



АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 17**
I полугодие 2018 года

МОСКВА 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	4
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БИОСИМИЛЯРОВ	7
ПРАКТИКА ЭКСПЕРТИЗЫ ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	15
СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	29
ПРИЛОЖЕНИЕ. СТАТИСТИКА ПО ММКИ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ, 2017 г.....	37

SUMMARY

В 2017 г. АОКИ зафиксировала сокращение числа разрешений на проведение клинических исследований, и этот тренд сохраняется. В I полугодии 2018 г. выдано на 15,1% меньше разрешений, чем в I полугодии 2017 г., и на 32,4%, чем в I полугодии 2016 г. Последовательное сокращение числа выдаваемых разрешений на протяжении двух последних лет касается всех видов исследований, кроме международных многоцентровых и исследований биоэквивалентности российских спонсоров, колебания числа которых не укладываются в названный тренд. Больше всего падение заметно в секторе локальных исследований иностранных спонсоров. За прошедший год оно составило 55,6%, годом ранее – 35,7%. Снизилось и число выданных разрешений на исследования биоэквивалентности иностранных спонсоров: на 38,6% по сравнению с первой половиной 2017 г. и на 66,3% с первой половиной 2016 г. Сектор локальных исследований российских спонсоров тоже уменьшился: по сравнению с январем-июнем 2017 г. только на 11,9%, однако за два года уже на 37,9%. У сокращения этих долей рынка две основные причины. Во-первых, введенное два года назад требование при регистрации иностранных препаратов предоставлять результаты проверки производственной площадки российским инспектором. Во-вторых, отмена требования исследовать «терапевтическую эквивалентность» для некоторых форм дженериков. Итогом изменений на рынке стало увеличение доли международных многоцентровых исследований. Этот сектор достиг максимального с 2012 г. значения в 44% от общего объема проводимых в России исследований.

Обзор особого сегмента рынка (отечественных биосимиляров) для АОКИ подготовил приглашенный автор, директор департамента клинических исследований ГК Герофарм Роман Драй. Опираясь на анализ данных за последние семь лет, эксперт констатирует последовательное развитие клинических исследований отечественных биосимиляров в России. За это время 65 препаратов изучались в 102 исследованиях, из которых семь получили разрешения в I полугодии 2018 г. Число выданных разрешений на исследования биоаналогов стабильно растет с 2013 г. А вот число исследуемых препаратов пока стабильного увеличения не показывает. Но в целом данные свидетельствуют о потенциальном росте количества высокомолекулярных воспроизведенных лекарственных препаратов отечественной разработки наряду с ростом числа дженериков.

Традиционный опрос членов АОКИ, касающийся экспертизы при получении разрешений на проведение клинических исследований, показал, что доля протоколов, прошедших экспертизу ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» без замечаний, стала лучшей за всю историю наблюдения АОКИ (80,7% подач без замечаний). Напротив, тот же показатель для Совета по этике – худший за все эти годы (46,9%). Причем доля случаев согласия с замечаниями Совета по этике снизилась в полтора раза по сравнению с опросом 2017 г. (с 63% до 40%), а доля случаев согласия с замечаниями ФГБУ в три раза выросла (с 22% до 65%).

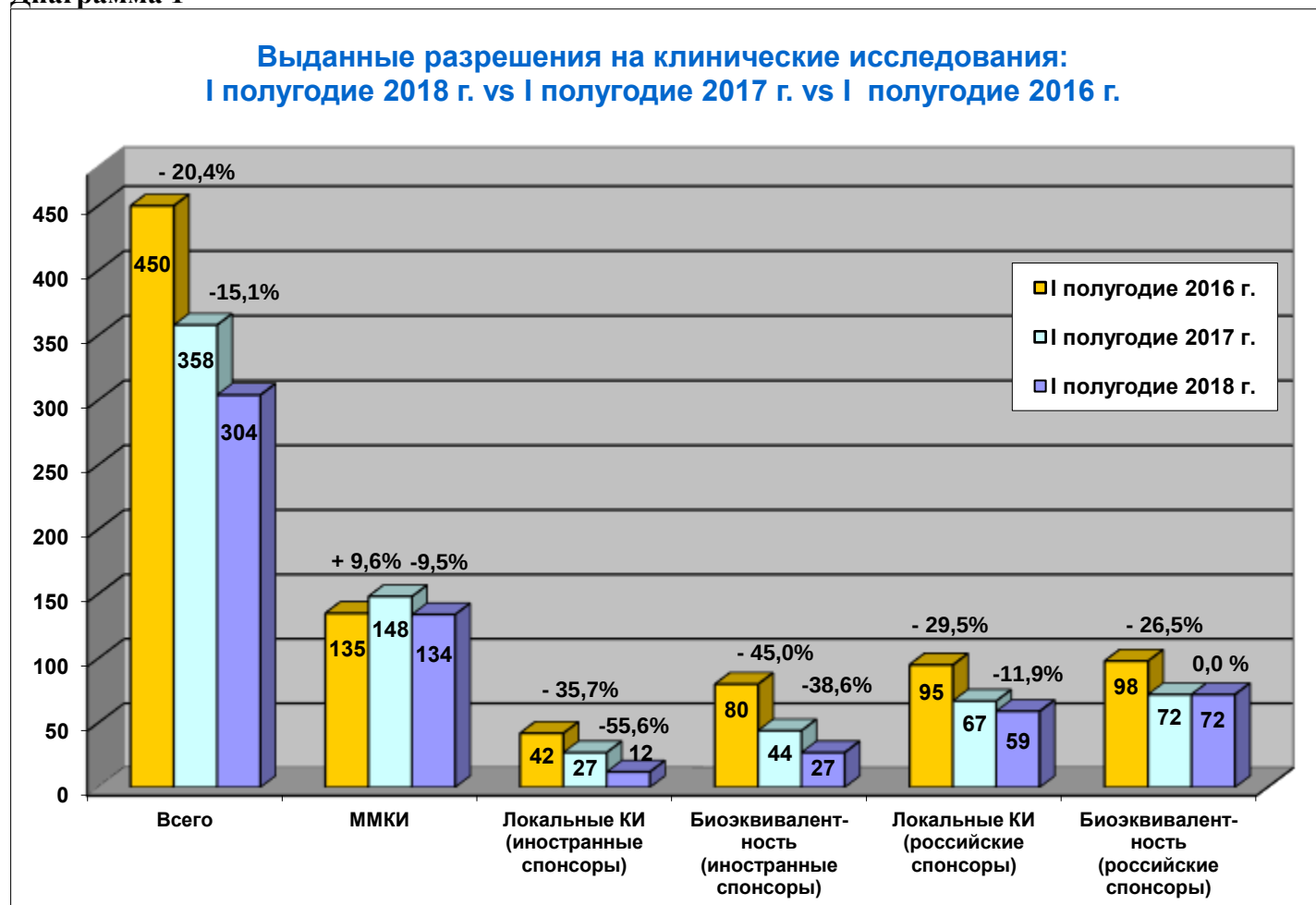
Завершается бюллетень обзором клинических исследований препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний за 5,5 лет (январь 2013 г. – июнь 2018 г.). Он показывает, что в целом Россия попадает в тренды при изучении препаратов самых популярных нозологий (ревматоидного артрита, рассеянного склероза и др.), однако исследования препаратов для лечения других заболеваний (например, синдром Шегрена, витилиго) в лучшем случае тестируются в одном-двух международных многоцентровых исследованиях, а порой вовсе не приходят в страну, что оставляет российскому рынку большой потенциал для качественного роста.

В качестве приложения в этом выпуске мы публикуем подборку диаграмм, отражающих статистические данные за 2017 г. по международным многоцентровым исследованиям в области онкологии и онкогематологии.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В I полугодии 2018 г. Минздравом России было выдано 304 разрешения на проведение клинических исследований. Это на 15,1% меньше, чем за тот же период 2017 г. и на 32,4% – 2016 г. При этом, как видно из диаграммы 1, последовательное сокращение числа выдаваемых разрешений на протяжении двух последних лет наблюдается почти во всех видах исследований, за исключением международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и исследований биоэквивалентности отечественных дженериков.

Диаграмма 1



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В секторе ММКИ сокращение на 9,5% числа разрешений, выданных за I полугодие 2018 г., компенсировалось тем, что за тот же период прошлого года было выдано на 9,6% больше разрешений, чем в позапрошлом году. Таким образом, количество одобренных ММКИ, по сути, вернулось на уровень 2016 г.

Не изменилось по сравнению с 2017 г. число разрешенных исследований биоэквивалентности отечественных спонсоров – по 72 разрешения. Правда, I полугодие 2017 г. потеряло в этом секторе 26,5% протоколов по сравнению с тем же периодом 2016 г.

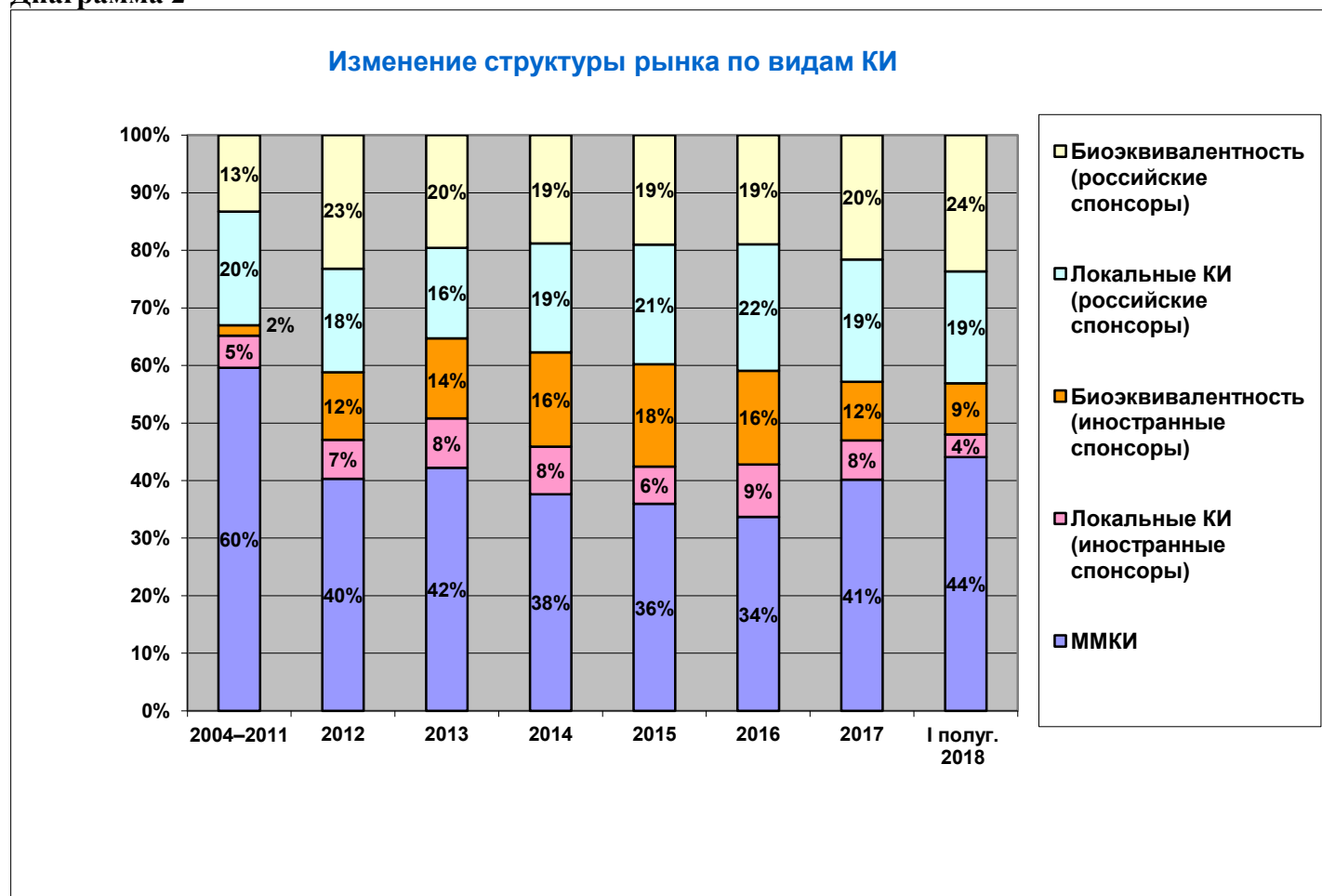
Все остальные виды исследований продолжили тенденцию к сокращению, наметившуюся в 2017 г. Больше всего падение заметно в секторе локальных проектов иностранных спонсоров. За прошедший год оно составило 55,6% и 35,7% годом ранее. Суммарно же за двухлетний период снижение для этого вида исследований составило 71,4% (12 исследований против 42 в I полугодии 2016 г.).

Значительно упало за два года и число выданных разрешений на исследования биоэквивалентности, проводимые иностранными спонсорами. Так, по итогам I полугодия 2018 г. оно снизилось на 38,6% по сравнению с тем же периодом 2017 г. и на 66,3% по сравнению с 2016 г. (27 против 80 разрешений).

Ощутимо затронуло сокращение и сектор локальных исследований российских спонсоров. Менее выраженным оно было за последний период, на 11,9% разрешений меньше в I полугодии 2018 г., чем за то же время 2017 г., однако за два года составило уже 37,9%.

Неравномерное изменение числа разрешений в разных секторах привело и к изменениям в общей структуре рынка (диаграмма 2). Так, видно, что с 2017 г. прослеживается тенденция к росту доли ММКИ. Снизившись до минимума в 2016 г. (34% от общего объема проводимых в России исследований), за полтора года этот сектор отыграл 10% и достиг максимального с 2012 г. значения в 44%. Своего наибольшего после принятия закона «Об обращении лекарственных средств» значения достигла и доля исследований биоэквивалентности российских спонсоров – 24%. Напротив, минимальные за последние годы значения демонстрируют доли локальных исследований и исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров (4 и 9% соответственно). Доля локальных исследований российских спонсоров тоже уменьшилась, но незначительно – 19% против максимальных 22% в 2016 г.

Диаграмма 2



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

Вероятные причины наблюдаемых изменений в структуре рынка мы уже обозначили в прошлом выпуске бюллетеня, когда подводили итоги 2017 г. Коротко повторим две основные.

