017 г.		
Терапевтическая область	Число КИ	Планируемое число участников
Инфекционные заболевания, вкл. вакцины (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	10	1 959
Онкология	5	457
ВИЧ/ВГС/ТБ	5	712
Неврология	5	521
Ревматология	3	403
Психиатрия	3	161
Гепатология	3	1 107
Дерматология	2	488
Эндокринология	2	155
Гинекология	1	342
Кардиология и ССЗ	1	400
Токсикология, лечение алкоголизма	1	164
Аллергология	1	214
ВСЕГО	42	7 083

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗРЕШЕННЫХ ММКИ ПО ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

Распределение разрешенных в 2017 г. ММКИ по субъектам Российской Федерации представлено в таблице 8 (*подробнее об используемых критериях и методике подсчета см. Информационно-аналитический бюллетень [№ 12](#)*).

По абсолютным показателям в 2017 г., как и в предыдущие два года, лидирует Центральный федеральный округ. При этом число ММКИ на регион осталось тем же, что и в 2016 г. – 284. Первой тройкой наиболее активных субъектов по итогам года в нем стали Москва, Ярославская и Рязанская области. Смоленская область, бывшая в течение предыдущих двух лет третьей, сместилась на четвертое место.

За Центральным следует Северо-Западный федеральный округ, в котором неизменным лидером остается Санкт-Петербург. Приволжский и Сибирский округа расположились на третьем и четвертом местах соответственно. В Приволжском округе наиболее активными показали себя Нижегородская область, республика Татарстан, Самарская и Саратовская области. В Сибирском федеральном округе по-прежнему лидируют Новосибирская, Кемеровская (обогнала по итогам года Томскую), Томская и Омская области.

Если по количеству разрешенных в 2017 г. ММКИ порядок в рейтинге федеральных округов остался неизменным, то в расчете числа ММКИ на 1 млн населения произошла небольшая перестановка. На первом месте, как обычно, Северо-западный федеральный округ (17,4 против 19,3 в 2016 г.). А вот на второе, опередив Сибирский федеральный округ, вышел Уральский (8,7 против 7,5 годом ранее). Сибирский же, даже опустившись на ступень ниже, нарастил показатель, как и обогнавший его соперник (8,5 против 7,7). За исключением двух названных округов остальные ухудшили свои результаты.

По сравнению с 2016 г. в распределении оказались не представлены Ханты-Мансийский автономный округ, Республики Адыгея и Марий-Эл, Тамбовская и Псковская области. В то же время рейтинг дополнился отсутствовавшими годом ранее Курганской областью (два ММКИ) и Республикой Крым (одно ММКИ).

Несмотря на общее снижение числа ММКИ в 2017 г., некоторые субъекты смогли повысить свои показатели. Так, мы уже упоминали об увеличении плотности распределения по числу ММКИ на 1 млн населения в Уральском и Сибирском федеральных округах. Абсолютное число международных проектов на регион в них также увеличилось – на 16,3% (107 ММКИ против 92 в 2016 г.) и 12,2% (166 ММКИ против 148) соответственно. Прирост на Урале произошел за счет повышения активности Свердловской (62 ММКИ против 50 годом ранее) и Челябинской (53 ММКИ против 48) областей. При этом число участвующих в исследованиях медицинских учреждений в Свердловской области выросло с 11 до 15, в Челябинской же, напротив, снизилось – с 14 до 10. Но настоящий бум ММКИ в 2017 г. наблюдался в Сибири. Так, улучшили свои показатели Кемеровская (65 новых исследований против 43 в 2016 г.), Томская (51 против 44) и Омская (50 против 42) области, а также Алтайский край (44 против 35). И лишь Новосибирск снизил число ММКИ с 79 до 71, что, впрочем, не помешало ему сохранить лидерство в регионе.

Из других субъектов, которые также продемонстрировали рост активности участия в международных проектах, нельзя не отметить Курскую область, где число новых ММКИ за год выросло в 2,5 раза (с 8 до 20). Заметный прирост отмечался также в Архангельской (39 ММКИ против 27 годом ранее) и Самарской (62 ММКИ против 50) областях. Напротив, можно отметить ощутимое сокращение числа ММКИ в таких субъектах как Москва (231 ММКИ против 266 в 2016 г.), Санкт-Петербург (236 ММКИ против 263), республика Татарстан (69 против 99), Саратовская (53 против 70), Ростовская (32 против 51) и Смоленская (35 против 48) области, Ставропольский край (34 против 49).

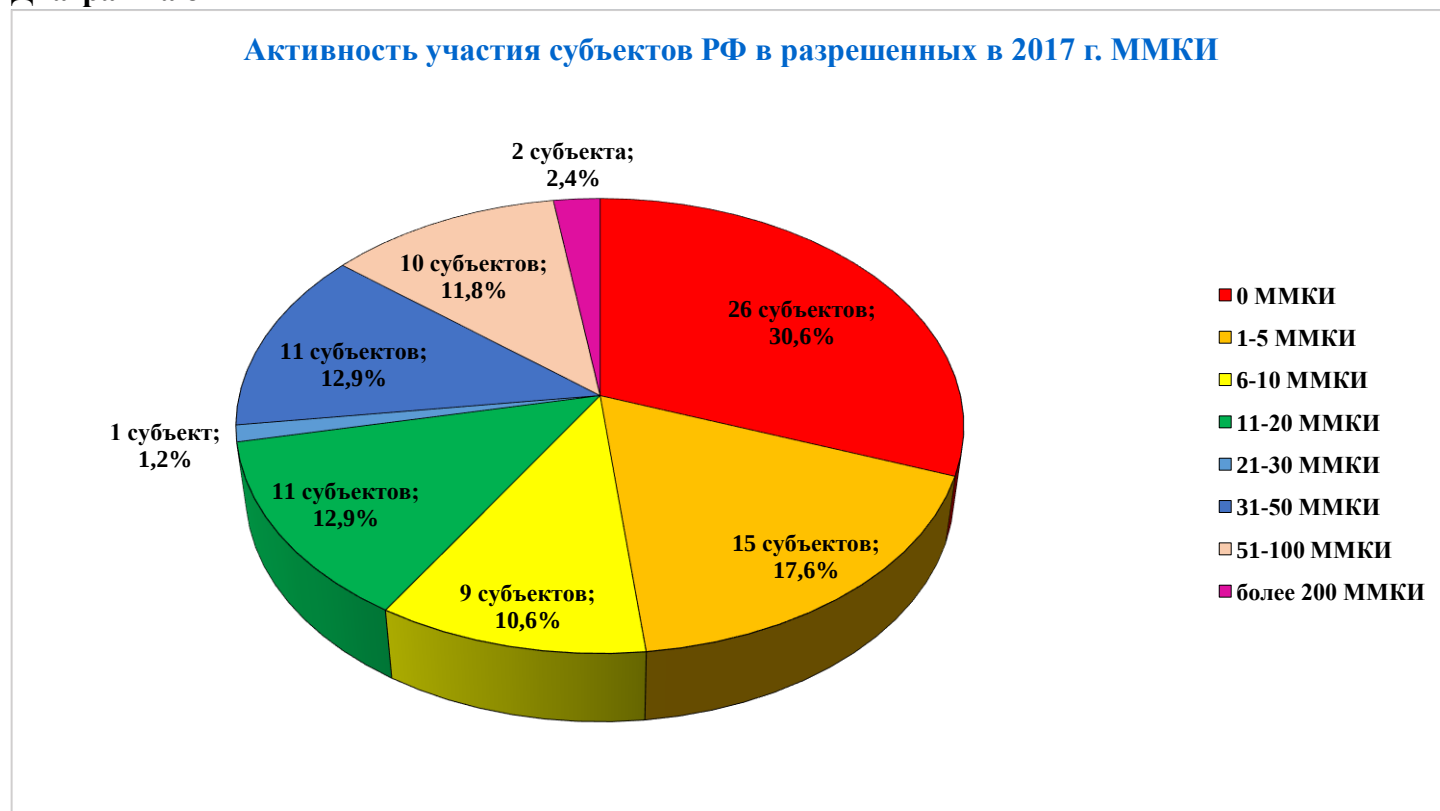
Таблица 8

Распределение разрешенных в 2017 г. ММКИ по территории России									
Регион	Число ММКИ на регион	Число ММКИ на 1 млн населения*	Число медицинских организаций, в которых одобрены центры для ММКИ, на регион	Сколько раз медицинские организации региона привлекались к участию в ММКИ (число открытых центров)	Регион	Число ММКИ на регион	Число ММКИ на 1 млн населения*	Число медицинских организаций, в которых одобрены центры для ММКИ, на регион	Сколько раз медицинские организации региона привлекались к участию в ММКИ (число открытых центров)
Центральный федеральный округ	284	7,2	153	815 (847)	Северо-кавказский федеральный округ	37	3,8	12	43
Москва	231	18,7	91	490 (513)	Ставропольский край	34	12,1	10	38
Ярославская область	75	59,0	16	89	Республика Северная Осетия - Алания	4	5,7	1	4
Рязанская область	39	34,6	6	44	Кабардино-Балкарская Республика	1	1,2	1	1
Смоленская область	35	36,7	7	36 (38)					
Калужская область	33	32,5	3	33 (40)	Сибирский федеральный округ	166	8,5	72	417 (426)
Воронежская область	24	10,3	6	25	Новосибирская область	71	25,5	26	112
Курская область	20	17,8	3	20	Кемеровская область	65	24,0	12	83
Московская область	18	2,4	5	19	Томская область	51	47,3	7	54 (56)
Ивановская область	15	14,7	3	15	Омская область	50	25,3	6	59 (64)
Тверская область	10	7,7	2	10	Алтайский край	44	18,6	9	47 (49)
Владимирская область	10	7,2	2	10	Красноярский край	37	12,9	5	39
Белгородская область	8	5,2	2	8	Иркутская область	20	8,3	6	20
Липецкая область	6	5,2	3	6	Забайкальский край	3	2,8	1	3
Тульская область	6	4,0	1	6					
Орловская область	2	2,6	2	2	Уральский федеральный округ	107	8,7	32	138 (140)
Брянская область	2	1,6	1	2	Свердловская область	62	14,3	15	68(70)
					Челябинская область	53	15,1	10	58
Южный федеральный округ	70	4,3	25	93 (96)	Тюменская область	10	6,8	6	10
Краснодарский край	33	5,9	13	39 (41)	Курганская область	2	2,3	1	2
Ростовская область	32	7,6	8	35 (36)					
Волгоградская область	18	7,1	3	18	Приволжский федеральный округ	193	6,5	87	435 (444)
Республика Крым	1	0,5	1	1	Нижегородская область	73	22,5	17	85
					Республика Татарстан	69	17,8	12	76 (82)
Северо-западный федеральный округ	242	17,4	136	721 (744)	Самарская область	62	19,4	15	67
Санкт-Петербург	236	44,7	115	642 (664)	Саратовская область	53	21,4	10	61 (63)
Архангельская область	39	34,8	5	41 (42)	Республика Башкортостан	38	9,3	5	38 (39)
Республика Карелия	11	17,5	1	11	Оренбургская область	20	10,1	3	20
Ленинградская область	10	5,6	7	13	Пермский край	18	6,8	9	24
Мурманская область	5	6,6	2	5	Удмуртская Республика	15	1,5	4	15
Новгородская область	4	6,5	2	4	Кировская область	13	10,1	4	13
Вологодская область	3	2,5	2	3	Пензенская область	13	9,7	3	14
Республика Коми	2	2,4	2	2	Республика Мордовия	10	12,4	2	10
					Ульяновская область	10	8,0	1	10
Дальневосточный федеральный округ	3	0,5	3	3	Чувашская Республика	2	1,6	2	2
Амурская область	1	1,2	1	1					
Хабаровский край	1	0,8	1	1					
Приморский край	1	0,5	1	1					

*Использованы данные Росстата по численности постоянного населения региона на 1 января 2017 г.

Насколько активно каждый из регионов России участвовал в запуске разрешенных в 2017 г. ММКИ (если ориентироваться по заявкам, а не по фактическому старту), можно оценить с помощью диаграммы 6. В секторе «более 200 новых ММКИ» ничего не изменилось, в нем по-прежнему две российские столицы. Сектор «51–100 ММКИ» вырос: в 2016 г. в нем было шесть субъектов, в 2017 г. – уже десять. К оставшимся в нем Ярославской, Новосибирской, Нижегородской, Саратовской областям и республике Татарстан присоединились Кемеровская, Томская, Свердловская, Челябинская и Самарская области. Годом ранее в категорию «51–100 новых ММКИ» входила еще и Ростовская область, теперь же она сместилась в сектор с меньшей активностью, «31–50 ММКИ», где с предыдущего периода остались Рязанская, Смоленская, Калужская и Омская области, Краснодарский, Ставропольский, Алтайский и Красноярский края, а также республика Башкортостан. Еще одно пополнение в секторе «31–50 ММКИ» – Архангельская область, ранее имевшая показатель «21–30 ММКИ». Категорию «21–30» покинули также, сместившись в сектор «11–20 новых ММКИ», Московская, Ленинградская и Оренбургская области, республика Карелия и Пермский край. В итоге категория «21–30 ММКИ» оказалась представлена лишь Воронежской областью, пришедшей туда из сектора «11–20 ММКИ». Неназванными остались регионы, которые в 2017 г. не смогли преодолеть порог в 20 новых проектов. Причем 26 субъектов не заявили к участию в ММКИ ни одного центра. В 2016 г. таких регионов было на три меньше.