Первая – действующее с начала 2016 г. требование о предоставлении при регистрации иностранных препаратов результатов проверки производственной площадки российским инспектором.

Естественно, оно привело к сокращению числа регистраций лекарственных средств иностранного производства. Это в свою очередь сказалось и на числе инициируемых локальных исследований таких препаратов (включая исследования биоэквивалентности).

Вторая причина заключается в отмене законодательного требования предоставлять результаты так называемой терапевтической эквивалентности для некоторых лекарственных форм дженериков.

И если первое изменение в законодательстве оценивается нами как негативно влияющее на фармацевтический рынок в целом, то второе можно только приветствовать. Чем меньше в России ненужных, искусственно навязанных исследований, тем здоровее индустрия. Вряд ли это случится быстро, но, возможно, когда-нибудь наши чиновники дозреют и до отмены требования локальных исследований для регистрации препаратов в России. Так, сейчас вновь зазвучали разговоры об этом: идея упростить допуск на рынок препаратов, которые прошли клинические исследования в странах Евросоюза, США или Японии, в частности, нашла отражение в утвержденной правительством «дорожной карте» «Развитие конкуренции в здравоохранении». Оценивать данную инициативу как серьезную мы бы пока не взялись, но лиха беда начало. Глядишь, по примеру Китая, недавно отказавшемуся от локальных исследований, и наша страна когда-нибудь к этому придет.

Итак, тенденция, отмеченная нами в конце 2017 г., в I полугодии 2018 г. продолжилась. Будет интересно пронаблюдать, как изменится соотношение долей различных видов исследований по итогам всего года.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БИОСИМИЛЯРОВ

Р.В. Драй

к.м.н., директор департамента клинических исследований, ГК ГЕРОФАРМ

Российская Федерация в последние несколько лет традиционно считается страной воспроизведенных лекарственных препаратов. Это подтверждается как числом полученных фармкомпаниями разрешений на проведение клинических исследований, так и количеством зарегистрированных препаратов. Подавляющее большинство отечественных разработок в последние несколько лет приходилось на генерики – низкомолекулярные воспроизведенные препараты, полученные на основе химического синтеза. Оригинальных лекарственных средств российского производства было минимальное количество.

С общим развитием мировой фарминдустрии в последнее десятилетие появляется большое количество биотехнологических препаратов. Программа их доклинической и клинической разработки существенно отличается от таковой для препаратов химического синтеза. Также существенно отличается программа разработки и копий таких лекарств. Воспроизведенные биотехнологические молекулы относят не к генерикам, а к биосимилярам (биоаналогам). Биосимиляры по сравнению с генериками имеют более обширные программы доклинической и клинической разработки.

Представляет интерес вовлеченность отечественных фармкомпаний в исследования и выведение на рынок не только генериков, но и биосимиляров. В связи с чем был проведен анализ клинических исследований биоаналогов отечественных препаратов в России за последние семь лет. Статистические данные были получены на основе анализа выгрузки реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований¹. Возможно, они содержат незначительные неточности, что связано с особенностями ведения реестра и объективными сложностями работы с ним. Полагаем, однако, что это не повлияло на полученную картину, отражающую тенденции развития клинических исследований биосимиляров в Российской Федерации в 2011–2018 гг.

Почему были проанализированы данные за последние семь лет, а не за 10–15, например? По нескольким причинам.

Во-первых, история биосимиляров еще пока довольно короткая: первый из них был зарегистрирован в Европе в 2006 г., а к 2010 г. их стало всего 11. В России же до 2011 г. вообще не проводились исследования биоаналогов в соответствии с современными требованиями доказательной медицины и собственно понятием биосимиляров.

Во-вторых, ведение реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований, послужившего источником для настоящего анализа, стало обязательным как раз в это время – с конца 2010 г.

В-третьих, именно с 2010 г., с принятием в России нового закона «Об обращении лекарственных средств», появилось более-менее современное законодательство в области клинических исследований, а те, что были разрешены и проводились до 2010 г., не всегда поддаются анализу.

Для сравнения также был проведен анализ получения Marketing Authorization биосимиляров в Европе с 2006 по 2018 гг. на основании с European public assessment reports с сайта Европейского медицинского агентства – ЕМА².

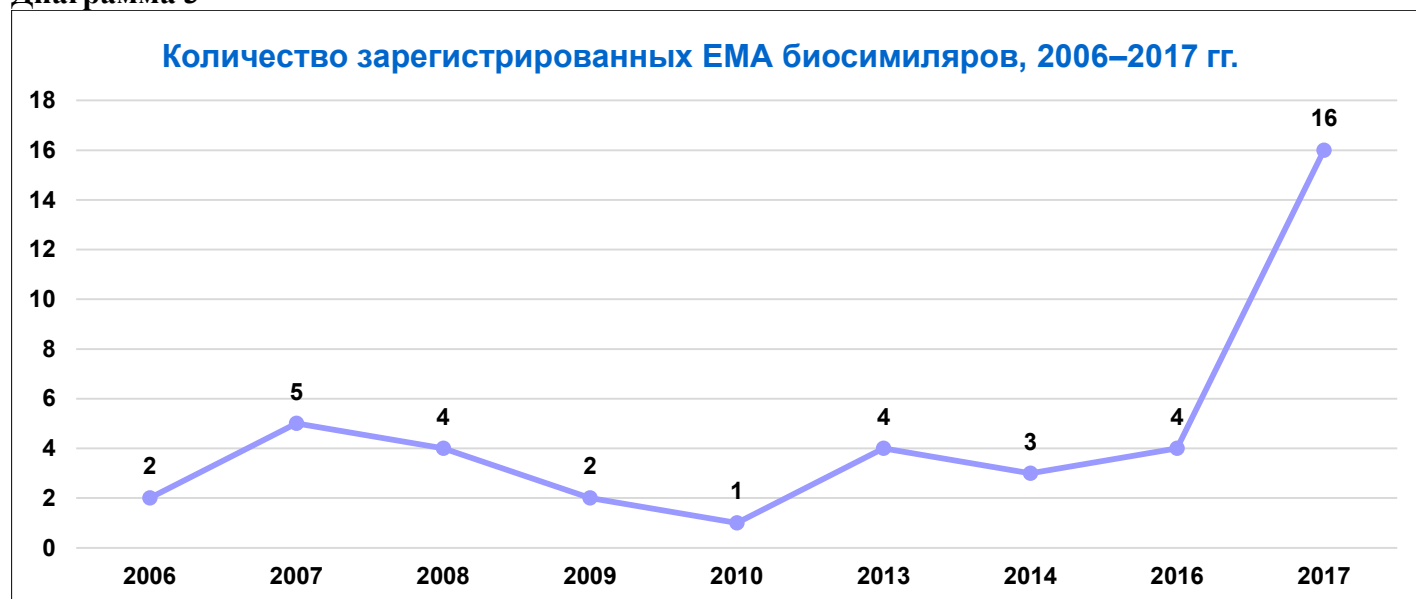
¹ <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>

² [European public assessment reports](#) (дата обращения: 09.07.2018).

Биосимиляры в Европе

На конец 2017 г. ЕМА был зарегистрирован 41 биосимиляр. Наибольшее количество регистраций пришлось именно на 2017 г. (диаграмма 3). Т.е. клинические исследования этих препаратов проводились в 2010–2015 гг. В I полугодии 2018 г. было одобрено еще 3 препарата.

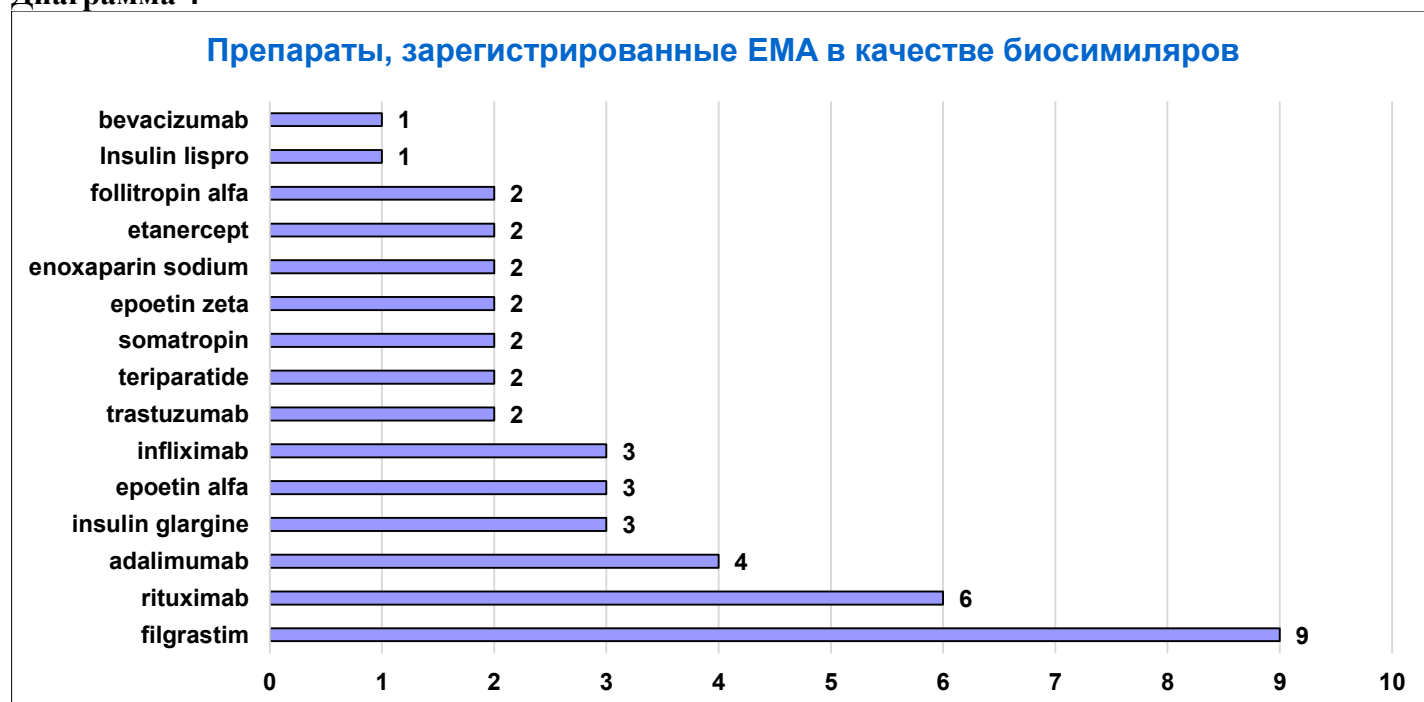
Диаграмма 3



Источник: <http://www.ema.europa.eu>

Из диаграммы 4 видно, что наибольшее число зарегистрированных в Европе биоаналогов пришлось на филграстим (девять лекарственных препаратов), ритуксимаб (шесть) и адалимумаб (четыре).

Диаграмма 4



Источник: <http://www.ema.europa.eu>

Из фармкомпаний наиболее активными или успешными были Sandoz и Celltrion – по шесть препаратов, а также Samsung – четыре препарата (диаграмма 5).

Диаграмма 5



Источник: <http://www.ema.europa.eu>

Но, приводя данную статистику, надо обратить внимание на одну особенность, не видимую невооруженным глазом.

На самом деле, по какой-то причине несколько компаний зарегистрировали под разными торговыми наименованиями препараты с одним МНН. Так, у Sandoz оказалось два ритуксимаба (Riximyo и Rixathon), у Celltrion – целых четыре ритуксимаба (Blitzima, Ritemvia, Rituzena, (ранее Tuxella), Truxima), у Amgen – два адалимумаба (Solymbic, Amgevita), у Ratiopharm – два филграстима (Ratiograstim, Filgrastim ratiopharm). Показания, как правило, совпадают: в некоторых случаях полностью, в других – частично. Для чего одна компания под разными торговыми наименованиями выводит в одном регионе разные препараты, остается для нас не совсем ясным. Но, таким образом, в Европе зарегистрировано не 44 продукта, как обычно показывают в презентациях, а 38. Т.е. пока их число не дотягивает до 40. Тем не менее есть уверенность, что этот порог будет скоро преодолен, потому что Европа не собирается уменьшать количество регистраций воспроизведенных биологических продуктов. Даже наоборот: одновременно мы видим как либерализацию руководств по исследованиям биосимиляров, так и увеличение количества фармкомпаний, крупных и не очень, вступивших в гонку биосимиляров. Следом за Европой идет и США.

Клинические исследования биосимиляров в Российской Федерации

В России сейчас исследуются порядка 65 отечественных биосимиляров. Если брать и ММКИ, и локальные исследования иностранных спонсоров, то их, конечно, будет гораздо больше, но предметом нашего изучения были именно отечественные продукты.

25% всех исследований – это инсулины: гларгин (пять лекарственных препаратов), генно-инженерный инсулин человека (шесть препаратов: раствор, суспензия НПХ и микс – по два каждого), аспарт (два), лизпро Р (два) и лизпро микс (один) – итого 16 новых инсулинов.

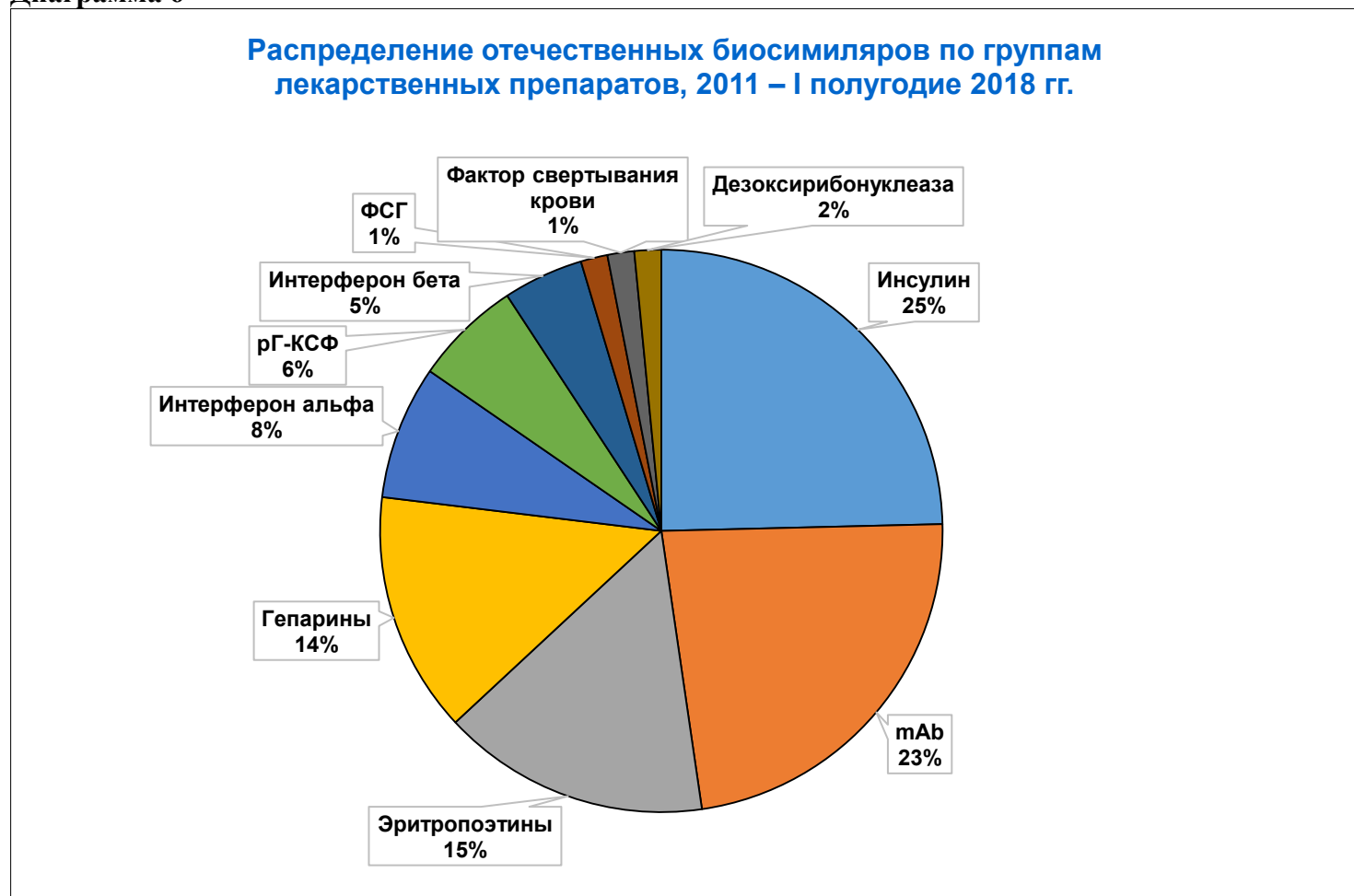
23% исследований биосимиляров – это моноклональные антитела. В ближайшее время нас ждут: ритуксимаб (три лекарственных препарата), инфликсимаб (три), трастузумаб (два), бевацизумаб (два), остеопротегерин-IgG1(Fc) (один), экулизумаб (один), адалимумаб (один), омализумаб (один).

15% – эритропоэтины. Проводились и проводятся исследования 10 препаратов этой группы.

14% – гепарины, всего девять препаратов.

На остальные приходится менее 10%. Подробности на диаграммах 6 и 7.

Диаграмма 6



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 7



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Из отечественных компаний бесспорным лидером в клинических исследованиях биосимиляров является компания Биокад (диаграмма 8).

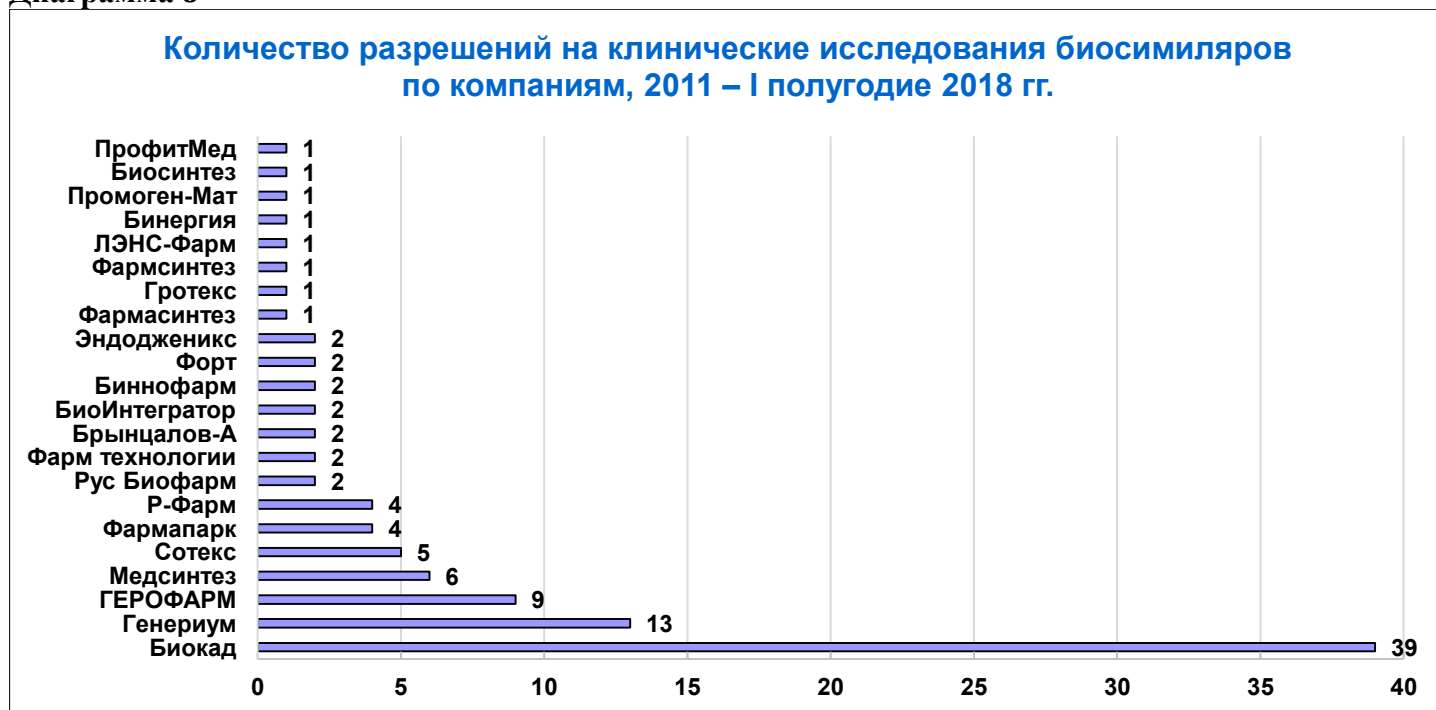
Биокад занял первую строчку по количеству полученных разрешений на клинические исследования еще в 2011 г. и стабильно держится на этом месте все последующие годы. Всего с 2011 по 2018 гг. компания получила 39 разрешений на исследования 19 продуктов. В текущем же году (по состоянию на начало июля 2018 г.) Биокад не получил ни одного нового разрешения на проведение исследований биосимиляров. Возможно, это связано с ориентацией на инновационные препараты.

На втором месте – компания Генериум, которая получила за анализируемый период 13 разрешений на проведение исследований восьми продуктов.

Третье место по числу разрешений занимает ГЕРОФАРМ – девять клинических исследований шести продуктов.

Всего за последние семь с лишним лет 22 отечественные фармкомпании получили 102 разрешения на проведение клинических исследований 65 продуктов. В текущем 2018 г. было получено семь разрешений: Генериум (три), ГЕРОФАРМ (один), Медсинтез (один), Р-Фарм (один) и Фармацевтические технологии (один).

Диаграмма 8



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

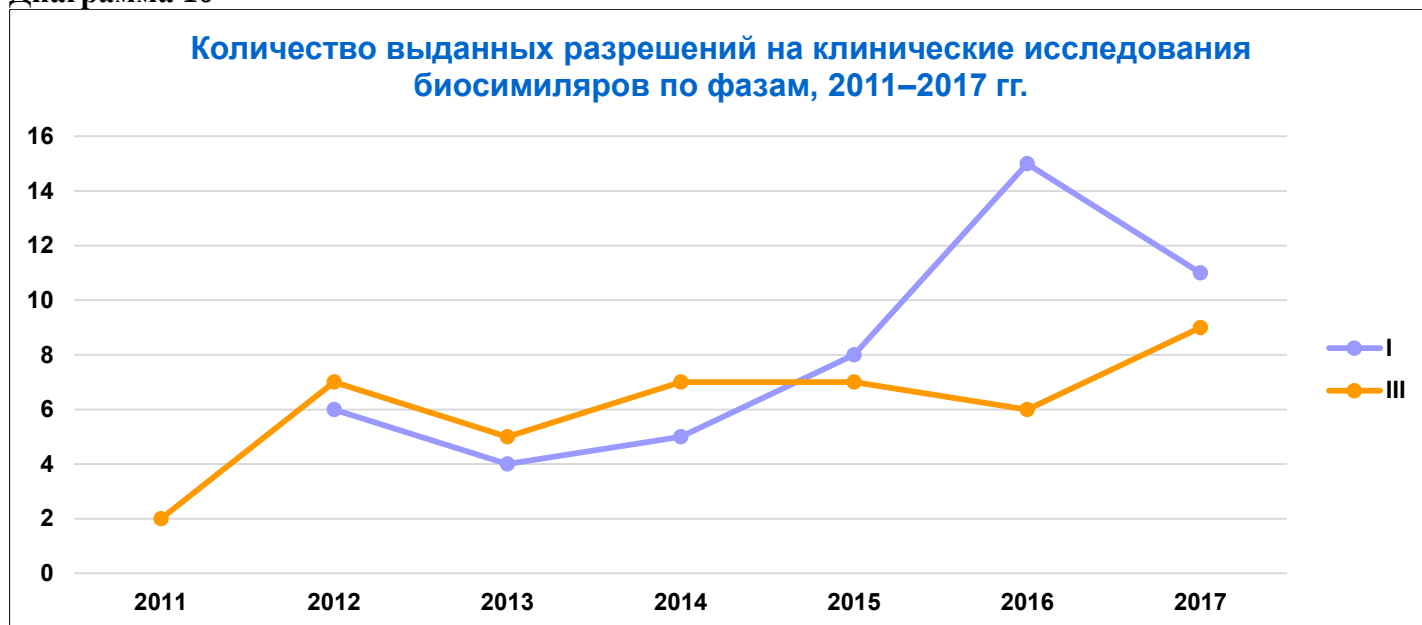
Динамика количества выданных с 2011 г. разрешений показывает стабильное увеличение с небольшим проседанием в 2013 и 2014 гг., что, скорее всего, связано с большим количеством разрешений, выданных в 2012 г. (диаграммы 9 и 10).

Диаграмма 9



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 10



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

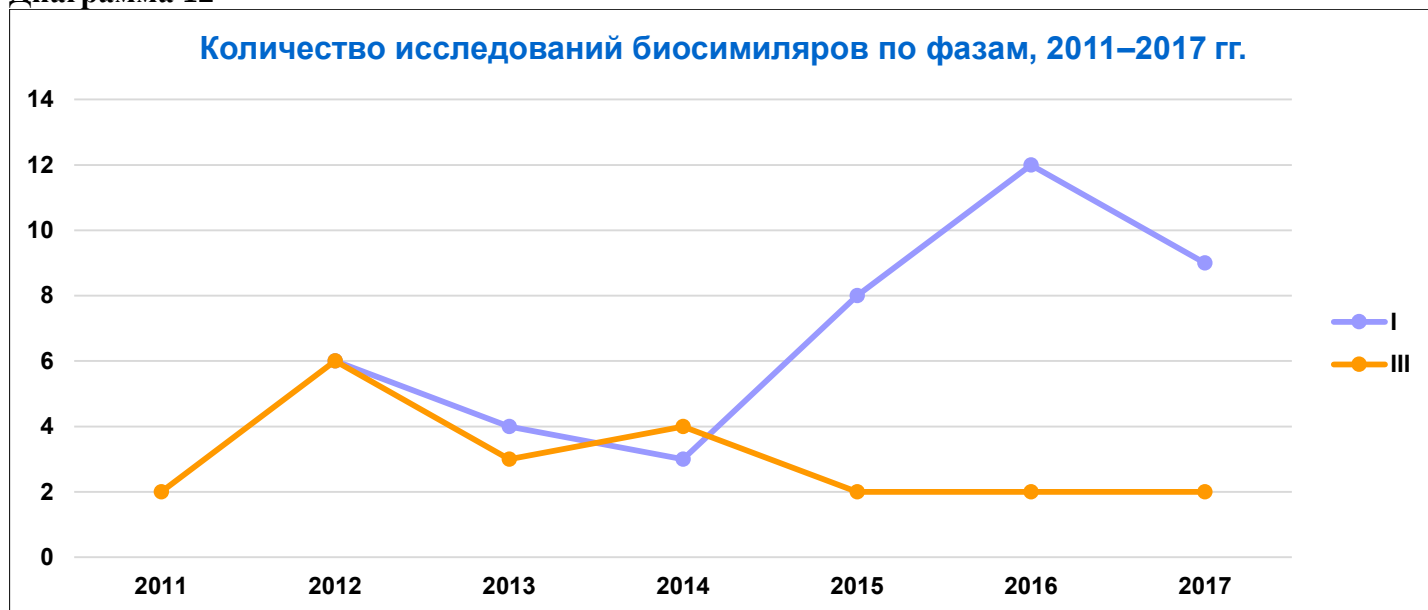
По количеству же исследуемых препаратов такого роста не наблюдается, и даже наоборот, есть небольшое снижение в 2017 г. – 11 новых биосимиляров по сравнению с 14 в 2016 г. (диаграммы 11 и 12).

Диаграмма 11



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 12



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Чем может объясняться увеличение количества выданных разрешений на исследования при снижении числа исследуемых препаратов? Несколькими факторами.