Диаграмма 6

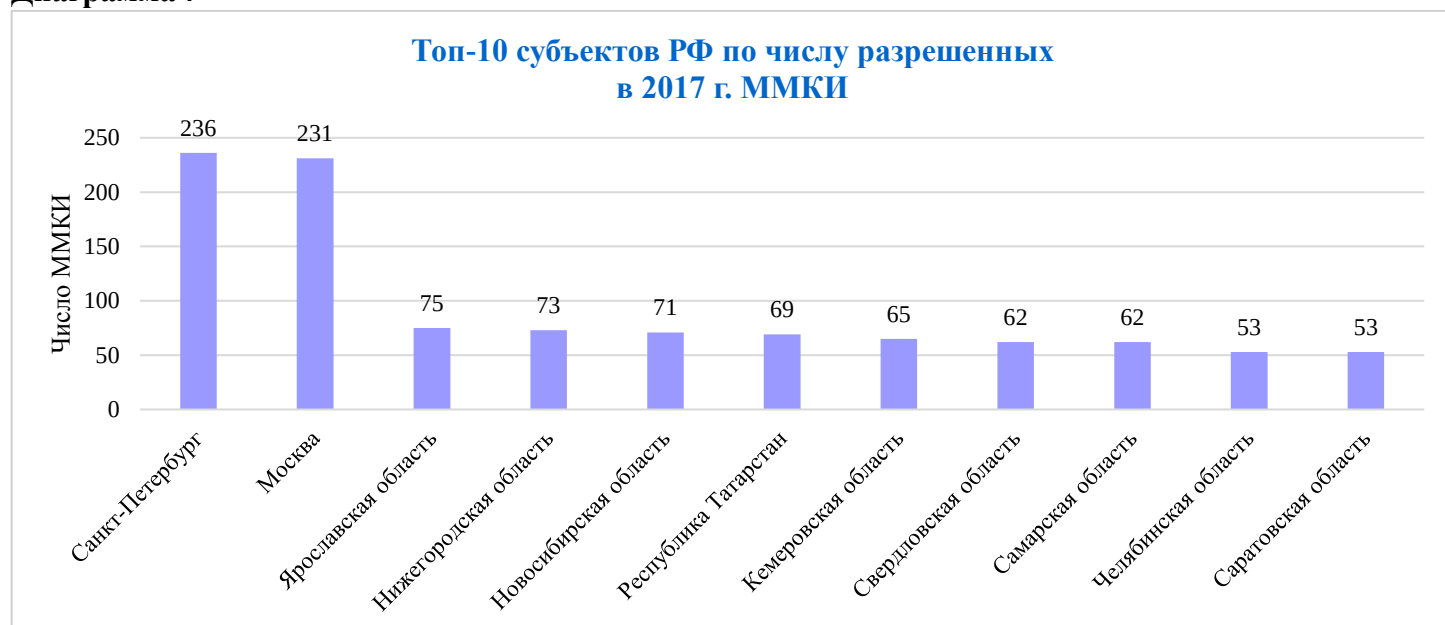


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Распределение субъектов Российской Федерации по активности участия в ММКИ разнится в зависимости от того, по какому признаку оно строится. Это хорошо видно из диаграмм 7 и 8. Так, Санкт-Петербург, лидер 2017 г. по числу новых ММКИ, занимает лишь третье место в пересчете на 1 млн населения. Ярославская область, напротив, третья по количеству полученных международных проектов и первая по плотности их распределения. Что касается Москвы, то, хотя она и занимает вторую строчку

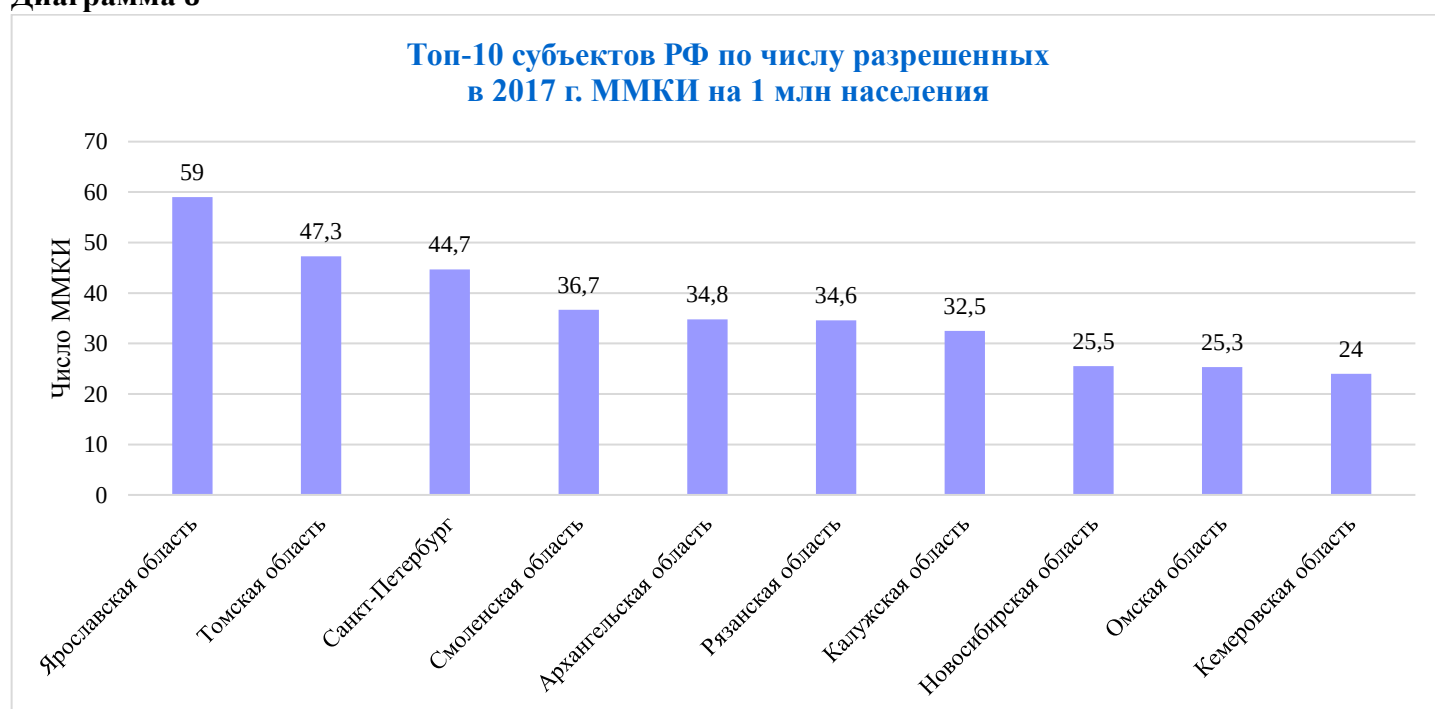
по числу новых ММКИ, в пересчете на 1 млн населения не входит и в десятку – у столицы лишь 14-е место рейтинга (на две ступени ниже, чем в 2016 г.).

Диаграмма 7



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 8



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Если сравнить Топ-10¹ субъектов Российской Федерации по числу разрешенных в 2017 и 2016 гг. ММКИ, можно отметить следующие изменения. Москва уступила пальму первенства Санкт-Петербургу, проиграв ему пять исследований. Республика Татарстан опустилась с третьей на шестую строчку рейтинга. Ярославская область поднялась с пятого на третье место, Нижегородская – с седьмого на четвертое, сдвинув Новосибирскую область на пятую позицию. Саратовская область сместилась с

¹ В 2017 г. равной десятки не получилось, два региона разделили 10–11-ю строчку рейтинга.

шестого на десятое-одиннадцатое место, которое разделила с Челябинской, не входившей, как и Кемеровская область (седьмая строчка рейтинга) в Топ-10 по итогам 2016 г. Парную стабильность продемонстрировали Свердловская и Самарская области, делившие годом ранее девятое-десятое места и дружно поднявшиеся на восьмое-девятое, одновременно увеличив число новых ММКИ с 50 до 62. Ростовская область, бывшая в 2016 г. восьмой, покинула Топ-10, оказавшись по итогам года лишь 23-й.

Первое место по числу ММКИ на 1 млн населения, несмотря на снижение показателя с 61,3 до 59, по-прежнему занимает Ярославская область. Томская область поднялась с четвертого на второе место (47,3 ММКИ на 1 млн населения против 40,9 годом ранее), потеснив на пьедестале Санкт-Петербург (44,7 против 50,3 в 2016 г.) и вытолкнув с него прошлогоднего бронзового призера Смоленскую область (36,7 против 50,1). Республика Карелия (пятое место в 2016 г.), Саратовская область (бывшая девятая) и Республика Татарстан (ранее десятая) выбыли из Топ-10, заняв по итогам 2017 г. лишь 18-е, 12-е и 17-е места соответственно. Зато вошли в первую десятку Архангельская (пятое место в 2017 г. и лишь 11-е годом ранее), Омская (девятое в 2017 г. и 14-е в 2016 г.) и Кемеровская (10-е против 17-го) области. Сохранили свое положение Рязанская (шестая), Калужская (седьмая) и Новосибирская (восьмая) области.

В таблице 9 представлена первая двадцатка наиболее активных по участию в ММКИ клиник. Кроме числа международных исследований, разрешенных в 2017 г. с участием медицинской организации, в таблице приводится число открытых в ней в течение года центров, а также место в рейтинге по итогам предыдущего года.

Из таблицы видно, что тройка лидеров, несмотря на потерю в числе исследований, осталась прежней. А вот на четвертом месте неожиданно оказалась Кемеровская больница им. С.В. Беляева, занимавшая в 2016 г. лишь 60–66-ю строчки рейтинга, но за год втрое увеличившая число новых ММКИ – с 11 до 33.

Стоит отметить и другие медицинские организации, которым удалось ощутимо повысить свою активность по сравнению с 2016 г. Так, на шестое место поднялся омский онкодиспансер, ранее занимавший 13-ю строку рейтинга, на седьмое – НМИЦ им. В.А. Алмазова (22–23-ю строчки в 2016 г.). На девятом месте оказался обнинский радиологический центр, годом ранее бывший лишь 17-ым. Кемеровский НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний перепрыгнул с 53-го сразу на 12-е место. Заметно улучшила свои позиции Санкт-Петербургская «Городская многопрофильная больница № 2», занимавшая 68–77-ю строки, но в 2017 г. почти удвоившая число новых ММКИ и поднимавшаяся на 19–21-е места. Однако наиболее значительный прорыв совершил, пожалуй, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, взлетевший со 167–201-го места сразу на 17-ю строчку рейтинга.

Наоборот, сдали свои позиции Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского (10-е место против пятого годом ранее), НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (14–15-е места против шестого в 2016 г.), Сибирский ГМУ (16-ое место против седьмого), Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова (опустился с 12-ой на 19–21-ю строки рейтинга). Выбыли из борьбы за место в первой десятке, опустившись на 22–25-ю позиции, Саратовская областная клиническая больница (бывшая в 2016 г. восьмой) и Ростовский медицинский университет (ранее 14-ое место). Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, занимавшая девятое место по итогам 2016 г., и Смоленский государственный медицинский университет, бывший 19-ым, в 2017 г. разделили 29–30-ю строчки рейтинга.

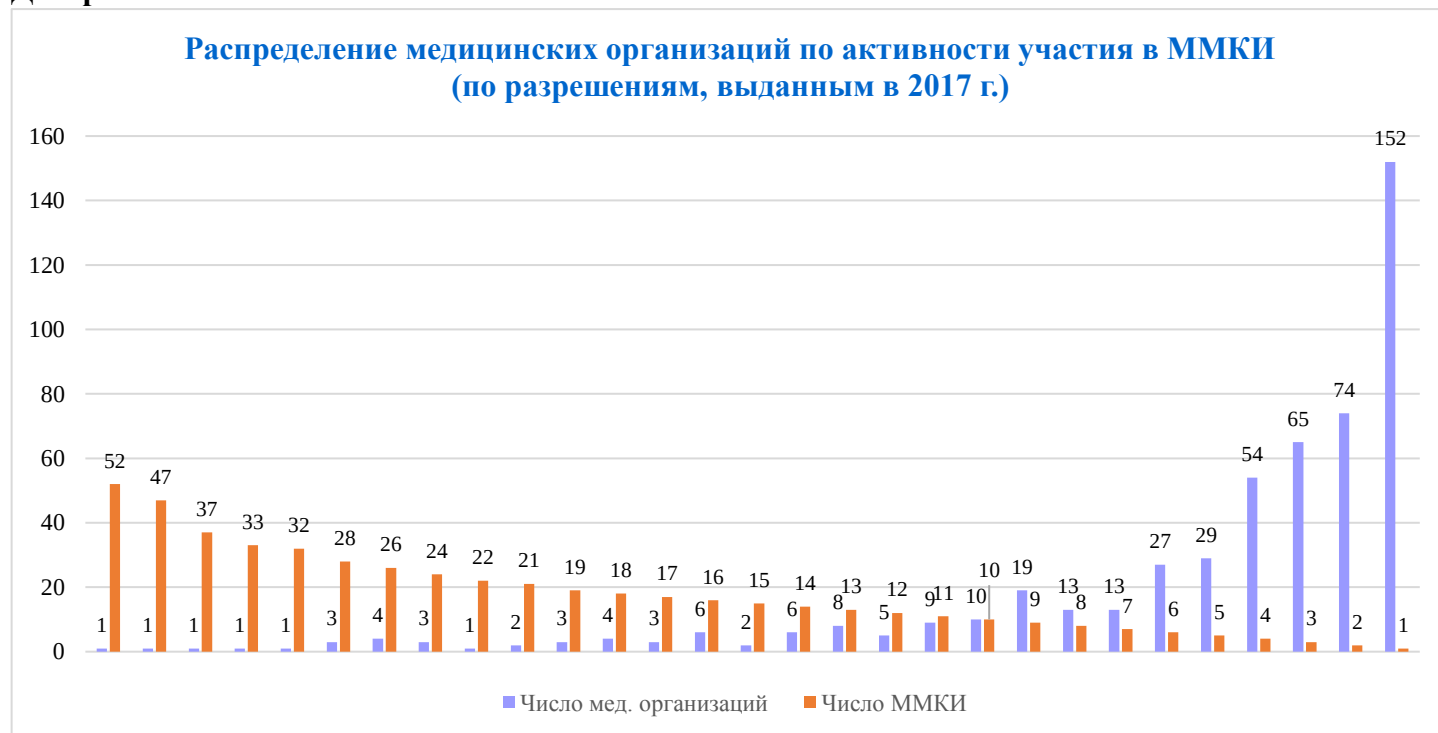
Таблица 9

Топ-21 медицинских организаций по активности участия в ММКИ, разрешенных в 2017 г.				
Место	Наименование медицинской организации	Число ММКИ, разрешенных в 2017 г. с участием мед. организации	Число центров, одобренных в 2017 г. для проведения ММКИ	Число ММКИ и рейтинг центра в 2016 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва	52	64	60 (1)
2	ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург	47	52	57 (2)
3	ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань	37	43	55 (3)
4	ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово	33	33	11 (60-66)
5	ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва	32	34	33 (4)
6	БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск	28	32	26 (13)
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург	28	29	20 (22-23)
8	ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», г. Нижний Новгород	28	28	28 (10)
9	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск	26	32	24 (17)
10	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов	26	28	32 (5)
11	СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург	26	27	27 (11)
12	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово	26	26	12 (53)
13	ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург	24	25	20 (22-23)
14-15	ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева», г. Ярославль	24	24	24 (18)
14-15	ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург	24	24	30 (6)
16	ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск	22	23	28 (7)
17	ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск	21	22	5 (167-201)
18	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул	21	21	13 (46-52)
19-21	ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань	19	19	27 (12)
19-21	ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург	19	19	20 (25-26)
19-21	СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», г. Санкт-Петербург	19	19	10 (68-77)

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Распределение разрешенных в 2017 г. ММКИ по медицинским организациям, в которых они должны проводиться, представлено на диаграмме 9. На пять клиник пришлось более 30 новых исследований, в то время как 152 организации были заявлены к участию всего в одном международном проекте, 74 – в двух и т.д. В целом же к проведению новых ММКИ в 2017 г. было привлечено 520 организаций, на 19 меньше, чем в 2016 г.