Во-первых, тем, что для вывода биосимиляров необходимо проведение не одного, а нескольких клинических исследований: исследуются фармакологические свойства препарата (так называемая I фаза – ФК/ФД), а также эффективность и безопасность будущего лекарства с прицелом на иммуногенность (III фаза). При этом, если экстраполяция показаний на основании одного исследования III фазы невозможна, проводится несколько исследований III фазы. В редких случаях проводится и раздельное изучение ФК и ФД.

Во-вторых, как видно из диаграмм, клинические исследования биосимиляров в России начинались с III фазы (два разрешения в 2011 г.). Это в целом не запрещено текущими руководствами, но, тем не менее, в последующем требует изучения фармакологических свойств, что и наблюдается. Начиная с 2015 г. количество исследований биосимиляров I фазы увеличивается как за счет новых продуктов, так и за счет того, что компании стали доделывать исследования ранних фаз для тех препаратов, для которых они не были выполнены ранее.

Количество исследований III фазы начиная с 2015 г. падает и держится на стабильно низком уровне три года подряд. При этом наблюдается значительный рост как количества исследований I фазы, так и числа исследуемых препаратов. Это дает основание предполагать, что в будущем в России может наблюдаться рост количества исследований биосимиляров III фазы. Частично это подтверждается статистикой 2018 г., в соответствии с которой на начало июля 2018 г. было выдано семь разрешений, одно из которых I фазы и шесть – более поздних фаз. Однако 2018 г. еще не закончен, будет интересно наблюдать динамику в дальнейшем.

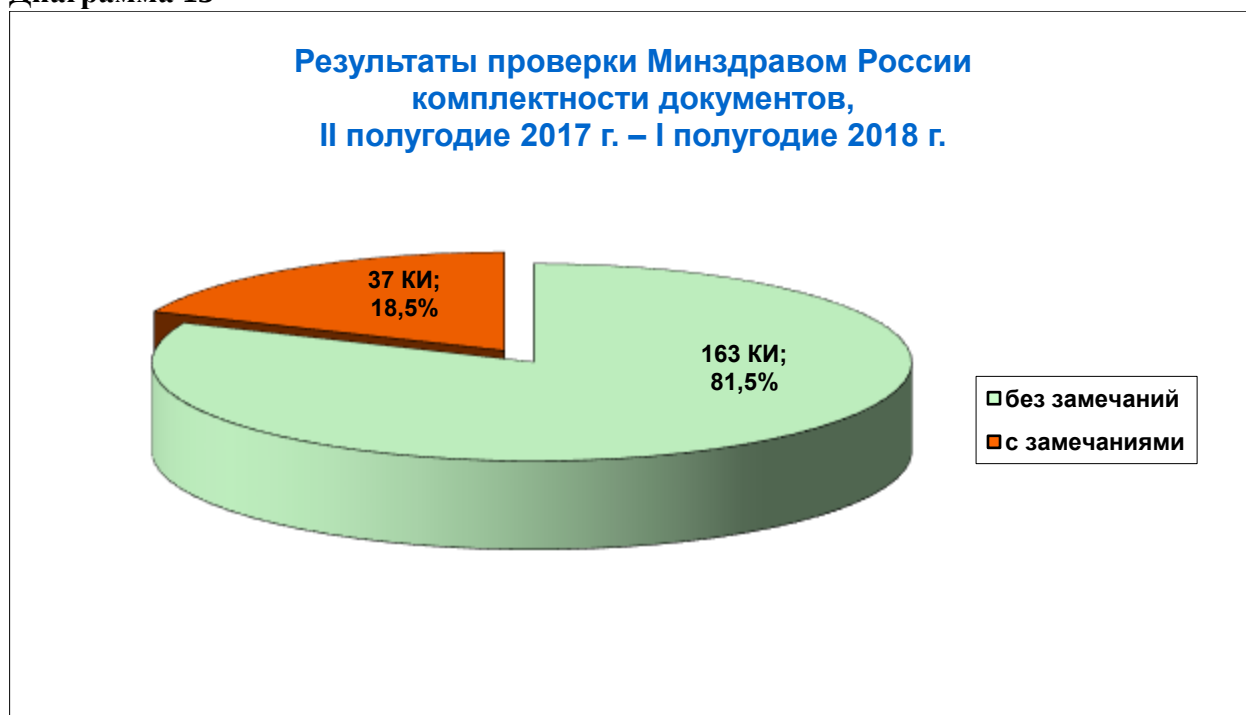
Таким образом, в Российской Федерации наблюдается последовательное развитие клинических исследований биосимиляров. С одной стороны, это свидетельствует о потенциальном росте их количества наряду с ростом числа генериков. С другой – о накоплении отечественными фармкомпаниями и CRO опыта в проведении сложных ФК/ФД исследований и исследований эффективности/безопасности. Это дает основание надеяться, что российский рынок клинических исследований может развиваться не только за счет зарубежных компаний, но и за счет отечественных.

ПРАКТИКА ЭКСПЕРТИЗЫ ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Каждый год мы анализируем практику прохождения экспертиз при получении разрешений на проведение исследований. Как обычно, анализ проводился на основании опроса членов АОКИ за период со второй половины 2017 г. по первую половину 2018 г. В этот раз в опросе приняли участие 24 компании.

Результаты проверки Минздравом России комплектности документов представлены на диаграмме 13. Проблемы возникали при подаче 18,5% заявок (37 исследований) против 17% годом ранее.

Диаграмма 13



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Несмотря на практически не изменившиеся показатели, заявители при комментировании отмечают явное усложнение ситуации при подаче документов. Напомним, что основные трудности, которые испытывают компании на данном этапе, связаны с необходимостью предоставить в пакете документов заключение уполномоченного органа страны-производителя о соответствии производственной площадки требованиям GMP. Проблема состоит в том, что почему-то не во всех странах читали российский закон «Об обращении лекарственных средств», и, соответственно, уполномочили свои государственные органы на выдачу подобных заключений/сертификатов.

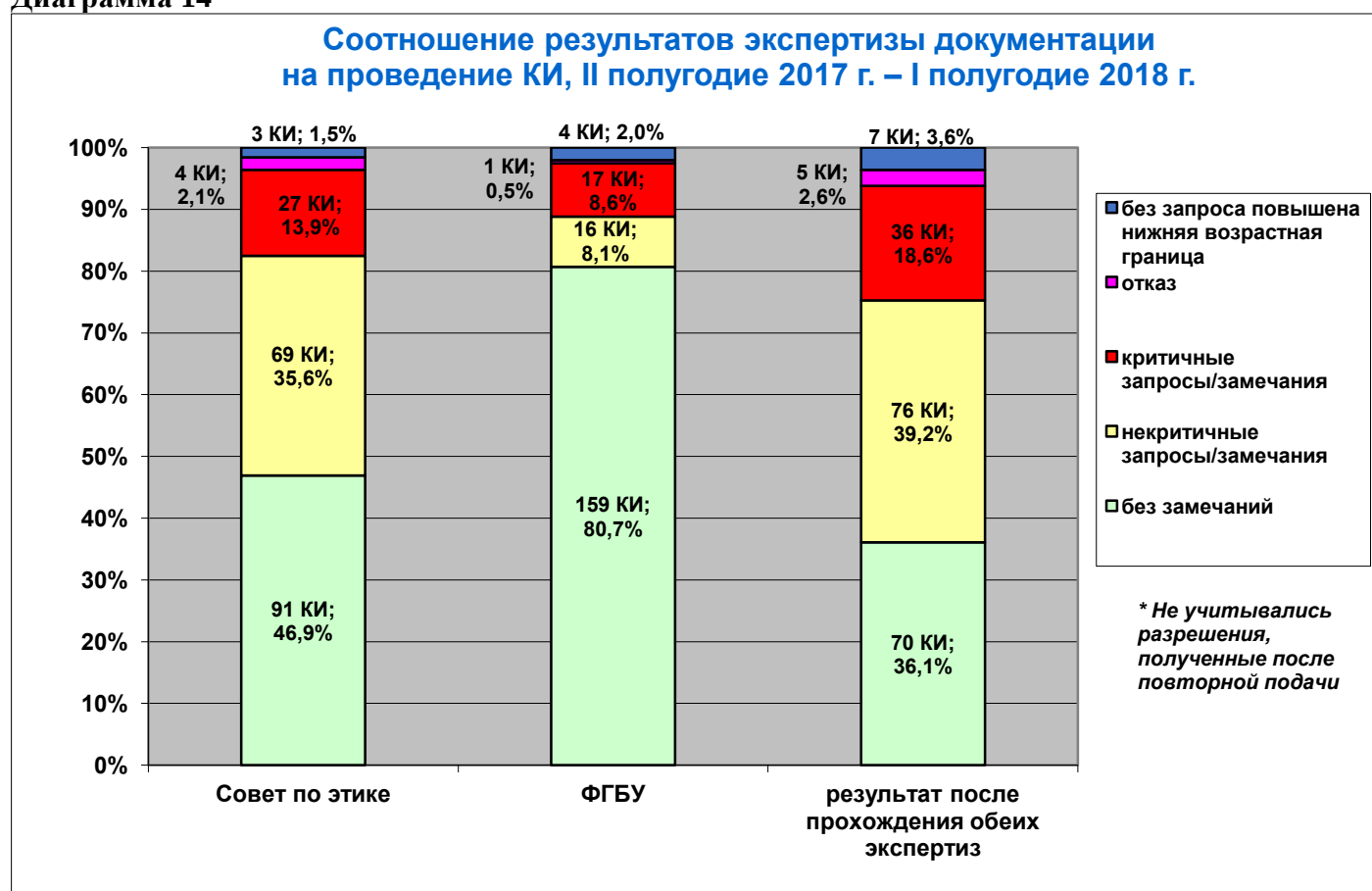
Меньше всего проблем обычно возникает с европейскими странами. В США сложнее – там не выдаются сертификаты GMP, но Минздрав России благосклонно принимает перевод соответствующей страницы реестра лицензированных производителей с сайта FDA. Однако возникают накладки, когда производство экспериментальное и не предполагает выпуск коммерческих партий. Производственные площадки в США в таких случаях не лицензируются. Еще хуже, например, с Японией – там системы инспектирования производств, подобной нашей, просто нет. Можно, конечно, специально по заявке компании попытаться организовать инспекцию. Но это, понятно, требует значительного времени, кроме того, что влечет за собой определенную головную боль. И если спонсору кровь из носу хочется включить в ММКИ центры из России, он, конечно, может на это пойти. Хотя в подобных случаях проще отказаться от страны со столь экзотическими требованиями. Не проще ситуация и с другими восточными государствами – Китаем, Кореей. Каждый раз, когда в стране, где производится исследуемый препарат, отсутствует система лицензирования, удовлетворяющая требованиям российского закона, заявителям

приходится изобретать все более и более сложные системы доказательств отсутствия родства с двугорбым кораблем пустынь. Благо, что потерь на этом фронте пока не много: по данным другого опроса³ члены АОКИ лишились на данный момент только двух международных исследований из-за проблем с предоставлением сертификата GMP (по одному в 2016 и 2017 гг.). Но повторимся, заявители продолжают жаловаться на все более усложняющуюся ситуацию вокруг этого вопроса.

На диаграмме 14 представлено соотношение результатов экспертизы документации клинических исследований двумя экспертными организациями: ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ) и Совета по этике, а также даны суммарные итоги работы обеих инстанций. И здесь необходимо отметить появление новой категории результирующего исхода: к вариантам «отказ», «критичный запрос/замечание», «без замечаний» добавился еще один – исследование одобрено без замечаний, однако в разрешении без предупреждения заявителя повышена нижняя возрастная граница детской популяции.

На практике это выглядит так: заявитель подает в Минздрав пакет документов на педиатрическое исследование либо на исследование с участием взрослой и детской популяции одновременно, не получает никаких запросов либо замечаний со стороны экспертных организаций в отношении возраста потенциальных участников, а из полученного разрешения узнает, что возраст детской популяции повышен по нижней возрастной границе. Например, было заявлено исследование в возрасте с 1 года до 18 лет, а в разрешении значится «с 12 до 18 лет». И никаких пояснений, на основании чего был «обрезан» возраст участников.

Диаграмма 14



Источник: данные опроса АОКИ

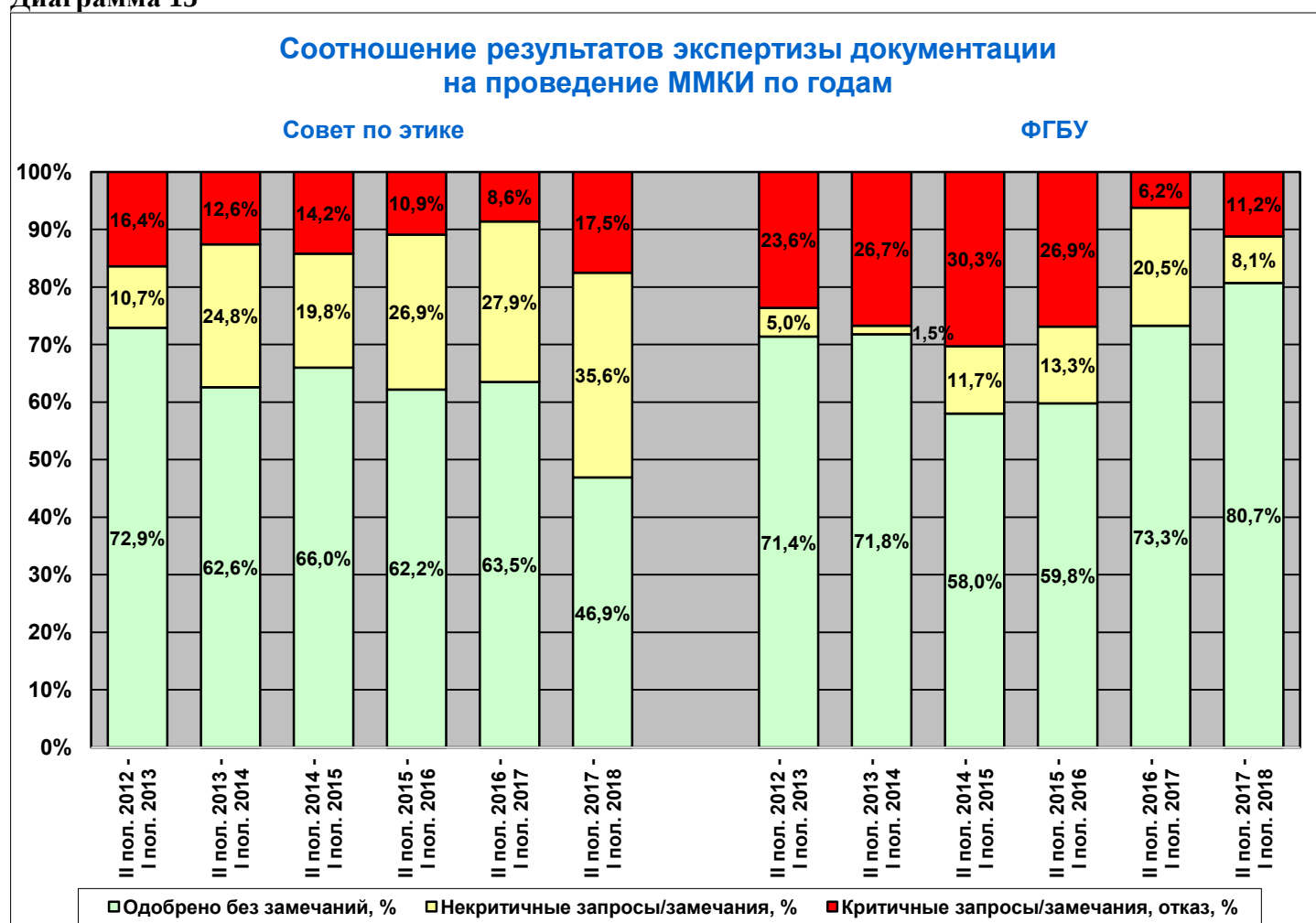
³ по так и не стартовавшим в России ММКИ, заявки на которые подавались в Минздрав России.

Подобные случаи стали наблюдаться с прошлого года. Зачастую заявителю даже сложно понять, с чьей стороны высказаны претензии к возрасту: ни от ФГБУ, ни от Совета по этике никаких замечаний на эту тему он не получал. Приходится дополнительно запрашивать Минздрав. Надо отметить, что подобные исходы имели место не в 100% случаев (о статистике по результатам рассмотрения педиатрических протоколов чуть ниже). Но сам факт появления этой процессуальной новации заставил нас ввести новую категорию: «без запроса повышена нижняя возрастная граница». Из диаграммы 14 видно, что к решению о сокращении возраста участников ФГБУ и Совет по этике идут совсем разными путями. По результатам экспертизы Совета таким образом были «обрезаны» три протокола, по итогам экспертизы ФГБУ – четыре. Результаты же прохождения обеих экспертиз (третий столбец) показывают, что, к сожалению, все это были разные исследования: суммарная цифра пострадавших таким образом ММКИ – семь.

Но вернемся к остальным результатам. Из диаграммы 14 мы также видим, что доля дел, одобренных без замечаний, в этом году оказалась значительно выше в ФГБУ, чем в Совете по этике. В целом доля протоколов, прошедших экспертизу ФГБУ без замечаний (80,7%), выросла по сравнению с прошлогодним результатом на 7,4 процентных пункта и стала лучшей за всю историю наблюдения АОКИ (диаграмма 15).

Наоборот, наихудший за все эти годы показатель по числу одобренных без замечания дел отмечен в Совете по этике – 46,9%. Доля критичных замечаний и/или отказов в этом экспертном органе выросла с 8,6% годом ранее до 17,5%, доля некритичных замечаний – с 27,9% до 35,6%. Это максимальные значения для обеих категорий за все годы наблюдения.

Диаграмма 15



Источник: данные опроса АОКИ

Необходимо отметить, что полученные статистические данные только подтвердили ощущения участников рынка. В последнее время АОКИ получала особенно много жалоб от своих членов на экспертизу Совета по этике. Основанием для претензий стало не только выросшее количество замечаний, но и их содержание. Так, по одному протоколу (а речь идет, напомним, о международных исследованиях, документы по которым проходят этическую экспертизу в разных странах) число сделанных Советом по этике замечаний составило 17!

Характер выносимых замечаний также говорит о растущем расхождении позиций заявителей и членов Совета по этике и радикализации подходов последних. Так, вдруг стало практически обязательным неизвестно откуда взявшееся требование разрабатывать специальную форму информированного согласия для забеременевшей участницы/партнерши участника исследования (в ряде исследований такая форма присутствует изначально, но это не повод требовать ее во всех остальных случаях, затягивая тем самым начало исследования из-за ее отсутствия). Другая вызвавшая вопросы АОКИ новация касалась требования вносить телефон круглосуточной связи в карточку пациента для онкологических протоколов (как выяснилось, ряд экспертов Совета по этике даже не знает назначение карточки и думает, что это телефон для пациентов). По неясным причинам подход Совета к проведению дополнительных (включая генетические) исследований стал весьма категоричным. Отчего-то его члены решили, что подобные исследования имеют право на жизнь, только если прописаны в протоколе (что говорит лишь о плохом знании экспертами текущих мировых тенденций).

Все чаще и чаще встречались в замечаниях экспертной организации требования предоставить не предусмотренную законодательством документацию. Это было бы оправдано в случае, если бы Совет был независимым этическим комитетом в понимании ICH GCP. Но в нашем случае это не так – данный орган создан с единственной целью – работа по заданиям Минздрава России. Все действия Совета, включая закрытый перечень документов для экспертизы, четко регламентированы действующим российским законодательством. И выходить за эти рамки он не вправе. Правда, сами эксперты так не считают. И на первое обращение АОКИ в отношении растущих проблем с этической экспертизой Совет гордо ответил, что он «наделен полномочиями выражать свое мнение с точки зрения гуманизма, нравственности и биомедицинской этики в том числе в тех ситуациях, которые не нашли отражение в законодательстве».

Позиция «над законом» очень удобна, однако не стоит считать представителей международной индустрии клинических исследований полными дилетантами в вопросах этики. Отрасль вполне способна вести диалог о нравственности и гуманизме, особенно когда на чаше весов лежат исследования, участие в которых дает конкретным пациентам реальный шанс как минимум на улучшение качества жизни, а то и на ее продление.

В том, что произошло с экспертизой Совета по этике, есть частично и вина АОКИ. Слишком долго мы концентрировали свое внимание на ФГБУ, где раньше дела с экспертизой обстояли значительно хуже. Более того, по сравнению с ФГБУ замечания Совета по этике долгие годы казались скорее досадной неприятностью, чем серьезной проблемой. Тем более, что чаще всего они носили не критичный характер, выносились «в рабочем порядке», и зачастую компаниям было проще согласиться, чем доказывать свою правоту.

С увлечением занимаясь решением других насущных проблем, мы пропустили кардинальную смену тренда, момент, когда вырос дракон. Но, пусть мы поздно спохватились, АОКИ, думается, все же имеет неплохие шансы быть услышанной. Во всяком случае первая попытка диалога состоялась: нам удалось донести до экспертной организации вопросы бизнес-сообщества к ее деятельности. Полагаем, через некоторое время станет ясно, оправдались ли надежды на мирный договор с учетом интересов всех сторон: больше всех от этого выиграли бы российские пациенты, для которых участие в международных исследованиях приобретает все большее значение на фоне ситуации со здравоохранением в России.

Но вернемся к статистике. К сожалению, несмотря на сильное улучшение показателей экспертизы ФГБУ, «провал» Совета по этике ощутимо ухудшил совокупный результат по итогам обеих экспертиз (таблица 1). За анализируемый период последний составил лишь 36,1%, уменьшившись за прошедший год на 9,8 процентных пункта. Это еще один антирекорд за весь период наблюдения. И в этот раз – явная «заслуга» действующих экспертов Совета по этике.

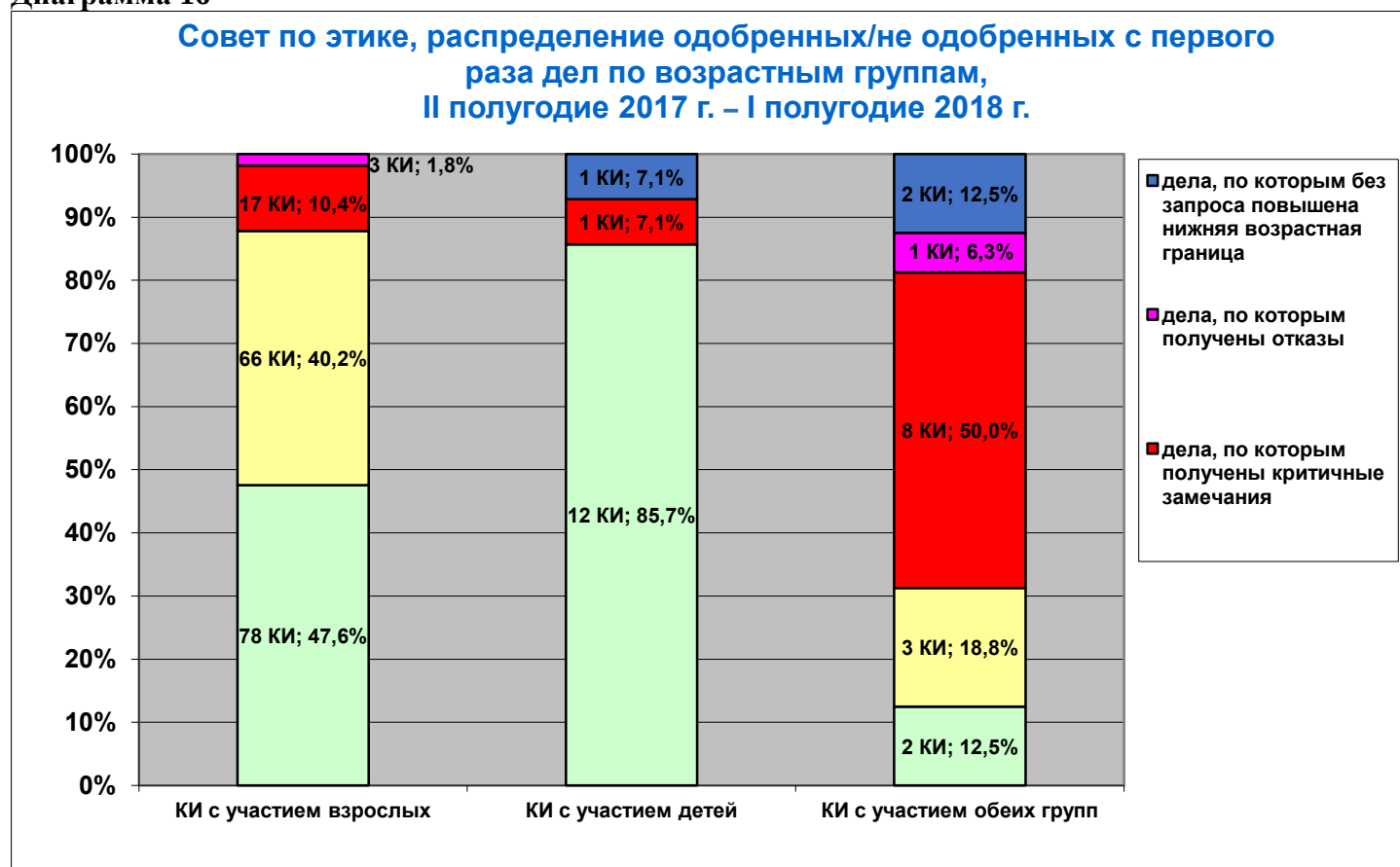
Таблица 1

Динамика положительного итога рассмотрения материалов ММКИ по результатам обеих экспертиз по годам						
Период, вошедший в анализ	I полугодие 2013 г.	II полугодие 2013 г. - I полугодие 2014 г.	II полугодие 2014 г. - I полугодие 2015 г.	II полугодие 2015 г. - I полугодие 2016 г.	II полугодие 2016 г. - I полугодие 2017 г.	II полугодие 2017 г. - I полугодие 2018 г.
Доля положительных заключений по результатам обеих экспертиз при рассмотрении материалов ММКИ	51,5%	43,7%	42,6%	38,3%	45,9%	36,1%

Источник: данные опроса АОКИ

На диаграммах 16 и 17 можно наблюдать, какие решения Совета по этике и ФГБУ принимались в зависимости от возрастной группы потенциальных участников (взрослые, дети либо обе популяции одновременно).