Диаграмма 9



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Третий год подряд при анализе регионального распределения международных исследований мы более подробно разбираем два ведущих региона, Москву и Санкт-Петербург. В частности, смотрим на активность участия медицинских организаций в проведении ММКИ в зависимости от их ведомственной принадлежности.

Из таблицы 8 мы помним, что по итогам года оба региона снизили свои показатели по сравнению с 2016 г. Посмотрим, за счет чего в первую очередь это произошло. В Москве (таблица 10) наибольшее число центров ММКИ приходится на медицинские организации, подведомственные Минздраву России – 227 новых центров по итогам 2017 г. Далее следуют клиники Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) – 117 центров, а также федеральные ведомственные учреждения – 110 центров. При этом в 2017 г. число клиник, привлеченных к проведению новых ММКИ, снизилось на две организации федеральной ведомственной принадлежности (24 против 26) и на шесть среди учреждений, подведомственных ДЗМ (28 против 34). А вот среди минздравовских, наоборот, на пять увеличилось (23 против 18 в 2016 г.). Число же открытых в этих организациях центров ММКИ для всех трех групп снизилось: на 9,2% (227 против 250 в 2016 г.) в организациях, подведомственных Минздраву России, на 17,9% (110 против 134) в организациях иной ведомственной принадлежности и на 24,5% (117 центров против 155 годом ранее) для клиник, подведомственных ДЗМ. Больше падение (39,5%) наблюдается только в организациях негосударственной системы здравоохранения. Но там изменения относительных показателей кажутся

более весомыми за счет малой выборки, т.е. в целом небольшого числа участвующих в проведении ММКИ клиник и открытых в них центров.

Таблица 10

Активность участия медицинских организаций г. Москвы в проведении ММКИ в зависимости от принадлежности							
Принадлежность медицинских организаций	Число мед. организаций, участвующих в новых ММКИ		Число центров, одобренных для проведения ММКИ			Коэффициент активности (отношение числа новых центров к числу мед. организаций)	
	2017	2016	2017	2016	изменение (+/-), %	2017	2016
Министерство здравоохранения РФ	23	18	227	250	-9,2	9,9	13,9
Департамент здравоохранения г. Москвы	28	34	117	155	-24,5	4,2	4,6
Федеральные органы (за исключением Минздрава России)	24	26	110	134	-17,9	4,6	5,2
Негосударственная система здравоохранения	12	15	26	43	-39,5	2,2	2,9
ОАО "РЖД"	2	2	20	26	-23,1	10,0	13
Министерство здравоохранения Московской области	2	3	13	16	-18,8	6,5	5,3
ВСЕГО	91	98	513	624	-17,8	5,6	6,4

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Полагаем, что основной причиной, вызвавшей столь ошутимое, сразу на четверть, сокращение числа центров ММКИ в клиниках ДЗМ стало создание последним дополнительных административных барьеров, начавшееся в 2016 г. и достигшее своего пика в середине 2017 г. (*подробнее см. последний раздел бюллетеня*). Усложнение правил игры и ухудшение условий проведения исследований в подведомственных департаменту клиниках не могло не вызвать оттока ММКИ. При этом надо заметить, что реальная картина, скорее всего, хуже: свои расчеты мы строим на статистике, взятой из реестра разрешенных исследований. Но указание центра в разрешении еще не означает, что он будет на самом деле открыт. Вполне вероятно, что какая-то часть центров так и осталась заявленной лишь на бумаге. Кроме того, необходимо учитывать инертность рынка. Полагаем, еще большее падение столичных показателей мы увидим на следующий год.

В Санкт-Петербурге (таблица 11) также уменьшилось число открытых за год центров. При этом привлекает внимание дальнейший рост количества участвующих в ММКИ организаций негосударственной системы здравоохранения. В 2017 г. таковых оказалось уже 38 против 34 годом ранее. Это вторая по численности группа после клиник городского Комитета по здравоохранению. Правда, коммерческие организации проигрывают государственным по количеству открывающихся центров. Тем не менее, активность вовлечения негосударственного сектора в ММКИ в северной столице поражает нас не первый год.

Из таблицы 11 мы также видим, что сокращение числа одобренных в 2017 г. центров ММКИ было значительным почти для всех видов медицинских организаций, за исключением, пожалуй, негосударственной системы здравоохранения, где оно составило лишь 3,3%. В клиниках, подведомственных Комитету по здравоохранению Санкт-Петербурга, число новых центров уменьшилось на 16,3%, Минздраву России – на 16,7%, другим федеральным ведомствам – на 21,8%.

Остается лишь добавить, что сокращение числа новых центров ММКИ в Москве и Санкт-Петербурге некоторым образом компенсировалось за счет других регионов. Так, в Челябинской области в 2017 г. было открыто на 9,4% больше центров, чем годом ранее (58 против 53), в Свердловской – на

11,1% (70 центров против 63), в Омской на 20,8% (64 центра против 53). Лидером же оказался Кузбасс: Кемеровская область увеличила число открытых в 2017 г. центров сразу на 53,7% – 83 новых центра ММКИ против 54 годом ранее. Таким образом, можно сказать, что в 2017 г. наблюдался четкий тренд перераспределения проводимых международных исследований в пользу сибирского и уральского регионов.

Таблица 11

Активность участия медицинских организаций г. Санкт-Петербург в проведении ММКИ в зависимости от принадлежности							
Принадлежность медицинских организаций	Число мед. организаций, участвующих в новых ММКИ		Число центров, одобренных для проведения ММКИ			Коэффициент активности (отношение числа новых центров к числу мед. организаций)	
	2017	2016	2017	2016	изменение (+/-), %	2017	2016
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга	51	55	277	331	-16,3	5,4	6,0
Министерство здравоохранения РФ	13	12	169	203	-16,7	13,0	16,9
Негосударственная система здравоохранения	38	34	116	120	-3,3	3,1	3,5
Федеральные органы (за исключением Минздрава России)	9	11	61	78	-21,8	6,8	7,1
Комитет по здравоохранению Ленинградской области	3	3	32	38	-15,8	10,7	12,7
ОАО "РЖД"	1	1	9	13	-30,8	9,0	13,0
ВСЕГО	115	116	664	783	-15,2	5,8	6,8

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

АКТИВНОСТЬ УЧАСТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

В таблице 12 представлен рейтинг медицинских организаций по активности участия в исследованиях биоэквивалентности. Следует отметить, что половина из них относится к организациям негосударственной системы здравоохранения.

Таблица 12

Топ-15 медицинских организаций по активности участия в исследованиях биоэквивалентности, разрешенных в 2017 г.					
Место в рейтинге	Наименование медицинской организации	Общее число КИ б/э	Число КИ б/э отеч. спонсоров	Число КИ б/э иностр. спонсоров	Число КИ б/э и рейтинг центра в 2016 г.
1	ООО "Медицинский Центр Пробиотек", г. Серпухов	29	27	2	26 (3-4)
2	ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2», г. Ярославль	26	18	8	33 (2)
3-4	НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги», г. Ярославль	17	10	7	14 (7-8)
3-4	ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург	17	11	6	34 (1)
5-6	ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница №68 Департамента здравоохранения города Москвы", г. Москва	13	3	10	9 (11)
5-6	ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	13	1	12	7 (14-15)
7	ООО «БиоЭк», г. Санкт-Петербург	12	11	1	19 (5)
8-10	ООО «МедФорт», г. Санкт-Петербург	8	8		n/a
8-10	ФГБУЗ Больница Российской академии наук, г. Троицк	8	7	1	6 (16-19)
8-10	ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет"	8	7	1	3 (26-33)
11-12	ООО «Клиника семейного врача +», г. Нижний Новгород	7	7		16 (6)
11-12	ООО Клиника "Бессалар", г. Москва	7		7	13 (9)
13-14	НЧУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», г. Москва	6	3	3	1 (35-50)
13-14	ОБУЗ «Кардиологический диспансер», г. Иваново	6	5	1	6 (16-19)
15-16	ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль	5	5		10 (10)
15-16	ГУЗ Ярославской области Клиническая больница № 8, г. Ярославль	5	5		5 (20-23)

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИД, ГЕПАТИТА С И ТУБЕРКУЛЕЗА

В информационно-аналитическом бюллетене АОКИ № 4 публиковался анализ ситуации с клиническими исследованиями препаратов против ВИЧ/СПИД, а также гепатита С и туберкулеза (часто выступающих сочетанными у ВИЧ-положительных пациентов) за 2004 г. – 1 квартал 2012 г. В этом выпуске мы публикуем продолжение обзора по тем же заболеваниям. Объектом анализа стали исследования, получившие разрешения на проведение в России с 2012 по 2017 гг. включительно. Выборка формировалась на основе данных реестра разрешений Минздрава и – в случаях, если в протоколе исследования не упоминалась нозология – с учетом показаний к применению исследуемого препарата (и/или препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности) по данным реестра зарегистрированных лекарственных средств и других открытых источников.

ВИЧ/СПИД

В 2012–2017 гг. в России были выданы разрешения на проведение 178 исследований препаратов для лечения и профилактики ВИЧ/СПИД (диаграмма 10). Это примерно в семь раз больше, чем за предыдущие шесть лет, с 2006 по 2011 гг., когда было одобрено 25 исследований. Причем если в 2004–2011 гг. отмечалось преобладание ММКИ (80,5%), то в период 2012–2017 гг. 79,8% всех разрешений на исследования препаратов для лечения ВИЧ/СПИД пришлось на исследования биоэквивалентности. Отечественные спонсоры инициировали 61,2% (109 в абсолютных цифрах) исследований биоэквивалентности, зарубежные – еще 18,5% (33) исследований.

Одно исследование отмечено нами как локальное с иностранным спонсором: ViiV Healthcare получила разрешение на проведение с ноября 2016 г. по июль 2018 г. исследования, целью которого заявлено долгосрочное изучение безопасности долутегавира у тех, кто ранее принимал участие в ММКИ той же компании по изучению того же препарата.

Число локальных исследований, инициированных российскими компаниями, выросло: за шесть лет, с 2006 по 2011 гг., их было два, в последние шесть лет, 2012–2017 гг., уже девять, причем в восьми изучались отечественные разработки. На рост числа локальных исследований могло повлиять принятие в 2011 г. федеральной целевой программы по развитию фармацевтической промышленности до 2020 г.

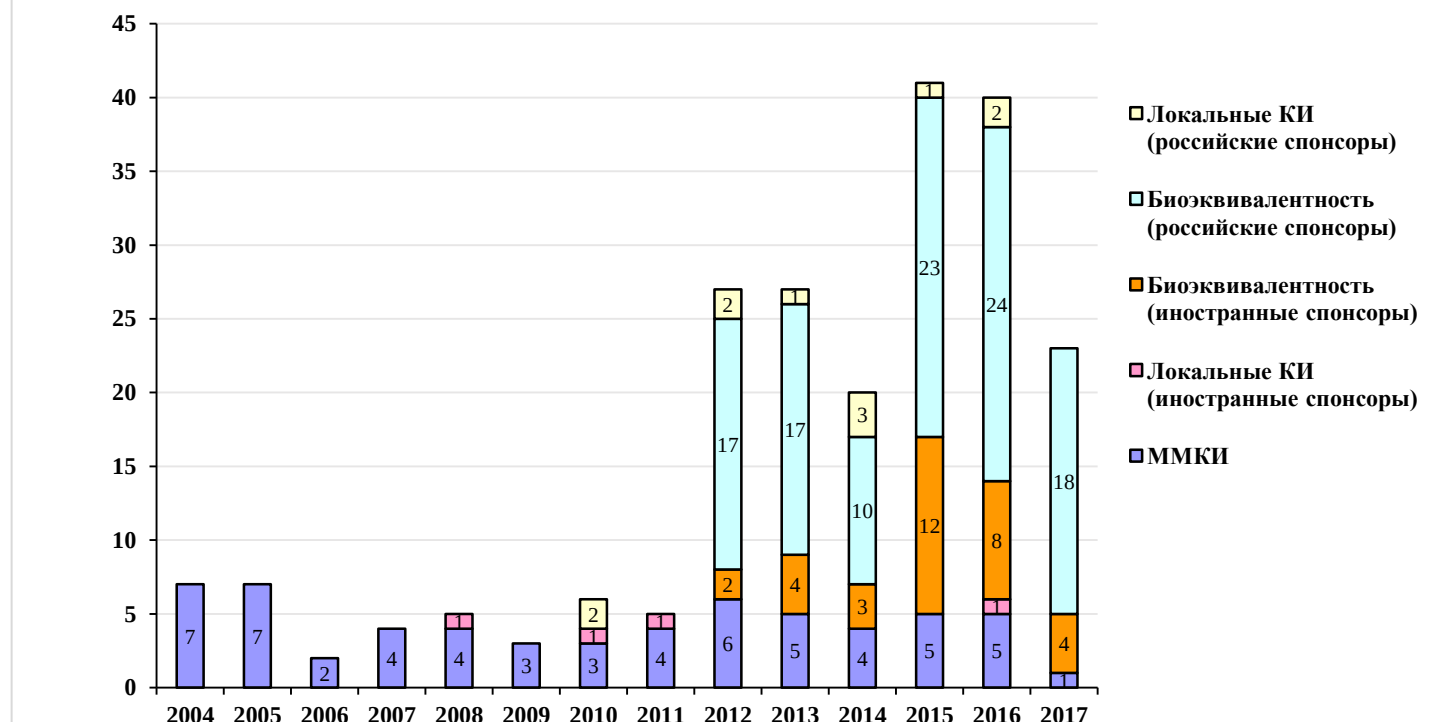
ММКИ из основной стали третьей по численности группой и составили 14,6% от общего числа, 26 исследований из 178 (одно из них – предоставление расширенного доступа к препарату для пациентов, завершивших исследование). При этом в абсолютных цифрах число ММКИ сократилось только в 2017 г. (одно исследование против средних 4,5 в 2004–2016 гг.). То есть изменение соотношения ММКИ / исследования биоэквивалентности связано с ростом числа последних, что, во-первых, вписывается в общий тренд независимо от нозологии (см. «Объем и динамика рынка клинических исследований» в этом бюллетене) и, во-вторых, отражает глобальную ситуацию с истечением патентной защиты препаратов, появившихся в период 1995–2004 гг. Интенсивность разработки препаратов можно ориентировочно отследить по одобрениям FDA. Так, до 1996 г. FDA одобрило четыре препарата, в 1995–2004 гг. – 21 препарат, после 2004 г. – еще 22². Все эти препараты, как правило, получали патентную защиту за несколько лет до одобрения. Таким образом, на последние шесть-восемь лет пришлась первая волна истечения сроков патентной защиты.