Диаграмма 16



Источник: данные опроса АОКИ

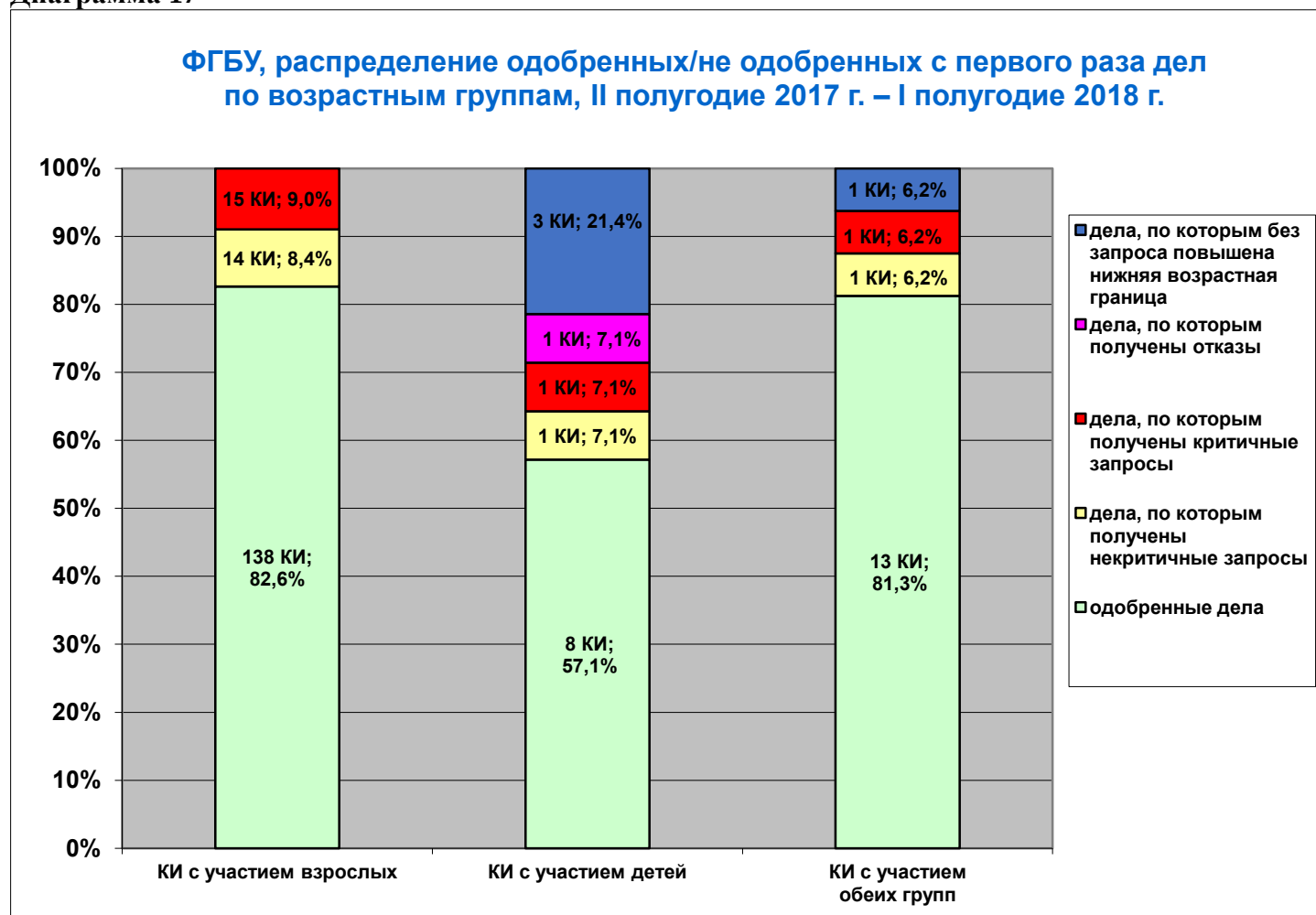
Ситуация с одобрением Советом по этике протоколов, в которых предполагается участие исключительно детской популяции, выглядит весьма неплохо (диаграмма 16). Доля одобренных с

первого раза дел (85,7%) оказалась здесь почти в два раза выше, чем в исследованиях с участием взрослых, и на 22,1 процентных пункта превысила таковую годом ранее (63,6%). Гораздо хуже обстояли дела в исследованиях с участием обеих возрастных групп. Там доля одобренных с первого раза дел была минимальной, всего 12,5%, в то время как доля критичных запросов и отказов составила 56,3%. Еще 12,5% пришлось на повышение нижней возрастной границы участников исследования без запроса (уведомления) спонсора.

Дела с распределением замечаний ФГБУ обстоят более предсказуемо (диаграмма 17). Минимум одобренных с первого раза протоколов пришелся именно на педиатрические исследования – 57,1%. Это лучше, чем годом ранее, когда их доля составляла 50%. По одному исследованию (7,1%) получили отказ, критичный запрос и некритичный запрос. В трех ММКИ (21,4%) возраст участников был повышен без направления запроса спонсору.

В исследованиях с участием обеих возрастных групп доля одобренных в первого раза дел (81,3%) оказалась почти такой же, как и в исследованиях с участием только взрослой популяции (82,6%). Для сравнения – показатель прошлого года был повышен сразу на 18,8 процентных пункта. По одному исследованию (6,2%) получили критичный запрос и некритичный запрос. Еще в одном исследовании возраст участников был увеличен без какого-либо запроса спонсора.

Диаграмма 17

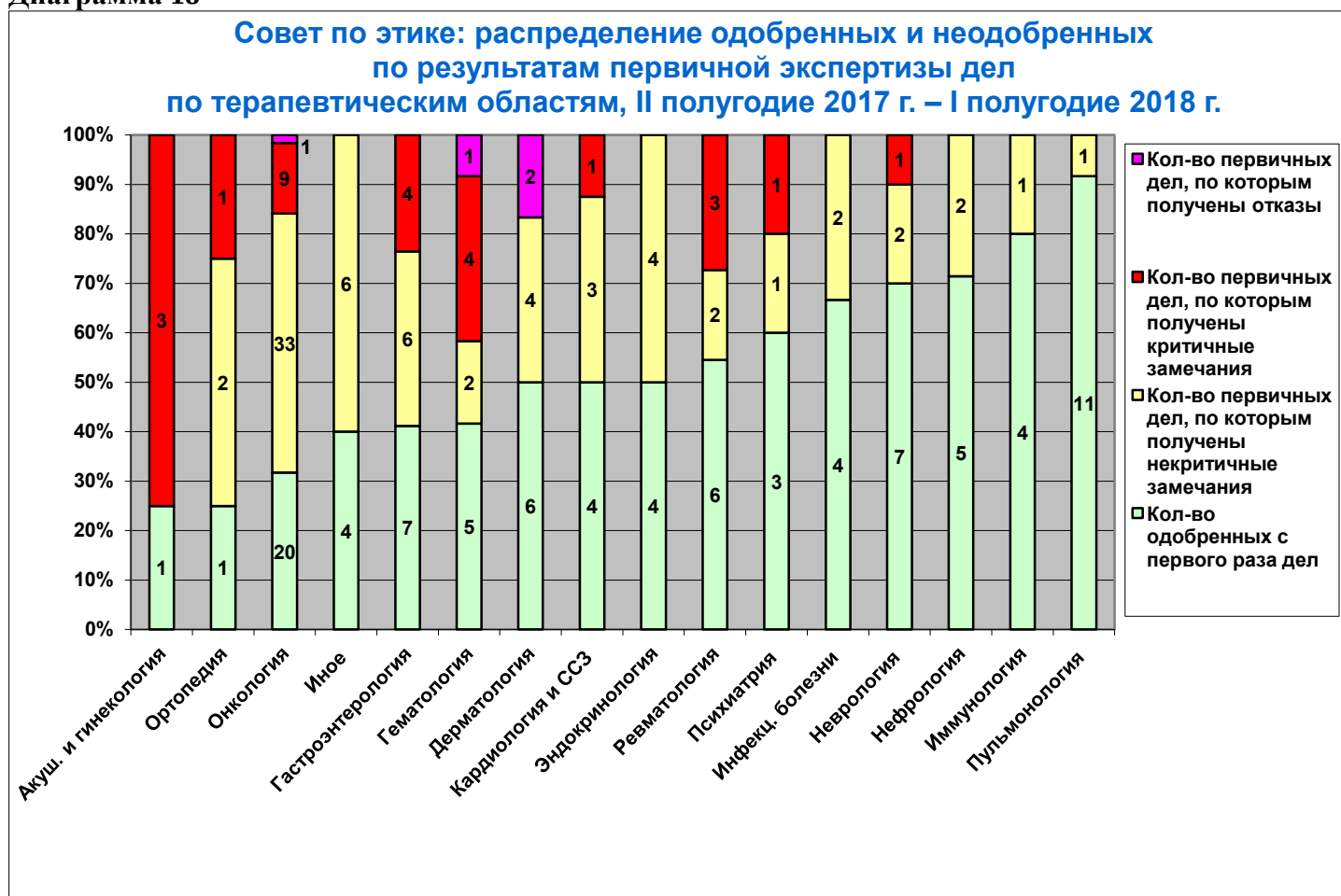


Источник: данные опроса АОКИ

На диаграмме 18 и в таблице 2 представлено распределение результатов экспертизы Совета по этике в зависимости от терапевтической области планируемых исследований.

Если отбросить такие небольшие по числу инициируемых исследований области, как акушерство/гинекология и ортопедия, наименьшая доля одобренных без замечаний Совета по этике исследований приходится на онкологию – лишь 32%. Год назад эта доля составляла 52%, тоже крайне низкий результат.

Диаграмма 18



Источник: данные опроса АОКИ

Но сейчас он стал недопустимо низким – лишь треть исследований в онкологии не получают каких-либо замечаний со стороны экспертов Совета по этике. И пусть большинство из них носят не критичный характер – 52% от общего числа рассмотренных, однако не стоит забывать, что даже не критичное замечание – проблема в международных исследованиях. Возможно, эксперты Совета думают, что вынесенное в «рабочем порядке» замечание – этакая ничего не значащая для заявителя мелочь. Но ни один спонсор ММКИ (не говоря уж о CRO) не может исправить документ «в рабочем порядке», не поставив в известность штаб-квартиру. То есть необходимо перевести замечание, отправить его центральной команде, принять решение, исправить документ либо написать разъяснения, направить ответ в Минздрав, и, наконец, если ответ удовлетворит регулятора, получить заветное разрешение. На это уходит самое ценное, что есть в клиническом исследовании, – время. А в данном случае время подчас

бесценное – время онкологических пациентов. Если же речь идет о конкурентном наборе – это шанс конкретных российских пациентов включиться в международный протокол.

А что на другой чаше весов? Какое-нибудь замечание Совета о том, что в документах не хватает формы согласия партнерши участника клинического исследования на случай ее внезапной беременности. И все это в исследовании, посвященном раку предстательной железы (реальная история). Действительно, а вдруг, несмотря на все предостережения, партнерша больного раком предстательной железы забеременеет, и у нее надо будет попросить согласие на наблюдение? В интересах «гуманизма, нравственности и биомедицинской этики» лучше запастись подобной формой на такой случай заранее, пусть даже набор пациентов в России из-за этого задержится.

Помимо онкологии, продолжает вызывать беспокойство низкая доля одобренных без замечаний Совета по этике исследований в гематологии (42%). В прошлогоднем опросе рассматриваемый показатель в данной терапевтической области был наименьшим, но и тогда он составлял 47,4%. Сейчас же снизился еще на пять процентных пунктов. Стоит также отметить, что в отличие от онкологии, где суммарная доля критичных замечаний и отказов составила 15,9%, в гематологии это 41,6% – недопустимо много для столь серьезной области заболеваний.

С сожалением приходится констатировать, что картина, полученная нами при анализе экспертизы Совета по этике в целом, при рассмотрении конкретных терапевтических областей выглядит совсем удручающей. Ухудшение ситуации ударило в первую очередь по областям, где угроза жизни пациентов стоит наиболее остро, – онкологии и гематологии. Пусть это лежит на совести экспертов.

Таблица 2

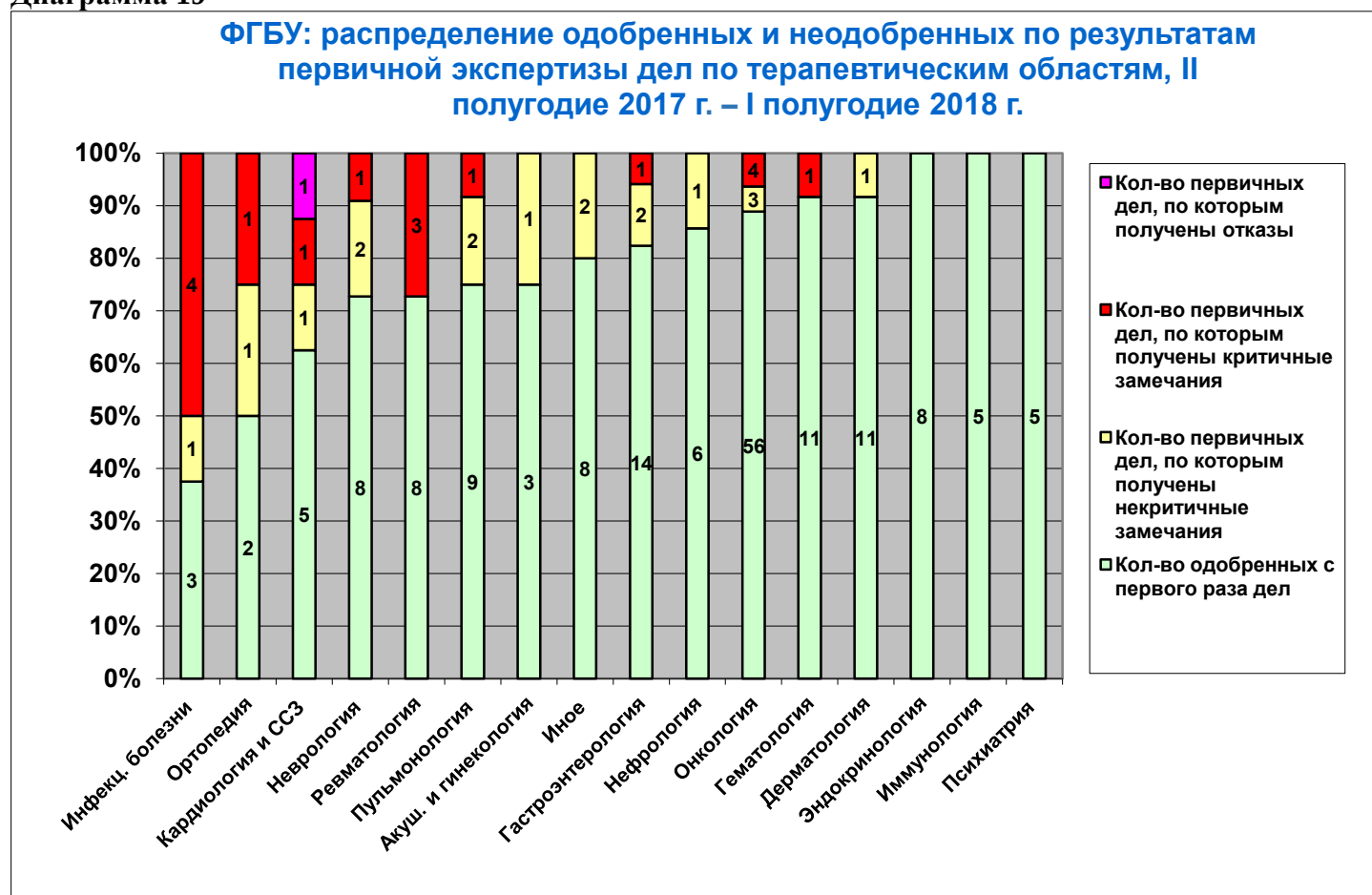
Совет по этике: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям, II полугодие 2017 г. – I полугодие 2018 г.									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотренных первичных дел	Кол-во одобренных с первого раза дел	% одобренных с первого раза дел от общего числа рассмотренных	Кол-во первичных дел, по которым получены некритичные замечания	% дел с некритичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные замечания	% дел с критичными замечаниями и от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	% дел с отказами от общего числа рассмотренных дел
Онкология	63	20	32%	33	52%	9	14,3%	1	1,6%
Гастроэнтерология	17	7	41%	6	35%	4	23,5%	0	0,0%
Гематология	12	5	42%	2	17%	4	33,3%	1	8,3%
Дерматология	12	6	50%	4	33%	0	0,0%	2	16,7%
Пульмонология	12	11	92%	1	8%	0	0,0%	0	0,0%
Ревматология	11	6	55%	2	18%	3	27,3%	0	0,0%
Неврология	10	7	70%	2	20%	1	10,0%	0	0,0%
Кардиология и ССЗ	8	4	50%	3	38%	1	12,5%	0	0,0%
Эндокринология	8	4	50%	4	50%	0	0,0%	0	0,0%
Нефрология	7	5	71%	2	29%	0	0,0%	0	0,0%
Инфекционные болезни	6	4	67%	2	33%	0	0,0%	0	0,0%
Иммунология	5	4	80%	1	20%	0	0,0%	0	0,0%
Психиатрия	5	3	60%	1	20%	1	20,0%	0	0,0%
Акушерство и гинекология	4	1	25%	0	0%	3	75,0%	0	0,0%
Ортопедия	4	1	25%	2	50%	1	25,0%	0	0,0%
Иное	10	4	40%	6	60%	0	0,0%	0	0,0%
Итого	194	92	47%	71	37%	27	13,9%	4	2,1%