Из 26 ММКИ 21 – исследования III фазы. Число российских участников исследований препаратов для лечения и профилактики ВИЧ/СПИД в 2012–2017 гг., согласно данным реестра, лежало в диапазоне от 5 до 240 человек, а в 80% исследований – от 24 до 80 человек.

² По состоянию на март 2018 г.

Диаграмма 10

Клинические исследования препаратов для лечения и профилактики ВИЧ/СПИД, проводившиеся в РФ в 2004-2017 гг.



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Сравнение российской ситуации с общемировой вызывает некоторые затруднения, поскольку мы не располагаем сопоставимыми данными международной статистики. Поиск по отдельным нозологиям в реестре clinicaltrials.gov объединяет в категорию интервенционных исследований изучение не только лекарственных препаратов, но и медицинских приборов, тестов, психотерапевтических и образовательных воздействий и т.п. Подобных исследований для ВИЧ/СПИД в реестре clinicaltrials.gov в 2012–2017 гг. заявлено 1624. Чтобы приблизительно оценить число исследований именно лекарственных препаратов, из названной генеральной совокупности была сделана случайная выборка в 312 исследований. По выборке проведена проверка, является ли исследование изучением терапевтического препарата, вакцины или клеточной терапии ВИЧ/СПИД. Таких оказалось 37%, что в пересчете для генеральной совокупности с вероятностью 99,7% позволяет говорить о 600 ± 120 исследований лекарственных препаратов по этой нозологии. Это примерно в три – четыре раза больше, чем в Российской Федерации. Оценка грубая, но, к сожалению, нам пока не удалось найти более точные способы сопоставления.

Другой параметр, который поддается сравнению – объекты изучения в российских и международных исследованиях. Сопоставление исследуемых препаратов позволяет оценить, насколько доступны российским пациентам последние разработки в лечении ВИЧ/СПИД. По данным HIV-MIDReport-2017³ только в середине 2017 г. в клинических исследованиях либо на рассмотрении FDA находились 52 продукта, из них 32 – противовирусные препараты, в том числе комбинированные, 16 вакцин и четыре клеточные терапии. Среди инновационных решений – препарат, не позволяющий вирусу заражать новые клетки, блокируя его проникновение через клеточные мембраны⁴. В России на протяжении всех рассматриваемых шести лет изучалось 48 активных веществ и/или их комбинаций, а

³ <http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/HIV-MIDReport-2017.pdf>

⁴ Препарат Trogarzo, одобрен FDA в марте 2018, не тестировался в России.

также две отечественные вакцины⁵. В таблице 13 приведены действующие вещества, чаще других встречавшиеся в протоколах ММКИ, в таблице 14 – лидеры исследований биоэквивалентности.

Таблица 13

Действующие вещества, чаще других изучавшиеся в ММКИ в РФ в 2012–2017 гг.	
МНН	Число ММКИ
долутегравир	4
ралтегравир	4
абакавир + долутегравир + ламивудин	2
долутегравир + ламивудин / тенофовир дизопроксила фумарат + долутегравир + эмтрицитабин	2
долутегравир + рилпивириин	2
каботегравир + рилпивириин	2

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 14

Действующие вещества, чаще других изучавшиеся в исследованиях биоэквивалентности в РФ в 2012–2017 гг.				
МНН	Число КИ	Препарат сравнения	БОС ⁶	БЗС ⁷
зидовудин + ламивудин	19	Комбивир (Glaxo)	13	6
дарунавир	13	Презиста (Johnson & Johnson)	11	2
абакавир + ламивудин	10	Кивекса (Glaxo, ViiV Healthcare)	6	4
атазанавир	10	Реатаз (Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca)	9	1
тенофовир дизопроксила фумарат	9	7 Виреад (Gilead), 2 Тенофовир (Hetero drugs)	6	3
ламивудин	9	Эпивир (Glaxo, ViiV Healthcare)	5	4
тенофовир дизопроксила фумарат + эмтрицитабин	8	Трувада (Gilead)	6	2
эфавиренз	8	Стокрин (Merck Sharp & Dohme)	6	2
абакавир	7	Зиаген (Glaxo, ViiV Healthcare)	6	1
лопинавир + ритонавир	7	Калетра (Abbot, AbbVie)	7	
ритонавир	7	Норвир (Abbot, AbbVie)	6	1
невирапин	6	Вирамун (Boehringer Ingelheim Pharma)	5	1

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

За 2012–2017 гг. FDA одобрила 11 препаратов для лечения ВИЧ⁸, среди них три новых действующих вещества⁹ и восемь комбинированных препаратов, включающих в том числе новое пролекарство ранее использовавшегося действующего вещества¹⁰. Из 11 одобренных американским регулятором препаратов пять не изучались в Российской Федерации¹¹. А два активных вещества, получившие в 2014 г. одобрение FDA в качестве монопрепаратов¹², исследовались в Российской Федерации только в составе комбинации¹³, одобренной FDA в 2012 г. Помимо них в России изучались еще четыре одобренных FDA препарата: Стрибилд, Тивикай, Триумек и Джулука. В реестре лекарственных средств из них представлен только Тивикай (с 2014 г.), локализацию производства которого ViiV Healthcare начала в России в 2017 г.

⁵ КомбиВИЧвак и ДНК-4.

⁶ Биоэквивалентность (отечественные спонсоры).

⁷ Биоэквивалентность (зарубежные спонсоры).

⁸ Stribild, Tivica, Tybost, Vitekta, Triumeq, Evotaz, Genvoya, Prezco, Descovy, Odefsey и Juluca, см. инфографику <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/infographics/25/fda-approval-of-hiv-medicines>

⁹ Dolutegravir (торговое наименование Tivica), cobicistat (Tybost) и elvitegravir (Vitekta).

¹⁰ Tenofovir alafenamide fumarate как альтернатива tenofovir disoproxil fumarate.

¹¹ Evotaz, Genvoya, Prezco, Descovy, Odefsey.

¹² Cobicistat и elvitegravir под торговыми марками Tybost и Vitekta.

¹³ Stribild (комбинированный препарат, в составе кобицистат + тенофовира дизопроксилфумарат + элвитегравир + эмтрицитабин), одобрен 2012, тестировался в РФ в 2013–2017 гг.

В нашем анализе 2012 г. отмечалось, что на доступе пациентов к современным препаратам для лечения ВИЧ негативно сказывается отсутствие на российском рынке одного из ключевых разработчиков препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, компании Gilead Science. В том же году компания пришла в Россию, но резкого изменения количества ММКИ это не вызвало. Gilead Science организовала в 2012–2017 гг. три ММКИ и заняла третье место в списке международных разработчиков препаратов против ВИЧ, причем разделила его с Bristol-Myers Squibb. Второе место у Merck & Co. (четыре ММКИ). Лидирует же с большим отрывом ViiV Healthcare: 13 ММКИ препаратов для лечения ВИЧ/СПИД за последние шесть лет. Но влияние Gilead проявляется косвенно: в 2012–2017 гг. принадлежащие компании и зарегистрированные в России препараты Виреад, Трувада, Атрипла и Эвиплера фигурировали как препараты сравнения в 23 исследованиях биоэквивалентности.

Гепатит С

В 2012–2017 гг. в России были выданы разрешения на проведение 66 клинических исследований препаратов для лечения гепатита С (диаграмма 11). Для сравнения этой цифры с мировыми показателями была сделана приблизительная оценка по clinicaltrials.gov. Поиск по ключевым словам «Hepatitis C, HCV», за вычетом наблюдательных, дал генеральную совокупность в 662 исследования. Из нее была сделана выборка в 243 исследования, проверка по которым показала, что около 80% являются исследованиями лекарственных препаратов. В пересчете для генеральной совокупности с вероятностью 99,7% это дает 530 ± 40 протоколов. То есть на clinicaltrials.gov в 2012–2017 гг. подобных исследований значится примерно в восемь раз больше, чем в Российской Федерации.

Диаграмма 11



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В структуре клинических исследований препаратов для лечения гепатита С в рассматриваемый период лидируют ММКИ – 56% от общего числа, 37 исследований. Вторыми по численности стали локальные исследования, организованные российскими спонсорами (38%, 25 исследований). Зарубежные спонсоры инициировали в России два локальных исследования (3%), столько же пришлось на заявленные

отечественными спонсорами¹⁴ исследования биоэквивалентности. Исследований биоэквивалентности иностранных препаратов для лечения гепатита С по данным реестра Минздрава в 2012–2017 гг. не было.

По сравнению с предыдущим шестилетним периодом число исследований препаратов для лечения гепатита С увеличилось примерно вдвое: среднее количество в 2006–2011 гг. составило пять исследований, а в 2012–2017 гг. – одиннадцать. Рост произошел за счет наибольшей по численности категории, ММКИ (среднее количество выросло с 4 до 6 исследований в год), и почти незаметной в предыдущий шестилетний период категории локальных исследований российских спонсоров (среднее значение увеличилось с <1 до >4).

Увеличение числа исследований по этим категориям совпадает со всплеском международной активности в разработке препаратов против гепатита С и появлением новых поколений лекарств, быстро сменяющих друг друга. Повышение интереса хорошо прослеживается по росту числа ММКИ с 2006 г. по 2013 г. Подъем прервался в 2010 г., когда принимался закон «Об обращении лекарственных средств» и получение разрешений на проведение исследований было затруднено. Но уже в 2011 г. график восстановился и вновь пошел вверх. Пик числа клинических исследований (2013 г.) совпадает с моментом ключевого прорыва, с появлением противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) второго поколения, эффективных в 90–100% случаев.

При этом смена поколений лекарственных препаратов происходила так быстро, что российские спонсоры в 2013 г. еще продолжали разработки интерферонов, которые проигрывали в эффективности ПППД второго поколения. Сегодня интерфероны уже не входят в рекомендованные ВОЗ основные схемы лечения, но, будучи значительно дешевле ПППД, они по-прежнему фигурируют в российских «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С». Так, компания Биокэд в 2013 г. вывела на рынок собственный интерферон пролонгированного действия под торговым наименованием «Альгерон», позже включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Примером исследования ПППД российским спонсором может служить Р-Фарм. В 2012 г. компания заключила соглашение на продвижение в России и СНГ препарата компании Merck & Co., с 2013 г. исследовала, а в 2016 г. зарегистрировала его в России под торговой маркой «Нарлапревир».

Но основная часть ПППД изучалась в России в рамках ММКИ. В период с 2012 по 2017 гг. FDA одобрило 10 препаратов¹⁵, восемь из которых изучались с участием российских центров¹⁶. Кроме того, Россия участвовала в изучении вскоре одобренного в Канаде, Китае и Японии асунапревира компании Bristol-Myers Squibb (зарегистрирован в России в 2015 г. под торговой маркой «Сунвепра»).

Bristol-Myers Squibb оказалась лидером по числу проведенных в 2012–2017 гг. ММКИ препаратов для лечения гепатита С: 16 исследований. На втором месте Abbvie с девятью ММКИ, на третьем – Merck с шестью, далее следует Gilead с четырьмя и Janssen с двумя исследованиями.

¹⁴ В обоих случаях препаратом сравнения был Совальди (софосбувир) компании Gilead, первый противовирусный препарат прямого действия второго поколения, одобренный FDA.

¹⁵ Sovaldi (МНН sofosbuvir), Olysio (simeprevir), Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir), Harvoni (ledipasvir, sofosbuvir), Technivie (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir), Daklinza (daclatasvir), Zepatier (elbasvir, grazoprevir), Epclusa (sofosbuvir, velpatasvir), Mavyret (glecaprevir, pibrentasvir), Vosevi (sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir)

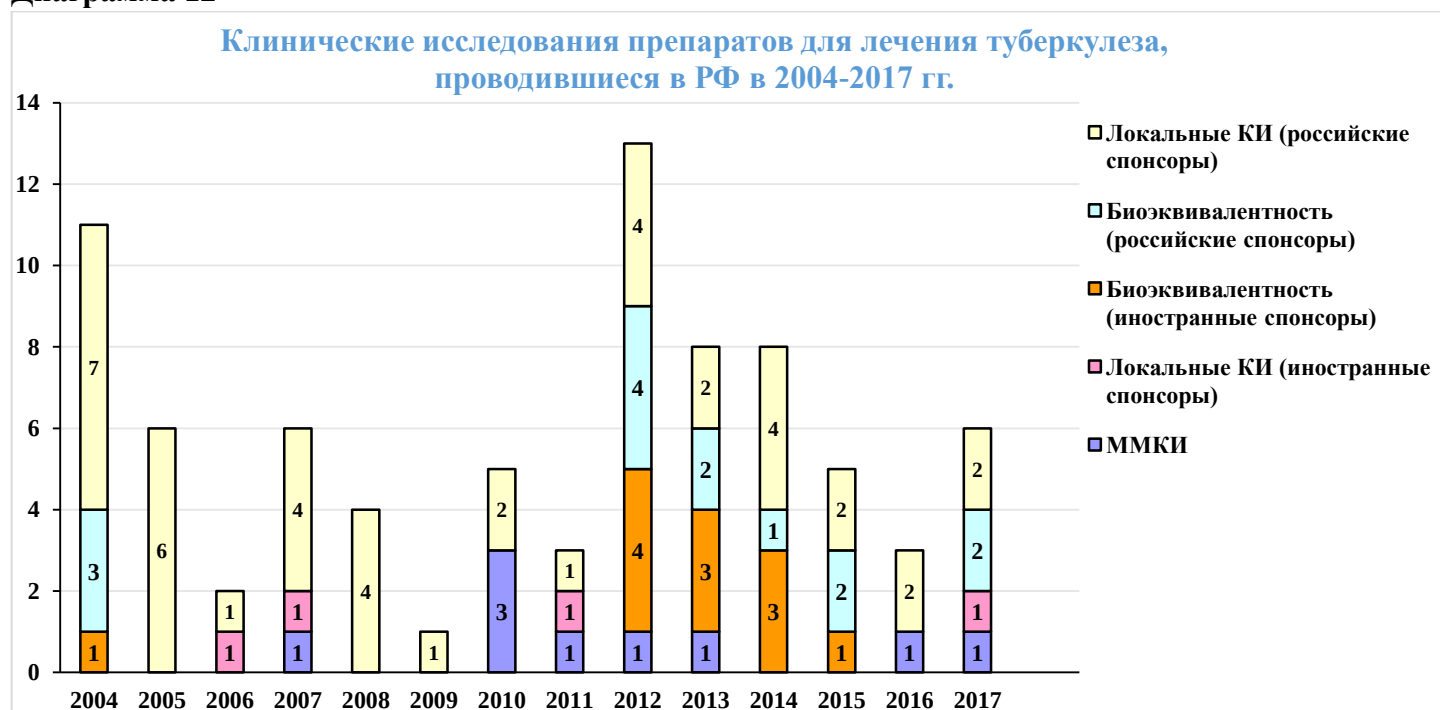
¹⁶ Sovaldi, Harvoni и Epclusa компании Gilead; Viekira Pak, Technivie и Mavyret компании Abbvie; Daklinza от Bristol-Myers Squibb и Zepatier от Merck & Co.