Источник: данные опроса АОКИ

На диаграмме 19 и в таблице 3 показано, как распределялись по терапевтическим областям результаты экспертизы ФГБУ. Здесь самый низкий процент одобренных без запросов протоколов пришелся на инфекционные заболевания – 37,5%. И 50% от всех рассмотренных дел получили в этой области критичные запросы. Необходимо отметить, что показатели по сравнению с предыдущим опросом серьезно ухудшились – тогда они тоже были низкими, хотя и не настолько, – 66,7% одобренных с первого раза дел и 33,3% протоколов с замечаниями, носящими критичный характер. К сожалению, полученный результат вполне совпадает с ощущениями заявителей – больше всего вопросов к экспертизе ФГБУ возникает именно в области инфекционных заболеваний.

В других областях ситуация гораздо лучше, и, глядя на статистику, можно вновь порадоваться столь значительным переменам к лучшему в экспертизе данного федерального учреждения.

Диаграмма 19



Источник: данные опроса АОКИ

Таблица 3

ФГБУ: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям, II полугодие 2017 г. – I полугодие 2018 г.									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотренных первичных дел	Кол-во одобренных с первого раза дел	% одобренных с первого раза дел от общего числа рассмотренных	Кол-во первичных дел, по которым получены не критичные замечания	% дел с не критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные замечания	% дел с критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	% дел с отказами от общего числа рассмотренных дел
Онкология	63	56	88,9%	3	4,8%	4	6,3%	0	0,0%
Гастроэнтерология	17	14	82,4%	2	11,8%	1	5,9%	0	0,0%
Гематология	12	11	91,7%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%
Дерматология	12	11	91,7%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%
Пульмонология	12	9	75,0%	2	16,7%	1	8,3%	0	0,0%
Неврология	11	8	72,7%	2	18,2%	1	9,1%	0	0,0%
Ревматология	11	8	72,7%	0	0,0%	3	27,3%	0	0,0%
Иное	10	8	80,0%	2	20,0%	0	0,0%	0	0,0%
Инфекционные болезни	8	3	37,5%	1	12,5%	4	50,0%	0	0,0%
Кардиология и ССЗ	8	5	62,5%	1	12,5%	1	12,5%	1	12,5%
Эндокринология	8	8	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Нефрология	7	6	85,7%	1	14,3%	0	0,0%	0	0,0%
Иммунология	5	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Психиатрия	5	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Акушерство и гинекология	4	3	75,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ортопедия	4	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	0	0,0%
Итого	197	162	82,2%	17	8,6%	17	8,6%	1	0,5%

Источник: данные опроса АОКИ

Как обычно, в своем опросе мы, помимо прочего, просили компании оценить справедливость полученных замечаний экспертных организаций. Надо сказать, что результаты этой оценки ощутимо изменились по сравнению с предыдущим годом.

Так, на диаграмме 20 видно, как воспринимались компаниями замечания Совета по этике по итогам этого и прошлого опросов. Доля несогласия с оценкой Совета выросла, но не так сильно – с 14% до 17%. Зато существенно изменились доли сегментов, отражающих оценки «согласны» и «согласны частично». Так, процент согласия с замечаниями экспертной организации резко сократился – с 63% до 40%. Меньше (39%) было только в 2014 г. Доля же «частичного согласия» почти пропорционально увеличилась – с 23% по итогам опроса 2017 г. до 43% в этом году.

О чем говорят эти данные? Традиционно отношение заявителей к экспертизе Совета по этике было более спокойным, чем к экспертизе ФГБУ, по одной простой причине – замечания не столь критичны, потенциально их проще учесть. Это в определенной степени влияет и на субъективную оценку – проще внутренне согласиться, чем объяснять, в чем состоит возражение. Но, как мы видим, проблема с ухудшением качества экспертизы Совета по этике, описанная выше, нашла прямое и непосредственное отражение в восприятии компаний.

Диаграмма 20



Источник: данные опроса АОКИ

На диаграмме 21 можно наблюдать, как оценивали компании запросы ФГБУ в 2018 и 2017 гг. Здесь тоже произошли заметные изменения, причем в лучшую сторону. Так, доля «несогласия» уменьшилась за прошедший год с 35% до 19%. Надо сказать, что это абсолютный рекорд за все время нашего наблюдения за этим параметром. Для сравнения: в 2014 г. он составлял 75%!

Существенно изменились и другие оценки. Так, доля случаев, когда компании были «частично согласны» с запросами ФГБУ, снизилась с 43% до 16%, а доля случаев «согласия» выросла с 22% (предыдущий максимум доверия) аж до 65% – наглядное признание изменений, которые произошли в учреждении.

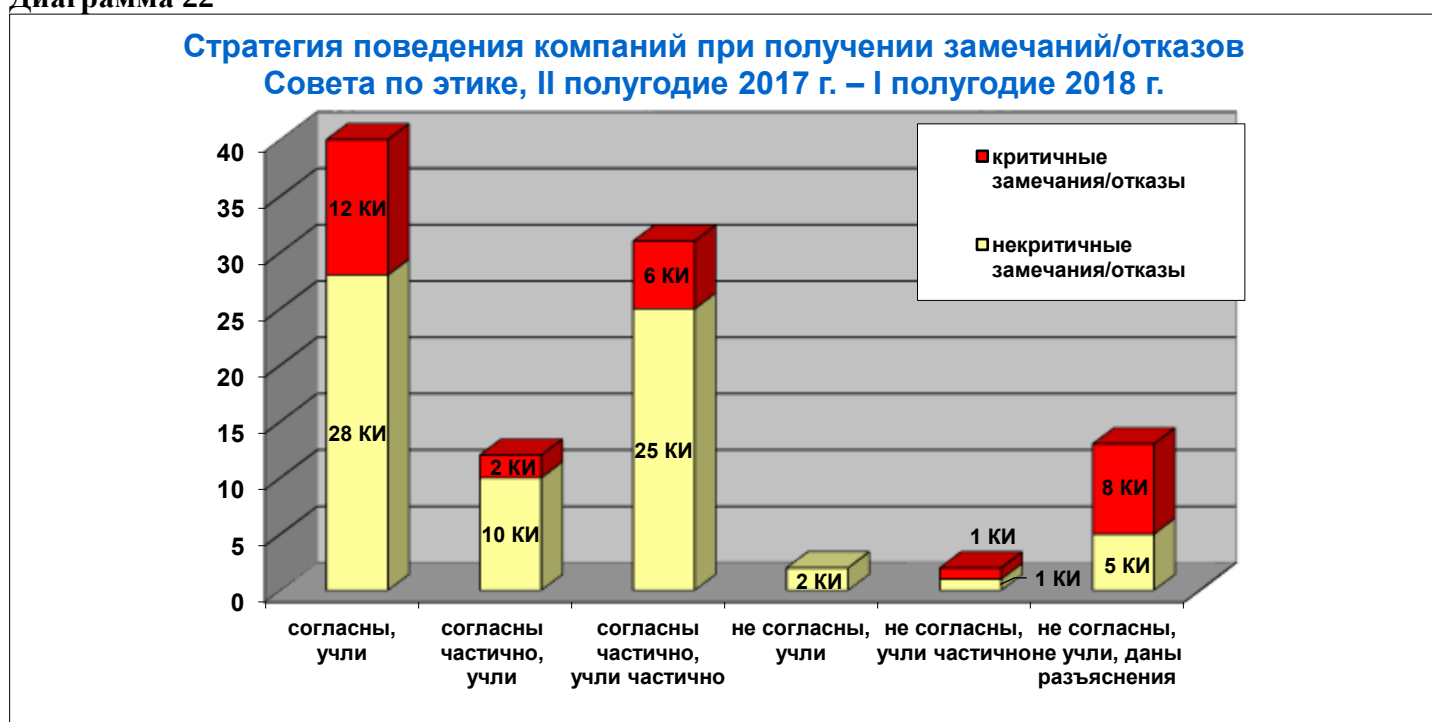
Диаграмма 21



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграммы 22 и 23 показывают, какую стратегию выбирали компании при получении запросов и замечаний экспертных органов. Как обычно, в отношении экспертизы Совета по этике наиболее распространенной линией поведения заявителей является стратегия «согласны, учли» – 40% всех случаев (62% по опросу прошлого года). Чуть меньше трети, 31%, за стратегией – «согласны частично, учли частично». Годом ранее в эту категорию попали лишь 8,1% случаев. Наконец, третьей по распространенности стратегией поведения стало «не согласны, не учли, даны разъяснения» – 13% против 6,8% годом ранее.

Диаграмма 22

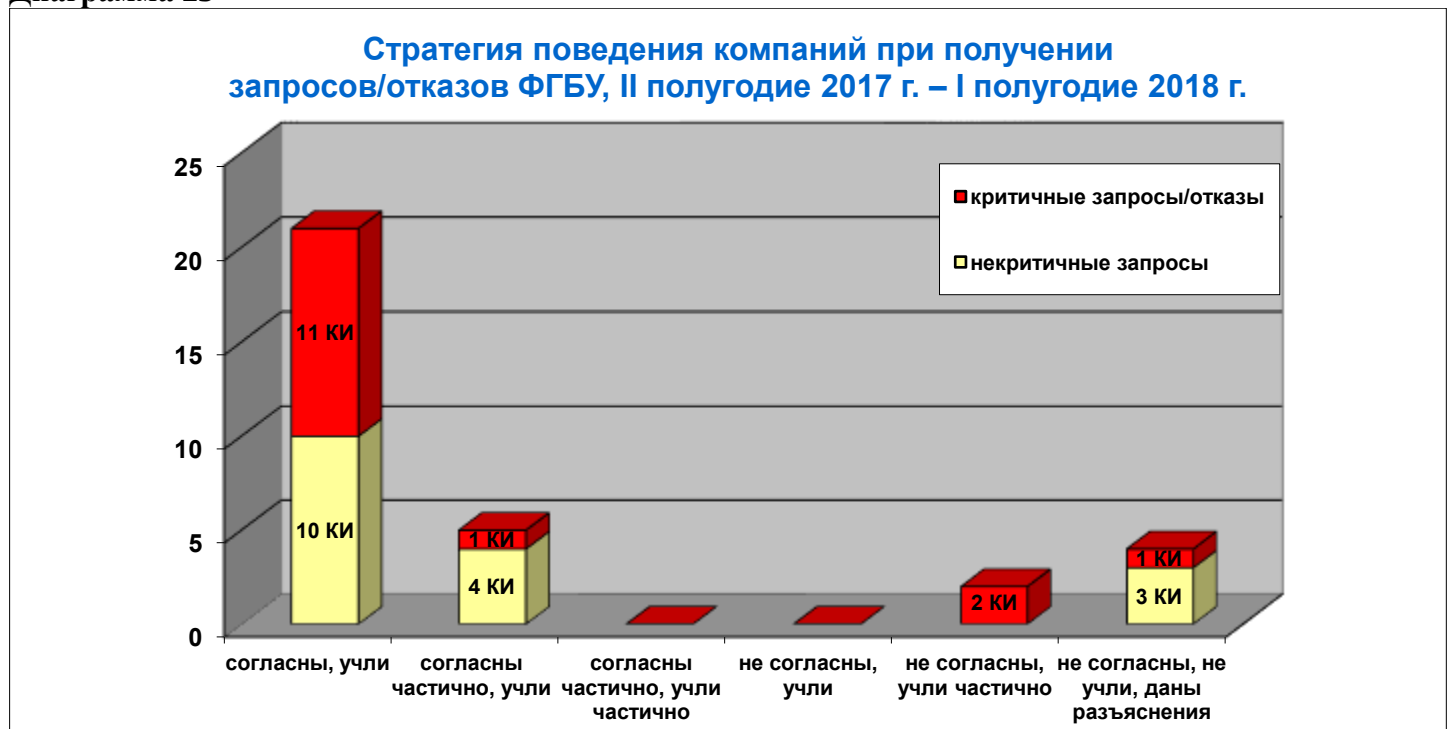


Источник: данные опроса АОКИ

При получении запросов ФГБУ (диаграмма 23) компании чаще всего за анализируемый период, как и в случае с Советом по этике, прибегали к стратегии «согласны, учли» – 65,6% случаев (лишь 22% годом ранее). Далее следует категория «согласны частично, учли» – 15,6% случаев (почти столько же, 17% – по результатам опроса 2017 г.). Третьей по распространенности являлась стратегия «не согласны, не учли, даны разъяснения» – 12,5% (20,3% в 2017 г.). Наконец, самой редкой линией поведения стало «не согласны, учли частично» – 6,3% (6,8% годом ранее).