Туберкулез

Туберкулез сегодня мало распространен в странах Северной Америки и Западной Европы. Однако болезнь остается проблемой в некоторых регионах, в том числе в России. Особую озабоченность вызывает мультирезистентность, потенциально угрожающая в том числе населению благополучных стран. Эта ситуация отражается в структуре и динамике клинических исследований противотуберкулезных препаратов в России: на диаграмме 12 можно наблюдать небольшую (в сравнении с двумя другими рассматриваемыми нозологиями) долю ММКИ и заметную долю исследований, проводимых локальными спонсорами.

В Российской Федерации в 2012–2017 гг. выданы разрешения на проведение 43 исследований противотуберкулезных препаратов, не считая антибиотиков широкого спектра действия, входящих в том числе в схемы лечения туберкулеза. Сравнить это число с международными показателями позволяет приблизительная оценка по clinicaltrials.gov. Поиск по ключевому слову «Tuberculosis» за вычетом наблюдательных исследований дает генеральную совокупность 286. Из нее сделана случайная выборка в 164 исследования. Проверка показала, что 46% из них являются исследованиями лекарственных препаратов без учета антибиотиков широкого спектра действия. В пересчете для генеральной совокупности с вероятностью 99,7% это дает 132 ± 22 исследования. То есть на clinicaltrials.gov в 2012–2017 гг. заявлено примерно в три – четыре раза большее число исследований противотуберкулезных препаратов, чем в России.

Диаграмма 12



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Половина всех разрешенных к проведению в России в 2012–2017 гг. исследований (22 из 43) – исследования биоеквивалентности¹⁷, из них 11 инициированы иностранными спонсорами, еще 11 – российскими. 16 проектов (37%) были представлены локальными исследованиями отечественных спонсоров. Еще одно локальное исследование было инициировано иностранным спонсором¹⁸. На ММКИ пришлось всего около одной десятой доли от общего числа разрешений (четыре исследования). Общее число исследований при этом выросло вдвое по сравнению с предыдущим шестилетним периодом: со

¹⁷ Самые популярные препараты сравнения: Теризидон и ПАСК от различных производителей.

¹⁸ НИИ Комитета науки Министерства образования Казахстана изучал противотуберкулезную вакцину.

средних 3,5 исследований в год (2006–2011 гг.) до 7 (2012–2017 гг.) Рост произошел за счет исследований биоэквивалентности, что вписывается в общий тренд, не зависящий от нозологии.

С качественной стороны в глобальных исследованиях противотуберкулезных препаратов можно говорить о прогрессе, хотя число новых молекул, используемых в этой терапевтической области, далеко не столь велико, как в случае ВИЧ и гепатита С. За последние шесть лет в мире было одобрено только два новых противотуберкулезных препарата, но это первые одобрения с конца 50-х гг. В 2012–2017 гг. в США был одобрен бедаквилин компании Janssen, а в Европейском союзе и ряде других стран – деламанид компании Otsuka. Бедаквилин в качестве монопрепарата изучался с участием российских центров до 2012 г., а в 2017 г. в комбинации с линезолидом и претоманидом. Деламанид в России не изучался. При этом российские спонсоры продвигают и собственные разработки: например, компания Инфектекс весной 2017 г. объявила об успешном прохождении клинического исследования IIb-III фазы препарата SQ109 с механизмом действия, аналогичным известному противотуберкулезному средству этамбутолу.

Кроме собственно противотуберкулезных препаратов, в России проводились клинические исследования антибиотиков широкого спектра действия, использующихся в схемах лечения туберкулеза (левофлоксацин, циклосерин, спарфлоксацин). Число разрешений, выданных на проведение исследований этих препаратов в 2012–2017 гг. представлено на диаграмме 13.

Диаграмма 13



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2017

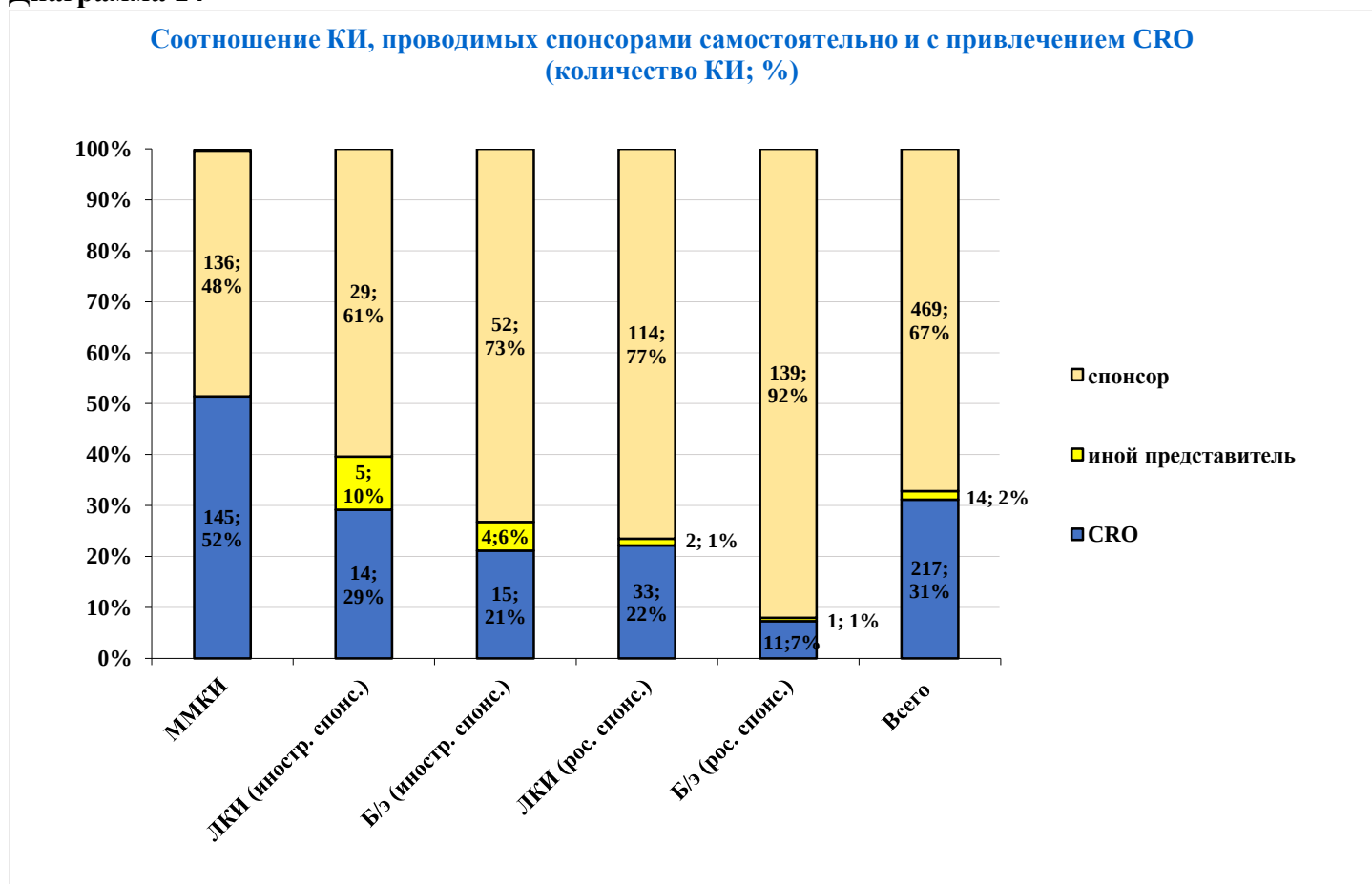
Спонсоры и CRO, общая структура распределения

В данном разделе бюллетеня обратим внимание на основных участников рынка клинических исследований в 2017 г. Распределение исследований по проводящим их компаниям представлено на диаграмме 14.

По уже сложившейся практике участников рынка мы условно разделили на три группы: спонсоры, контрактные исследовательские организации (CRO) и «иные представители». Под последними мы понимаем компании, не специализирующиеся исключительно на проведении клинических исследований, т.е. не являющиеся CRO в классическом понимании. Чаще всего речь идет об организациях, берущихся за вывод препарата на рынок, включая его регистрацию и дистрибьюцию (*подробнее об используемых критериях для данной классификации см. Информационно-аналитические бюллетени № 12 и 14*).

Кроме того, вновь хотим сделать оговорку, что реестр выданных разрешений на проведение исследований Минздрава России не всегда полно отражает информацию по привлечению спонсорами контрактных исследовательских организаций. Если CRO не задействована в получении разрешения на исследование, ее участие может быть не учтено в реестре. Поэтому, анализируя данные, необходимо помнить, что доля исследований, проводимых с участием CRO, скорее всего, больше.

Диаграмма 14



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Сравнивая полученную картину с 2016 г., можно отметить, что в секторе ММКИ распределение исследований, проводимых спонсорами самостоятельно и с привлечением CRO, осталось практически неизменным: 48% и 52% соответственно против 47% и 52%¹⁹ в 2016 г. Почти не поменялось оно и в секторе исследований биоэквивалентности российских спонсоров: 92% исследований проводились самими фармацевтическими компаниями, в 2016 г. их доля составляла 91%.

А вот для других видов исследований соотношение изменилось. Так, в локальных исследованиях иностранных спонсоров доля проектов, осуществляемых спонсорами самостоятельно, увеличилась с 52% до 61%. Одновременно увеличилась и доля этих исследований, проводимых контрактными исследовательскими организациями, – с 23% до 29%. Соответственно, уменьшился процент исследований с участием «иных представителей» – с 24% до 10%. Аналогичная ситуация наблюдалась и в секторе исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров. Так, доля исследований, проводимых самими компаниями, увеличилась сразу на 16 процентных пунктов – с 57% до 73%. Доля проектов с участием CRO тоже выросла – с 12% до 21%. А вот участие «иных представителей» резко упало – с 31% до 6%. С чем это связано, мы точно не знаем. Чтобы ответить на этот вопрос, надо анализировать в том числе изменения в составе участников и структуре исследований. Тут стоит отметить, что доля «иных представителей» в предыдущие годы только росла, достигнув в 2016 г. своего исторического максимума (тогда же, когда зафиксировано максимальное значение и по числу локальных исследований иностранных спонсоров). А в 2017 г. она резко падает. Возможно, это логичные последствия общего численного сокращения таких исследований иностранных спонсоров. Ведь если верна наша версия, что одним из основных факторов упомянутого сокращения является требование проверки производства российским инспекторатом, ставшее «бутылочным горлышком» при регистрации иностранных препаратов, значит, должно было уменьшиться и количество обращений в те компании, которые мы относим к «иным представителям», т.е. оказывающим пакетные услуги по выводу препаратов на рынок.

Что касается локальных исследований российских спонсоров, то тут изменения носили несколько иной характер: доля исследований, передаваемых в CRO, выросла за год с 13% до 22% (до этого максимальное значение в 18% наблюдалось в 2014 г.).

Интересно, что подобные флуктуации внутри отдельных видов исследований не очень сильно повлияли на общее, суммарное распределение. Доля исследований, проводимых спонсорами самостоятельно, по сути, осталась прежней и составила 67% против 66% в 2016 г. Правда, несколько изменилось распределение среди компаний, привлекаемых к проведению исследований: доля классических CRO выросла с 25% до 31%, тогда как доля «иных представителей» за счет их потери в локальных исследованиях иностранных спонсоров сократилась с 8% до 2%.

¹⁹ Еще чуть менее 1% пришлось в 2016 г. на исследование с участием «иного представителя».

Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры

В таблице 15 представлен Топ-15 спонсоров ММКИ. Для сравнения в последнем столбце также приводятся число ММКИ и место компании в рейтинге 2016 г.

Таблица 15

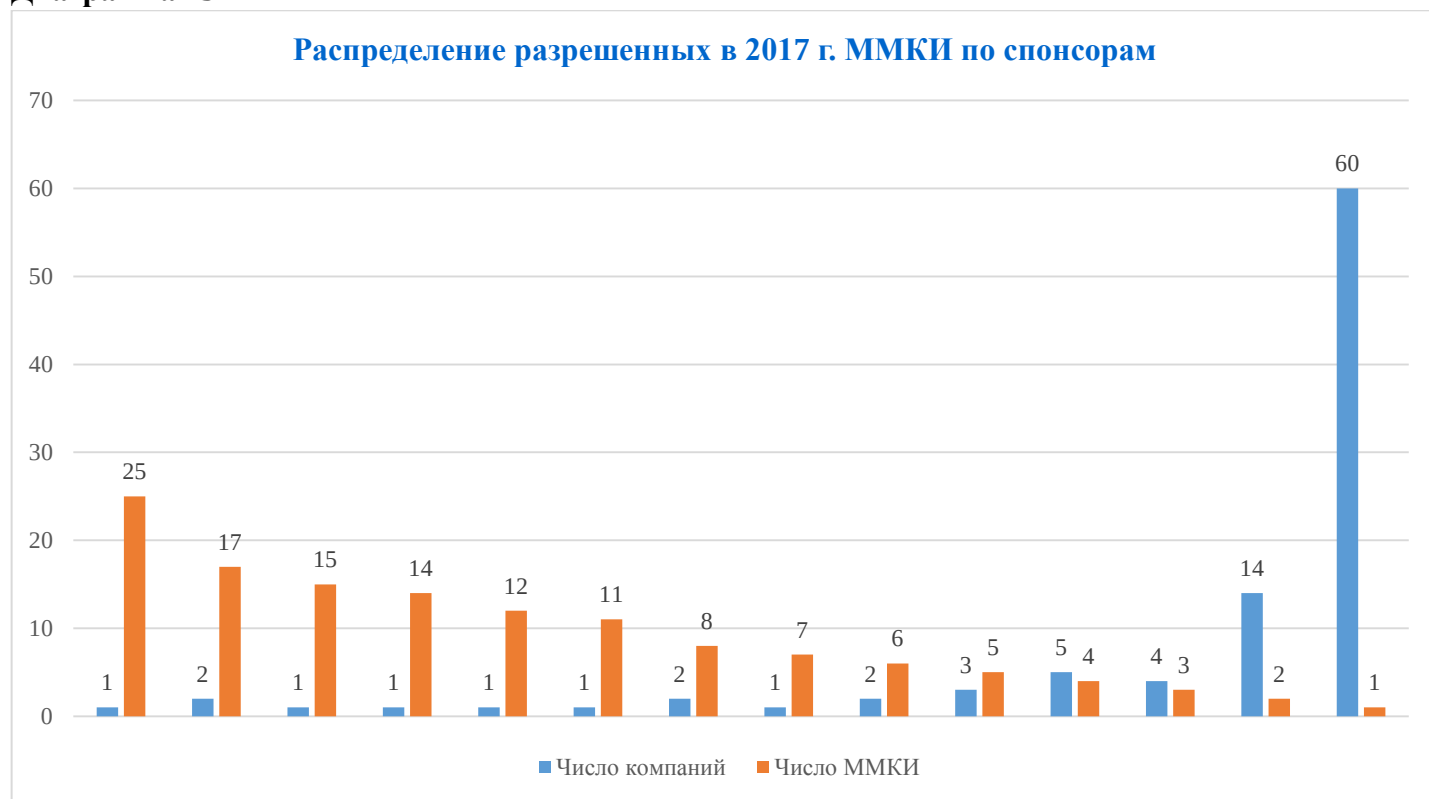
Топ-15 спонсоров по полученным разрешениям на ММКИ, 2017 г.					
Место в рейтинге	Компания (вкл. отдельные компании, входящие в группу, а также самостоятельные подразделения компании)	Проводят сами	Проводят силами CRO	Всего	Число ММКИ; место в рейтинге в 2016 г.
1	Novartis	24	1	25	21 КИ; 1
2-3	Merck & Co.	16	1	17	18 КИ; 2
2-3	AstraZeneca	14	3	17	12 КИ; 7-8
4	F. Hoffmann-La Roche	15	-	15	15 КИ; 4-5
5	Sanofi	14	-	14	7 КИ; 12-13
6	GlaxoSmithKline	10	2	12	16 КИ; 3
7	AbbVie	11	-	11	12 КИ; 7-8
8-9	Bristol-Myers Squibb	7	1	8	15 КИ; 4-5
8-9	Janssen Pharmaceutica	6	2	8	13 КИ; 6
10	Eli Lilly	5	2	7	7 КИ; 12-13
11-12	Gilead Sciences	-	6	6	5 КИ; 14-17
11-12	Bayer	4	2	6	n/a
13-15	Pfizer	-	5	5	11 КИ; 9
13-15	Celgene Corporation	1	4	5	4 КИ; 18-22
13-15	Octapharma AG	-	5	5	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Наибольшее число разрешений на проведение ММКИ в 2017 г. было получено Novartis, неизменным лидером рейтинга с начала его ведения АОКИ в 2013 г. Второе-третье места поделили прошлогодний серебряный призер Merck & Co. и AstraZeneca, поднявшаяся на эту позицию с седьмой-восьмой строчки рейтинга. GlaxoSmithKline, бывшая годом ранее третьей, опустилась на шестую позицию. F. Hoffmann-La Roche осталась на четвертом месте. Пятое заняла Sanofi, увеличившая свой рейтинг сразу на семь пунктов, а количество разрешений на ММКИ вдвое (12–13-е место в 2016 г.). В Топ-15 вошли также спонсоры, отсутствовавшие в рейтинге 2016 г. – это Bayer (11–12-е место) и Octapharma AG (13–15-е место).

Распределение проводившихся в 2017 г. ММКИ среди компаний-спонсоров представлено на диаграмме 15. Видно, что на семь компаний пришлось по десять и более новых ММКИ, тогда как 60 спонсоров получили лишь по одному разрешению на исследование. Всего же в 2017 г. инициаторами ММКИ в России выступили 98 компаний. В 2016 году их было 94, в 2015 г. – 91.

Диаграмма 15



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Международные многоцентровые клинические исследования, CRO

Рассмотрим теперь Топ-15 наиболее активных CRO, привлекавшихся к проведению ММКИ в 2017 г. (таблица 16).

Таблица 16

Топ-15 CRO по полученным разрешениям на ММКИ, 2017 г.				
Место в рейтинге	Компания	Число ММКИ	Число спонсоров	Число ММКИ; место в рейтинге в 2016 г.
1	IQVIA (QuintilesIMS)	27	19	30 КИ; 1
2-3	PPD	14	13	16 КИ; 2
2-3	PRA Health Sciences	14	8	15 КИ; 3
4	INC Research	11	8	12 КИ; 5
5-6	Parexel	9	8	13 КИ; 4
5-6	PSI	9	8	8 КИ; 9
7	Covance	8	7	9 КИ; 6-8
8	InVentiv Health	7	5	9 КИ; 6-8
9-10	ICON	6	4	9 КИ; 6-8
9-10	Medpace	6	5	2 КИ; 13-20
11	Chiltern	5	5	2 КИ; 13-20
12-15	MB Quest	3	3	5 КИ; 11
12-15	KCR	3	2	2 КИ; 13-20
12-15	Premier Research	3	2	2 КИ; 13-20
12-15	Ergomed Clinical Research	3	2	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Пальма первенства четвертый год подряд достается IQVIA (ранее QuintilesIMS). Лишь в 2013 г. ее удалось обойти компании Parexel. Соперничество PPD и PRA Health Sciences, до этого два года приходивших к финишу второй и третьей соответственно, в 2017 г. достигло максимального накала: обе компании сровнялись по числу полученных разрешений на ММКИ и разделили второе-третье места. На четвертой строчке оказалась INC Research, за год поднявшаяся в рейтинге на ступень выше. Parexel, напротив, опустилась с четвертого на пятое-шестое место, которое разделила с PSI. Последняя повысила свою позицию сразу на четыре пункта, поднявшись туда с девятого места. Также улучшили свое положение Medpace (9–10-е место) и Chiltern (11-е место), занимавшие годом ранее лишь 13–20-ю строчки.

В 2018 г. в расстановке сил между основными игроками мы ожидаем существенных изменений, связанных с объединением INC Research и inVentiv Health, а также Covance и Chiltern.

На диаграмме 16 можно увидеть, как разрешенные в 2017 г. ММКИ распределились среди контрактных исследовательских организаций. За этот период для проведения международных проектов спонсорами было привлечено 27 CRO, на одну больше, чем в 2016 г.

Диаграмма 16



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры

В таблице 17 представлены ведущие иностранные спонсоры, инициировавшие в 2017 г. наибольшее число локальных исследований и исследований биоэквивалентности²⁰. Во главе списка, как и год назад, – Dr. REDDY's Lab. Вторую строчку рейтинга занимает Hetero Labs, делившая годом ранее вторую-четвертую позицию с Teva и Polpharma. В этом году Teva оказалась четвертой, а Polpharma в лице компании Medana, входящей в состав группы, получила лишь одно разрешение и опустилась в самый низ списка (21–59-е места). Тройку лидеров замкнула Sun Pharmaceutical Industries, поднявшаяся туда с 12-й строчки рейтинга 2016 г.

Таблица 17

Топ-10 иностранных спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2017 г.					
Место в рейтинге	Компания	Проводят сами	Проводят силами CRO/ иных представителей	Всего	Число КИ; место в рейтинге в 2016 г.
1	Dr. REDDY's Lab.	12	2	14	14 КИ; 1
2	Hetero Labs	13	-	13	10 КИ; 2-4
3	Sun Pharmaceutical Industries	4	2	6	5 КИ; 12
4	Teva	5	-	5	10 КИ; 2-4
5-7	Alvogen	4	-	4	1 КИ; 43-99
5-7	Johnson & Johnson	1	3	4	1 КИ; 43-99

²⁰ Ровный Топ-10 тут также не получился, 8-11 места поделили сразу четыре компании.

5-7	Xantis	4	-	4	1 КИ; 43-99
8-11	KRKA	3	-	3	6 КИ; 9-11
8-11	Sentiss Pharma Pvt.	3	-	3	1 КИ; 43-99
8-11	Laboratorios Leon Farma	3	-	3	n/a
8-11	Pharmtechnology	-	3	3	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 17 можно увидеть, как распределились локальные исследования и исследования биоэквивалентности, разрешения на проведение которых было получено в 2017 г., среди иностранных спонсоров. Важно отметить, что число последних сократилось по сравнению с 2016 г. на 40% (с 99 до 59).

Диаграмма 17



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, отечественные спонсоры

Топ-10 отечественных спонсоров по полученным в 2017 г. разрешениям на локальные исследования и исследования биоэквивалентности представлен в таблице 18. По сравнению с предыдущим годом рейтинг претерпел значительные изменения. Так, неизменный лидер с 2013 г. (тогда мы впервые начали отслеживать эту статистику) компания «Атолл» вдруг резко ушла вниз, замкнув десятку всего лишь с девятью новыми исследованиями. А ведь среднее число исследований этого спонсора в предыдущие четыре года составляло 32,8. Максимум же, который был достигнут в 2014 г., составил 47 исследований.

В ситуации, когда бессменный лидер сдал позиции, первую десятку возглавил «Биокад», бывший в 2016 г. лишь третьим. В отличие от «Атолла» «Биокад» имеет большое количество собственных разработок, кроме того, в его пакете – биологические препараты. Поэтому столь ощутимого сокращения числа исследований с его стороны пока не предвидится. Справедливости ради надо вновь отметить, что

ряд исследований компании были обозначены в реестре как международные. Однако, пусть компания на нас не обижается, мы пока не смогли отнести их в своей классификации к той же категории.

На второй строчке расположилась «Северная звезда», занимавшая годом ранее шестое-восьмое места. Третий – НПО «Микроген», поднявшийся с 21–24-й строчки прошлогоднего рейтинга за счет увеличения числа новых исследований с пяти до 14. Здесь надо оговориться, что такой взлет «Микрогена» был обеспечен теми самыми одиннадцатью исследованиями аллергенов «для аттестации в качестве стандартного образца предприятия», удивившими нас при анализе структуры рынка по видам исследований.

Компания «Канонфарма продакшн» сохранила свою позицию, оставшись на четвертом месте рейтинга, а вот «Фармасинтез» опустился со второго на пятое. Шестое-восьмое места разделили «ФП «Оболенское», «Акрихин» и «Промомед Рус», увеличив количество исследований с 7–8 в 2016 г. до 11 в 2017 г. Далее в рейтинге расположилась «ФармФирма «Сотекс», опустившаяся с четвертой-пятой строчки на девятую. Замыкает Топ-10 уже упомянутый «Атолл».

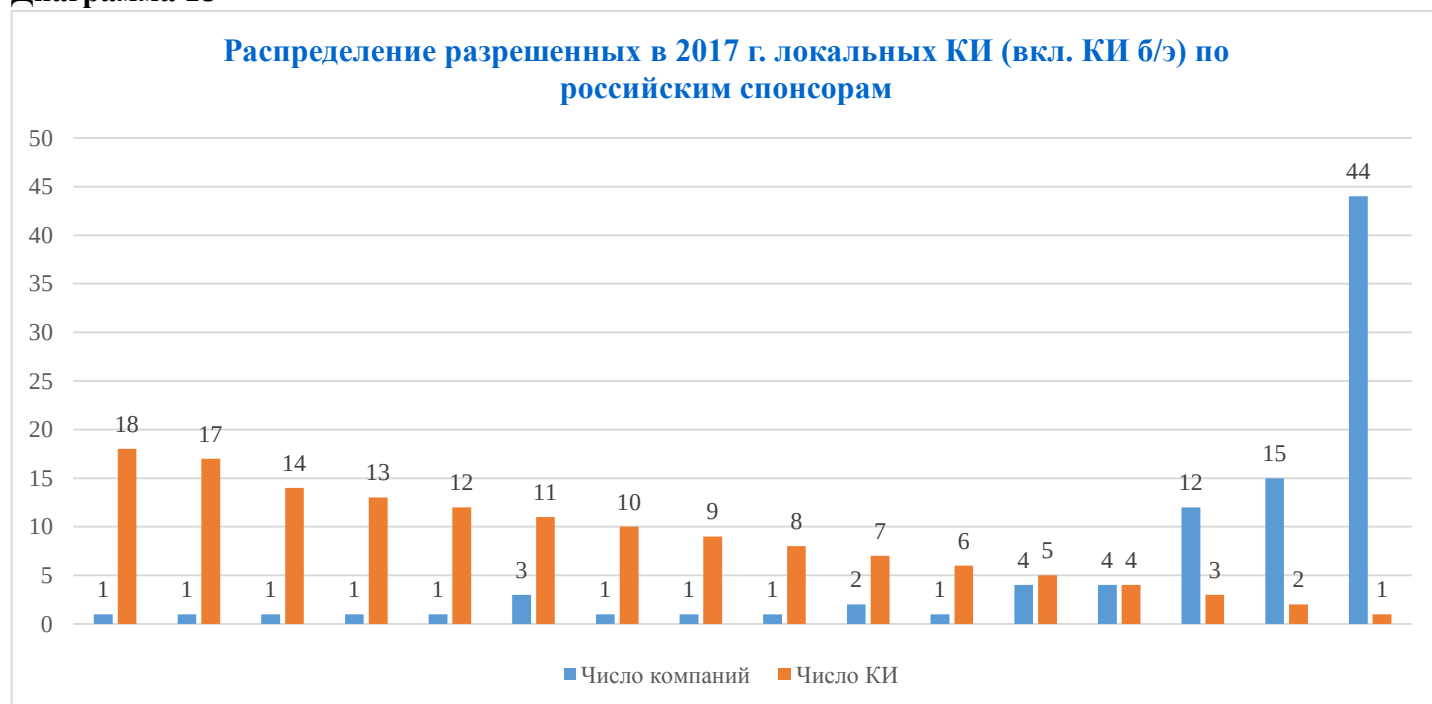
Таблица 18

Топ-10 российских спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2017 г.					
Место в рейтинге	Компания	Проводят сами	Проводят силами CRO	Всего	Число КИ; место в рейтинге в 2016 г.
1	«Биокад»	18	-	18	16 КИ; 3
2	«Северная звезда»	17	-	17	10 КИ; 6-8
3	«НПО «Микроген»	14	-	14	5 КИ; 21-24
4	«Канонфарма продакшн»	13	-	13	12 КИ; 4-5
5	«Фармасинтез» (вкл. «Фармасинтез-Тюмень»)	12	-	12	22 КИ; 2
6-8	«Промомед Рус»	11	-	11	8 КИ; 9-13
6-8	«ФП «Оболенское»	11	-	11	8 КИ; 9-13
6-8	«Акрихин»	11	-	11	7 КИ; 14-16
9	«ФармФирма «Сотекс»	10	-	10	12 КИ; 4-5
10	«Атолл»	9	-	9	24 КИ; 1

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 18 иллюстрирует распределение локальных исследований и исследований биоэквивалентности среди отечественных спонсоров в 2017 г. За рассматриваемый период разрешения на проведение таких исследований было получено 93 компаниями, что на 24,4% меньше, чем в 2016 г. – тогда их было 123.

Диаграмма 18



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, CRO

Рассмотрим теперь, как распределились разрешения на проведение локальных исследований и исследований биоэквивалентности в 2017 г. среди наиболее активных в этом секторе рынка CRO (таблица 19). Ровной десятки тут тоже не получилось, поскольку 6–11-е места с одинаковым числом исследований заняли сразу шесть компаний.

Таблица 19

Топ-10 CRO по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования б/э, 2017 г.						
Место в рейтинге	Компания	Число КИ иностранных спонсоров	Число КИ российских спонсоров	Общее число локальных КИ	Число спонсоров	Число КИ; место в рейтинге в 2016 г.
1	«Ифарма»	5	10	15	8	8 КИ; 2
2	«Синерджи Ресерч Групп»	6	6	12	6	3 КИ; 10
3	«ОСТ Рус»	3	3	6	4	9 КИ; 1
4	«Смуз Драг Девелопмент»	-	5	5	2	2 КИ; 11-13
5	«Медицинский Центр Пробиотек»	-	4	4	2	4 КИ; 7-9
6-11	«Атлант Клиникал»	1	2	3	2	7 КИ; 3
6-11	«АРС»	2	1	3	2	6 КИ; 4-5
6-11	«МДА»	1	2	3	3	6 КИ; 4-5
6-11	«Русклиник»	2	1	3	2	2 КИ; 11-13
6-11	«Алмедис»	-	3	3	1	1 КИ; 14-23
6-11	«КлинФармИнвест»	3	-	3	2	1 КИ; 14-23

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Первое место – за компанией «Ифарма», которая была второй по итогам 2016 г. На второй строчке расположилась «Синерджи Ресерч Групп», занимавшая ранее десятую строчку рейтинга. «ОСТ Рус», победитель по числу локальных исследований в 2016 г., опустился на две ступени и оказался третьим.

На диаграмме 19 представлено распределение локальных исследований по контрактным исследовательским организациям. В общей сложности в проведении локальных исследований участвовала 21 CRO, что на две меньше, чем годом ранее.

Диаграмма 19



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Заканчивая данный раздел, можно заметить, что за год число участников рынка международных исследований немного, но подросло – на четыре компании-спонсора и на одну CRO. В секторе же локальных исследований, наоборот, уменьшилось – на 40 иностранных и 30 отечественных спонсоров, а также на две CRO.

СРОКИ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЙ

Второй год подряд АОКИ проводит мониторинг сроков получения разрешительных документов совместно с Ассоциацией международных фармацевтических производителей (AIPM). В опросе 2017 г. приняли участие 34 фармацевтические компании и контрактные исследовательские организации, являющиеся членами АОКИ и AIPM. Выборка по разрешениям на проведение клинических исследований составила 252 заявления (т.е. она включила 90% от всех разрешений на ММКИ, полученных в России за год). В таблице 20 собранные данные представлены в обобщенном виде.

Таблица 20

Сроки получения основных разрешений на проведение КИ, 2017					
Тип разрешения	Законодательство: срок (рабочие/календ. дни)	Практика: средний срок (календ. дни)	Практика: минимальный срок (календ. дни)	Практика: максимальный срок (календ. дни)	Величина выборки
Разрешение на проведение КИ	41/57**	95*	53*	401*	252
Разрешение на ввоз лекарственных препаратов для КИ	8/12	14	2	58	427
Разрешение на ввоз/вывоз биообразцов	13/19	20	4	49	913
Разрешение на внесение изменений в протокол	34/48	42	8	103	439
Иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, пр.)	25/35	26	4	112	815
Суммарный срок получения разрешения на КИ + разрешения на ввоз/вывоз	54/76	115	~	~	~

Источник: мониторинг АОКИ и AIPM сроков выдачи разрешительных документов

* По всем заявлениям, вне зависимости от наличия запросов экспертных организаций или Минздрава. Время, затраченное на отправку запроса и ответ на него, не вычиталось из расчетов.

** При отсутствии запросов экспертных организаций или Минздрава

Как и в предыдущие годы, средний срок получения разрешений на проведение исследования рассчитан на основании всех заявлений, включая те, по которым были сделаны запросы со стороны экспертных организаций. Соответственно, в 95 дней входит время, потребовавшееся на интеракцию запрос-ответ. Минздрав пользуется иной методикой подсчета, исключающей временные затраты заявителей при дополнительных запросах. Чтобы сделать возможным сравнение результатов, полученных при использовании разных методик, кроме среднего срока по всем заявлениям мы рассчитываем дополнительные показатели:

- средний срок, рассчитанный только по заявлениям, в которых отсутствовали экспертные запросы;
- средний срок, рассчитанный только по заявлениям, в которых были экспертные запросы, при этом время на ответ не исключается из расчета;
- средний срок, рассчитанный по всем заявлениям, при этом время, затраченное на коммуникацию в связи с экспертными запросами, исключается из расчета.

Все эти три показателя, дополненные первым (средний срок, рассчитанный по всем заявлениям, без исключения времени, затраченного на коммуникацию в связи с экспертными запросами), представлены в таблице 21.

Таблица 21

Метод подсчета среднего срока	Средний срок	Величина выборки	Комментарий
Включены сроки для заявлений, по которым отсутствовали экспертные запросы	69	114	Без запросов или замечаний – 114 КИ (45,2%). Запросы и/или замечания – 138 КИ (54,8%).
Включены сроки для заявлений, по которым получались экспертные запросы <i>(время на ответ не исключено из расчета)</i>	116	138	
Включены сроки получения разрешения для всех заявлений <i>(в случае наличия экспертного запроса время на ответ исключено из расчета)</i>	74	252	
Включены сроки получения разрешения для всех заявлений <i>(в случае наличия экспертного запроса время на ответ не исключено из расчета)</i>	95	252	

Источник: мониторинг АОКИ и АИРМ сроков выдачи разрешительных документов

В сравнении с результатами прошлых лет сроки получения разрешений изменились незначительно. Разрешение на проведение клинического исследования выдавалось в среднем (включая время, затраченное на экспертные запросы) на четыре дня быстрее, чем в 2016 г. (95 дней против 99 годом ранее). Если средний срок рассчитывать отдельно для заявлений, по которым были сделаны экспертные запросы, и при этом не исключать время, затраченное на коммуникацию в связи с запросом, ситуация выглядит еще оптимистичней: получить разрешение стало можно на семь дней быстрее (116 дней против 123 в 2016 г.). Если рассчитывать способом Минздрава (сроки по всем заявлениям минус время на экспертные запросы), срок получения разрешения стал дольше на один день (74 против 73 дней). Чуть больше вырос средний срок получения разрешений для заявлений, по которым не было получено экспертных запросов, – на три дня (69 в 2016 г. и 66 в 2017 г.).

Средний срок получения разрешений на ввоз/вывоз биологических образцов вырос по сравнению с 2016 г. на два дня. Сроки получения разрешений на ввоз препаратов не изменились. На два дня быстрее проходили в 2017 г. поправки в протокол и на три дня – «иные подачи» (категория, объединяющая письма на продление исследования, включение дополнительных центров, пациентов и т.д.). Наконец, на два дня сократился суммарный срок получения разрешения на проведение исследования и разрешения на ввоз/вывоз биообразцов (рассчитывается с целью получить представление о том, как быстро можно пройти регуляторный этап для начала исследования).

Данные о превышении установленных законом сроков выдачи разрешений в 2017 и 2016 гг. содержит таблица 22. При расчете соответствующих показателей для основных разрешений на проведение исследования учитывались только те заявления, по которым не было сделано экспертных запросов (т.е. средний срок выдачи разрешений по которым составлял 69 дней).

Здесь тоже наблюдаются небольшие вариации, в основном негативные. Процент выданных в срок разрешений на проведение исследований уменьшился: 11,4% против 19,7% в 2016 г. Отрадно лишь то, что большая часть задержек (79,8%) попадает в категорию «менее чем в 1,5 раза».

Процент выданных вовремя разрешений на ввоз препаратов тоже слегка уменьшился: 38,6% против 42,2% годом ранее. Худшая динамика у разрешений на ввоз/вывоз биообразцов, по ним доля выданных вовремя документов потеряла почти 20 процентных пунктов (45,5% против 65,2%). А вот категория «внесение изменений в протокол» показала улучшение: 75,4% выданных в срок разрешений против 60,6% в 2016 г. Не столь значительно, но тоже улучшились показатели среди «иных подач» – 87,2% разрешений без нарушения сроков против 86,9% годом ранее.

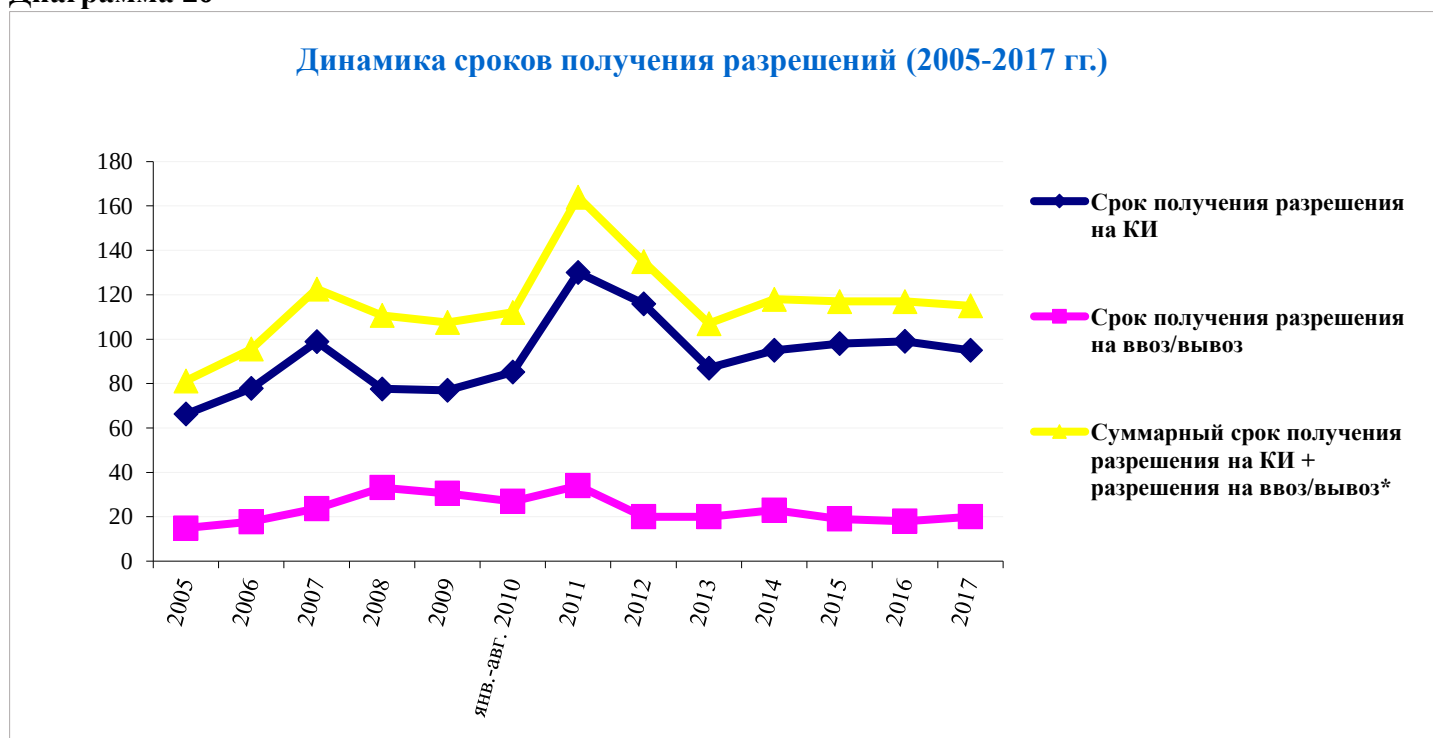
Таблица 22

Статистика превышения сроков выдачи разрешительных документов, 2017 г. vs. 2016 г.								
Тип разрешения		Разрешения, выданные в срок	Разрешения, выданные с превышением сроков					
			Всего	Менее чем в 1,5 раза	В 1,5-1,9 раза	В 2-2,9 раза	В 3-3,9 раза	В 4 раза и более
На проведение КИ	2017 г.	11,4%	88,6%	79,8%	7,0%	1,8%	0,0%	0,0%
	2016 г.	19,7%	80,3%	73,2%	4,7%	1,6%	0,8%	0,0%
На ввоз препаратов	2017 г.	38,6%	61,4%	38,9%	19,4%	2,6%	0,0%	0,5%
	2016 г.	42,2%	57,8%	34,1%	20,9%	2,7%	0,2%	0,0%
На ввоз/вывоз биообразцов	2017 г.	45,5%	54,5%	46,2%	7,8%	0,5%	0,0%	0,0%
	2016 г.	65,2%	34,8%	29,2%	5,2%	0,3%	0,1%	0,0%
На внесение изменений в протокол	2017 г.	75,4%	24,6%	22,6%	1,6%	0,5%	0,0%	0,0%
	2016 г.	60,6%	39,4%	34,1%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	2017 г.	87,2%	12,8%	12,0%	0,6%	0,0%	0,1%	0,0%
	2016 г.	86,9%	13,1%	11,5%	0,8%	0,8%	0,0%	0,0%

Источник: мониторинг АОКИ и АИРМ сроков выдачи разрешительных документов

Но все эти колебания трудно считать значительными. В последние годы мы констатируем стабилизацию сроков получения основных разрешительных документов, необходимых для проведения клинического исследования. 2017 г. не стал переломным в этом отношении, что хорошо видно на диаграмме 20, объединяющей показатели начиная с 2005 г.

Диаграмма 20



Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

Единственной замеченной нами особенностью 2017 г. стало то, что впервые за время наблюдений АОКИ доля заявлений, одобренных без замечаний ФГБУ (79,5%, 209 заявлений) превысила долю таковых, одобренных Советом по этике (61,5%, 158 заявлений). Надо понимать, что большая часть замечаний Совета по этике носит не критичный характер и выносится с возможностью их исправления в рабочем порядке. Однако сама тенденция нас беспокоила. Исторически у заявителей всегда было больше претензий к экспертизе ФГБУ. В последнее время ситуация стала меняться, и все больше жалоб компаний связано с решениями Совета по этике. Впрочем, это пока только предварительные данные.

Более подробно мы сможем проанализировать статистику и дать информацию о том, с чем конкретно связаны замечания Совета по этике, в следующем выпуске бюллетеня, когда будем рассматривать практику экспертизы по обеим экспертным организациям.

ИМПОРТ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данном разделе бюллетеня мы представляем статистику по импорту в Россию лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований. Из таблицы 23 видно, что общая стоимость поставок лекарственных средств в 2017 г. в рублевом эквиваленте увеличилась по сравнению с 2016 г. на 23% и составила 13,5 млрд рублей. Если же смотреть стоимость поставок в долларах, то прирост составил 42,1%.

Напомним, что в расчет попадают не только исследуемые препараты, но и препараты сравнения и, в ряде случаев, сопутствующая терапия. Сумма уплачиваемых при импорте налогов и сборов увеличилась до 1,8 млрд рублей.

Таблица 23

Объем импорта в Российскую Федерацию лекарственных препаратов для клинических исследований, 2016 – 2017 гг.		
Параметр	2016 г.	2017 г.
Общая стоимость поставок, руб.	10 987 235 644	13 524 110 010
Общая стоимость поставок, \$	163 123 686	231 874 168
Сумма НДС, руб.	1 134 482 465	1 397 081 825
Сумма таможенных пошлин (ТП), руб.	343 506 764	434 360 335
Сумма таможенных сборов (ТС), руб.	12 232 160	15 471 988
НДС+ТП+ТС, руб.	1 490 221 390	1 822 726 648

Источник: RNC Pharma

В таблице 24 представлены крупнейшие фармацевтические компании, чьи препараты в рамках клинических исследований поступали в Россию в 2017 г. При этом надо учитывать, что препараты конкретного производителя могут ввозиться не только этим производителем, но и CRO, а также компаниями-конкурентами (в том случае, если лекарство использовалось в качестве препарата сравнения или базовой терапии). Поэтому в отдельном столбце указано, какая доля поставок компании осуществляется ею самой (в лице представительств или дочерних компаний).

Таблица 24

Топ-10 фармацевтических компаний по импорту лекарственных препаратов для клинических исследований, 2017 г.					
№	Компания	Стоимость поставок, руб.	Число поставок	Импортируют сами, %	Место в рейтинге в 2016 г.
1	BMS	1 852 101 483	95	99,7	13
2	Johnson & Johnson	1 848 170 478	184	50,2	1
3	Merck & Co.	1 288 799 571	184	94,1	2
4	Pfizer	1 257 505 848	117	71,2	3
5	F. Hoffmann-La Roche	815 043 424	257	74,2	4
6	Merck Group	755 892 360	49	2,1	6
7	Novartis	726 767 193	422	93,9	8
8	Kyowa Corporation	612 102 490	17	0,0	19
9	Amgen	473 239 752	136	75,7	12
10	Celgene Corporation	430 832 004	56	0	9

Источник: RNC Pharma

Учитывая, что большая часть ММКИ в России приходится на онкологию (в сумме с онкогематологией аж 32%), можно понять, сколь важным с точки зрения доступа российских пациентов к передовой лекарственной терапии является участие нашей страны в ММКИ.

БОРЬБА АОКИ С ВВЕДЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕПАРТАМЕНТОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКВЫ

Одним из направлений работы АОКИ в 2017 г. была борьба с попытками Департамента здравоохранения города Москвы взять под административный контроль проведение клинических исследований в подведомственных ДЗМ учреждениях. На сайте АОКИ в разделе аналитических материалов под заголовком «[Хроника борьбы за московский рынок КИ](#)»²¹ можно найти подробную хронологию событий. Здесь же мы предлагаем краткую версию, где обозначены только основные противоречия и ключевые моменты все еще продолжающегося противостояния.

Конфликт интересов между индустрией клинических исследований и столичными органами исполнительной власти обозначился еще в 2015 г., но миттельшпиль этой шахматной партии пришелся именно на 2017 г. Партию открыл ДЗМ, когда в ноябре 2015 г. выпустил проект распоряжения о создании Центра координации и проведения клинических исследований (ЦКИ), наделенный полномочиями координации клинических исследований в организациях государственной системы здравоохранения Москвы. АОКИ обратилась в ДЗМ с письмом, где отмечала, что регулирования Минздрава и Росздравнадзора (а в случае ММКИ к тому же FDA и EMA) вполне достаточно, и дополнительное администрирование может негативно отразиться на конкурентоспособности московских государственных медучреждений. ДЗМ заверил, что создание ЦКИ не повлечет за собой новых обязанностей, ограничений или необоснованных расходов со стороны клиник. В течение года все три пункта этого обещания были последовательно нарушены.

«Новые обязанности» появились у медучреждений уже в июле 2016 г., когда ДЗМ издал приказ № 623, обязывающий медицинские организации Москвы направлять в ЦКИ подробную отчетность о ходе проведения клинических исследований в сроки три-пять рабочих дней с момента начала/окончания очередного этапа. За приказом последовали письма с запросами отчетности, которые ЦКИ в июле-августе 2016 г. рассылал в медучреждения, подведомственные ДЗМ. На вопрос о санкциях ДЗМ ответил: несоблюдение приказа влечет «дисциплинарную ответственность, предусмотренную законодательством Российской Федерации», без каких-либо уточнений.

В сентябре 2016 г. АОКИ направила в Московское УФАС заявление по факту нарушения антимонопольного законодательства, где отмечалось, что,

- во-первых, ЦКИ согласно своему уставу может проводить клинические исследования, поэтому наделять его функциями регулятора – значит представлять одному из игроков рынка доступ к информации, делающей его положение привилегированным,
- во-вторых, по российскому законодательству контроль за проведением клинических исследований относится к полномочиям федеральных, а не местных органов власти,
- в-третьих, ЦКИ запрашивает информацию, уже размещенную в реестре клинических исследований на сайте Минздрава, а значит, ЦКИ мог бы собрать сведения сам, не возлагая на медучреждения обязанности по дополнительному информированию,
- и наконец, суммируя, деятельность ЦКИ может негативно отразиться на конкурентоспособности медучреждений, подведомственных ДЗМ.

Однако Московское УФАС не усмотрело в деятельности ДЗМ и ЦКИ нарушений антимонопольного законодательства и отказало в возбуждении дела,

²¹ http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=360

- так как ЦКИ в период рассмотрения заявления не проводил клинических исследований и не являлся одним из игроков рынка на этом уровне, и Московское УФАС не видит нарушений в том, что орган власти передает другим учреждениям свои функции,
- так как, по мнению Московского УФАС, координация деятельности медучреждений не подразумевает автоматически возможности влиять на них,
- и наконец, так как Московское УФАС не нашло доказательств, что деятельность ДЗМ и ЦКИ привела к уменьшению числа клинических исследований в московских государственных медучреждениях.

В ноябре 2016 г. ДЗМ нарушил второе обещание, «не создавать новых ограничений», и издал приказ № 948. Этим приказом был учрежден Московский городской независимый этический комитет (МГЭК), а подведомственные ДЗМ организации получили предписание утверждать в МГЭК все клинические исследования, которые планируют проводить, даже если в учреждении есть собственный локальный этический комитет (ЛЭК). По действующему российскому законодательству для получения разрешения на проведение клинического исследования обязательной является экспертиза Совета по этике Минздрава и согласие ЛЭК. АОКИ обратилась в Московское УФАС с новым заявлением, где обратила внимание, что ДЗМ фактически вводит третий обязательный уровень этической экспертизы, который создает необоснованные препятствия для работы подведомственных ДЗМ учреждений и снижает их конкурентоспособность.

Пока Московское УФАС рассматривало заявление, в феврале 2017 г. ДЗМ нарушил третье обещание, «не создавать необоснованных расходов». На сайте ЦКИ появилась информация, что центр оказывает услугу подготовки документов для рассмотрения в МГЭК на возмездной основе. При этом подать документы в МГЭК без подготовки нельзя. АОКИ направила в Московское УФАС дополнение к своему последнему заявлению и попросила обратить внимание, что за этическую экспертизу МГЭК фактически вводится плата.

Московское УФАС, рассматривая заявление, обратилось за разъяснениями к Минздраву. Минздрав пояснил, что в законодательстве нет требования обязательного получения согласия этического комитета, созданного органами исполнительной власти субъекта Российской Федерации, более того, Минздрав полагает нецелесообразным создание таких этических комитетов и считает избыточным дублирование функций ЛЭКов. Основываясь в том числе на этих разъяснениях, в июне 2017 г. Московское УФАС вынесло ДЗМ предупреждение, где было указано, что требование обязательного одобрения клинического исследования в МГЭК должно быть отменено.

Но защита УФАС не позволила полностью заблокировать атаку московских властей. ДЗМ пошел на стратегическое отступление и внес в приказ № 948 изменения, отменив обязательную экспертизу МГЭК только для тех подведомственных медучреждений, где есть собственный ЛЭК. Для остальных экспертиза МГЭК осталась обязательной. И параллельно МГЭК занялся рассылкой писем, где предлагал ЛЭКом добровольно отказаться от функций этической экспертизы, передав ее МГЭК. В московские клиники в тот же период поступали телефонные звонки из ДЗМ с требованием проводить экспертизу в МГЭК, а в будущем заключать договоры на проведение клинических исследований не напрямую с заказчиком, а через ЦКИ.

В октябре 2017 г. АОКИ попыталась повторить маневр и направила новое заявление о нарушении антимонопольного законодательства в Московское УФАС, мотивируя тем, что, во-первых, изменения, внесенные в приказ № 948, не устраняют нарушений, экспертиза МГЭК по-прежнему остается обязательной для ряда субъектов, и, во-вторых, письма в ЛЭК с предложением отказаться от проведения этической экспертизы являются давлением со стороны ДЗМ.

В ожидании ответа Московского УФАС АОКИ перешла на следующую линию обороны и обратилась в ФАС за разъяснением антимонопольного законодательства:

- Действительно ли, если некий хозяйствующий субъект не проводит клинических исследований в настоящий момент, хотя может это делать согласно своему уставу, предоставление этому субъекту в приоритетном порядке информации о клинических исследованиях, проводимых другими субъектами, не противоречит антимонопольному законодательству?
- Действительно ли, если некий хозяйствующий субъект наделяется функцией координации других хозяйствующих субъектов, это не означает, что он приобретает возможность влиять на координируемых?
- Допустимо ли наделять хозяйствующего субъекта функциями и правами органа исполнительной власти?
- Распространяется ли законодательство о конкуренции на взаимоотношения органов власти и подведомственных им учреждений?
- Является ли основанием для возбуждения дела только уже состоявшийся факт ограничения конкуренции или достаточно обоснованных подозрений?

Такое разъяснение, в случае, если бы ФАС поддержала АОКИ в ее прочтении законодательства, позволило бы обжаловать отказ Московского УФАС по первому заявлению и развернуть новую контратаку против попыток ДЗМ замкнуть на себя часть рынка клинических исследований. Но ФАС уклонился от разъяснений и ограничился констатацией: решение Московского УФАС может быть обжаловано в суде. Не помог ни повторный запрос в пяти отдельных письмах (по одному на каждый вопрос), ни открытое письмо на страницах «Фармацевтического вестника». Разъяснения по существу в ответных письмах ФАС пока так и не были даны.

Параллельно с обращением в ФАС АОКИ развивала вторую линию обороны. Наличие статистики, показывающей, что после наделения ЦКИ функциями координатора и введения экспертизы МГЭК в подведомственных ДЗМ учреждениях уменьшилось число международных клинических исследований, дало бы возможность вновь обратиться в Московское УФАС и настаивать на возбуждении дела уже по факту совершившегося ограничения конкуренции. Однако ДЗМ отказался предоставить информацию о числе ММКИ в московских государственных клиниках в 2016–2017 гг., а Московское УФАС отклонило ходатайство АОКИ о целесообразности запроса этой информации в ДЗМ. В таких обстоятельствах АОКИ пришлось дожидаться окончания сбора и обработки собственных данных, представленных в этом бюллетене.

2018 г. ДЗМ начал новым атакующим маневром: приказом № 836 обязал руководителей государственных клиник Москвы подавать информацию о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в Росздравнадзор и в ЦКИ. При этом ДЗМ ссылался на приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071, хотя в самом приказе значится, что предоставлять такого рода информацию должны юридические лица, получившие разрешение на проведение исследования, т.е. спонсоры или CRO, а никак не главы клиник. Это не помешало ДЗМ отправить в подведомственные учреждения письма с напоминаниями, что информацию о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях необходимо направлять ЦКИ ежемесячно. Примерно с начала 2018 г. стало известно, что в сфере неофициальных отношений ДЗМ удалось добиться успеха: ряд клиник отказываются заключать договоры на проведение клинических исследований непосредственно с заказчиком и готовы делать это только через ЦКИ.

Однако заявление в Московское УФАС все же оказало действие, и следом за атакой последовало отступление: 26 января 2018 г. ДЗМ внес новые изменения в приказ № 948. Эта редакция отменила монополию МГЭК на этическую экспертизу для государственных медучреждений Москвы, не имеющих ЛЭКов. Пять дней спустя на основании этих изменений Московское УФАС отказало АОКИ в

возбуждении дела. В ответ АОКИ направила в Московское УФАС новое заявление, отмечая нарушения в приказе № 836:

- хозяйствующий субъект получает приоритетное право получать информацию о безопасности;
- ДЗМ берет на себя полномочия федеральных органов власти;
- информацию о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в Росздравнадзор должны предоставлять юридические лица, на чье имя выдано разрешение на проведение исследования, а не руководство клиник.

Отказ в возбуждении дела по этому заявлению был дан через месяц, 05.03.2018. В письме говорилось, что факта коллизии между федеральным (не антимонопольным) и региональным законодательством недостаточно для возбуждения дела, распутывать подобные противоречия должен суд, а не ФАС. А доказательств ограничения конкуренции Московское УФАС по-прежнему не увидело.

Между тем, доказательства уже начинают просматриваться: по данным, взятым из реестра разрешенных исследований (без учета того, сколько из них стартовали фактически), число подведомственных ДЗМ медицинских организаций, в которых компании планировали проведение ММКИ, сократилось на 17,6%, с 34 в 2016 г. до 28 в 2017 г., а число намеченных к открытию центров ММКИ – на четверть, со 155 до 117 (*подробнее см. раздел «Распределение разрешенных ММКИ по территории России»*). Шахматная партия переходит в стадию эндшпиля и, хотя у обеих сторон еще осталось пространство для маневра, есть риск, что ДЗМ займет на доске самую выгодную позицию, но останется в ней один, растеряв все свои фигуры (центры ММКИ). Пока от игры ДЗМ выиграли только Кемеровская, Челябинская, Свердловская области и другие регионы России, число исследований в которых растет.