И ни разу за рассматриваемый период компании во взаимоотношениях с ФГБУ не выбрали стратегию «не согласны, учли» (8,5% случаев по опросу 2017 г.) и «согласны частично, учли частично» (самая распространенная линия поведения годом ранее – 25,4% случаев).

Диаграмма 23



Источник: данные опроса АОКИ

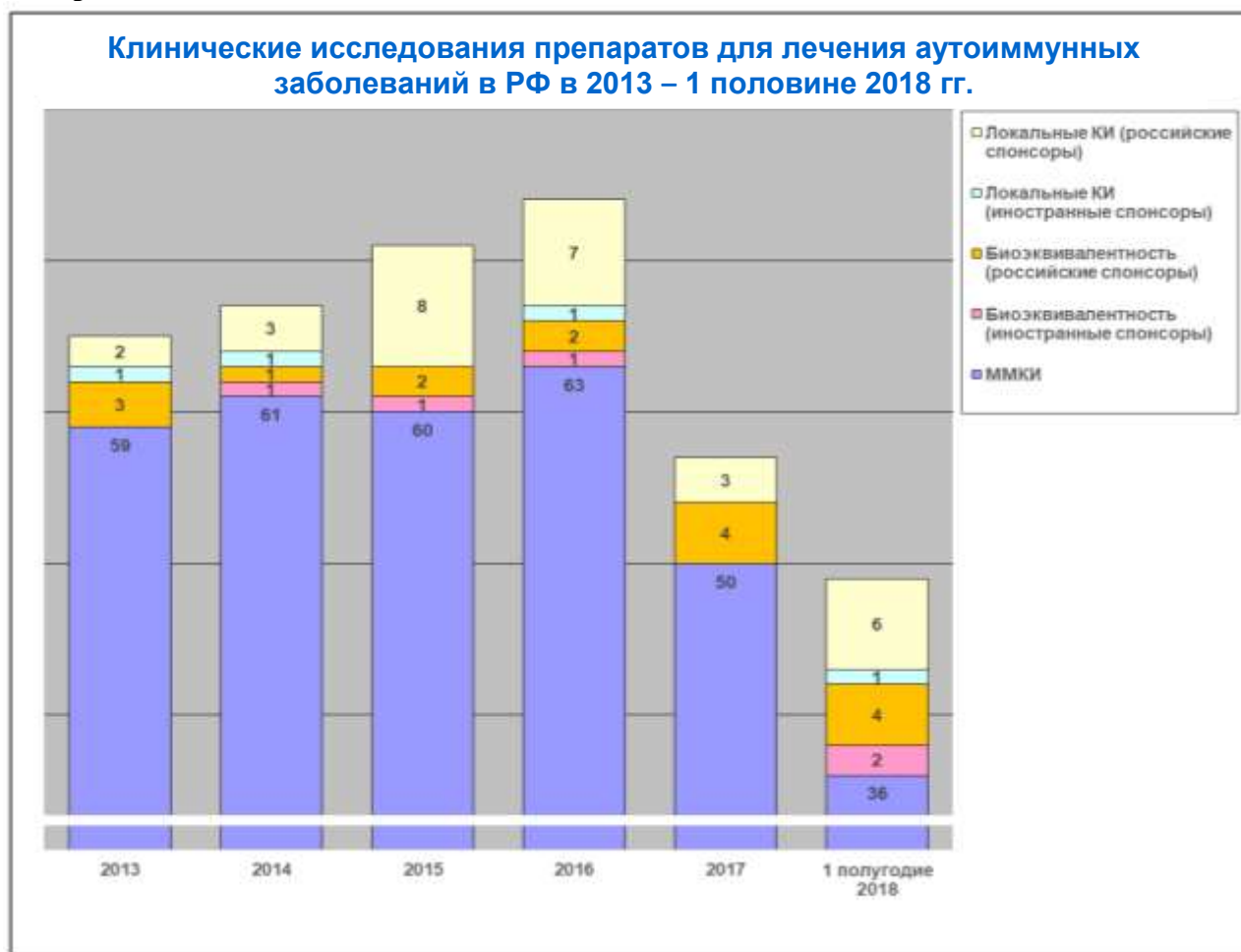
СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Объектом анализа стали клинические исследования, разрешения на проведение которых в России по данным реестра Минздрава были получены в период с января 2013 г. по июль 2018 г. Выборка формировалась на основе указанной в протоколе нозологии и, если такого указания не было, на основе показаний к применению исследуемого препарата. Так как аутоиммунные заболевания могут относиться к различным терапевтическим областям, рассматриваемые нами исследования относятся к гастроэнтерологии⁴, гематологии⁵, дерматологии⁶, неврологии⁷, ревматологии⁸ и др. При этом мы исключили из выборки препараты для лечения отдельных специфических заболеваний⁹, оставив их для возможного будущего рассмотрения.

Структура рынка клинических исследований препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний

Общее представление о структуре рынка дает диаграмма 24.

Диаграмма 24



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

⁴ Язвенный колит, болезнь Крона и др.

⁵ Первичная иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия и др.

⁶ Псориаз.

⁷ Рассеянный склероз, миастения гравис и др.

⁸ Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, первичный синдром Шегрена, дерматомиозит и др.

⁹ Применяющиеся для лечения IgA-нефропатии, хронической нейтропении, APS/PASLI, первичных иммунодефицитов, диабета 1 типа.

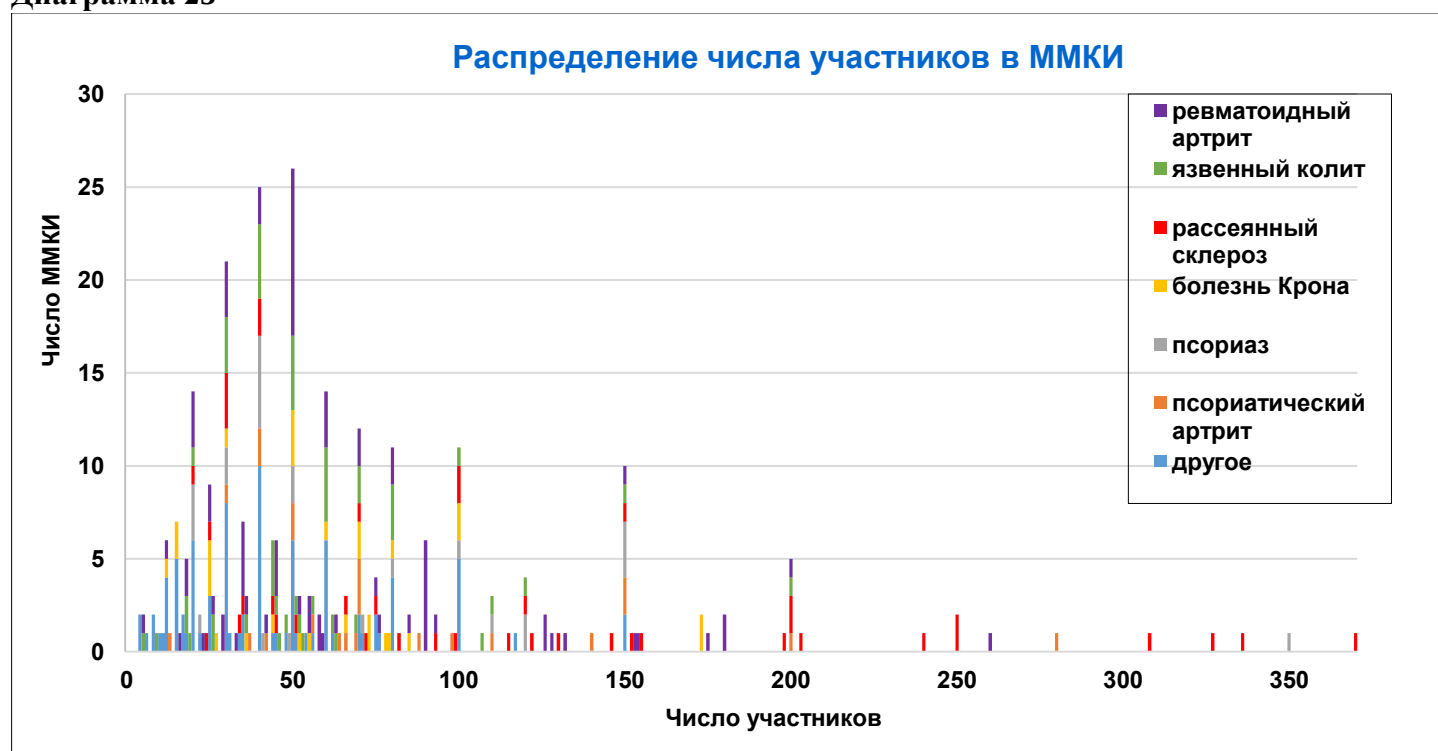
В 2013 – первой половине 2018 гг. в России были выданы разрешения на проведение 383 исследований препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний, из которых 329, т.е. 86% – международные многоцентровые. Оставшиеся 54 исследования распределились следующим образом: 29 – локальные исследования российских спонсоров, четыре – локальные исследования зарубежных спонсоров, 16 – исследования биоэквивалентности, инициированные российскими компаниями, и пять – исследования биоэквивалентности зарубежных спонсоров.

С начала 2013 г. по середину 2018 г. соотношение между исследованиями разных видов оставалось практически без изменений. Можно отметить только небольшое снижение числа ММКИ в 2017 г., на 18% от среднего значения за предыдущие четыре года (2013–2016 гг.). Наблюдается также неравномерная активность российских спонсоров в проведении локальных исследований: в 2015, 2016 и, как наметилось, в 2018 гг. она выше, чем в 2013, 2014 и 2017 гг. Но при таких малых абсолютных значениях это может объясняться случайными колебаниями.

ММКИ

Из 329 ММКИ 200 исследований относятся к III фазе, 97 к II фазе, 11 к фазе IV, девять к фазе I. Оставшиеся 12 ММКИ – это исследования фаз I/II, I/III, II/III и III/IV. Заявленное число участников в ММКИ колеблется от четырех до 750, в 80% случаев от 20 до 150 человек, среднее число участников 71, медианное – 50. Распределение числа участников в ММКИ отражено на диаграмме 25.

Диаграмма 25¹⁰



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Десятка названных в протоколах нозологий-лидеров выглядит следующим образом: ревматоидный артрит – 74 ММКИ, язвенный колит – 46, рассеянный склероз – 41, болезнь Крона – 29, псориаз – 25, псориатический артрит – 24, аксиальный спондилоартрит¹¹ – 23, системная красная волчанка – 17, ювенильный идиопатический артрит – 13, волчаночный нефрит – 9.

¹⁰ Из диаграммы исключено исследование средства от ревматоидного артрита с 750 участниками.

¹¹ Включая анкилозирующий спондилит.

Действующие вещества, которые чаще других упоминались в протоколах, представлены в таблице 4. Они охватывают 36% всех ММКИ средств для лечения аутоиммунных заболеваний, проводившихся в России за 5,5 лет.

Таблица 4

МНН в ММКИ препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний в РФ в 2013 – 1 половине 2018 гг.			
МНН	Число ММКИ	Нозология и число ММКИ	Компания и число ММКИ
Секукинумаб	22	псориаз – 7	Novartis – 22
		псориатический артрит – 6	
		аксиальный спондилоартрит – 6	
		ревматоидный артрит – 1	
		ювенильный идиопатический артрит – 1	
		рассеянный склероз – 1	
Адалимумаб	17	ревматоидный артрит – 8	Amgen – 2, Boehringer – 2, Fujifilm – 2, Pfizer – 1, Hexal – 1
		псориаз – 5	Boehringer – 2, Coherus – 2, Merck – 1, Milan – 1
		болезнь Крона – 2	Boehringer – 1, AbbVie – 1
		аксиальный спондилоартрит – 1	AbbVie – 1
		язвенный колит – 1	AbbVie – 1
Упадацитиниб	14	ревматоидный артрит – 8	AbbVie – 14
		болезнь Крона – 3	
		язвенный колит – 2	
		псориатический артрит – 1	
Тофацитиниб	12	псориатический артрит – 3	Pfizer – 12
		ревматоидный артрит – 3	
		ювенильный идиопатический артрит – 3	
		аксиальный спондилоартрит – 2	
		язвенный колит – 1	
Филготиниб	12	ревматоидный артрит – 6	Gilead – 3, Galapagos – 3
		болезнь Крона – 3	Gilead – 2, Galapagos – 1
		язвенный колит – 3	Gilead
Озанимод	11	болезнь Крона – 4	Celgene – 4
		рассеянный склероз – 4	Receptos – 7
		язвенный колит – 3	
Бимекизумаб	8	аксиальный спондилоартрит – 3	Биофарма – 8
		псориаз – 3	
		псориатический артрит – 2	
Иксекизумаб	8	аксиальный спондилоартрит – 4	Eli Lilly – 8
		псориаз – 2	
		псориатический артрит – 2	
Сарилумаб	8	ревматоидный артрит – 6	Sanofi – 8
		ювенильный идиопатический артрит – 2	
Этанерцепт	7	ревматоидный артрит – 4	Pfizer – 2, Hexal – 1, Coherus – 1
		псориаз – 2	Hexal – 1, Coherus – 1
		псориатический артрит – 1	Amgen – 1
<i>Остальные 117 МНН</i>	210		

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Рейтинг компаний-лидеров по проведению ММКИ препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний представлен в таблице 5. Суммарно эти компании инициировали 68% всех рассматриваемых ММКИ.

Таблица 5

Компании, проводившие ММКИ препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний в РФ в 2013 – 1 половине 2018 гг.		
Место	Компания	Число исследований
1	Novartis	35
2-3	AbbVie Pfizer	по 21 каждая
4	Eli Lilly	16
5	Janssen-Cilag	15
6	F. Hoffmann-La Roche	12
7-9	Gilead Sciences, Sanofi, Биофарма	по 9 каждая
10-11	Amgen, Takeda	по 8 каждая
12-15	Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck, Receptos	по 7 каждая
16-17	Actelion, Boehringer	по 6 каждая
18-21	Biogen, Celgene, Galapagos, Genzyme	по 5 каждая
	Остальные 62 компании	106 в сумме

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования

Большинство локальных исследований проводили российские спонсоры. Абсолютным лидером здесь является Биокад с 17 исследованиями десяти препаратов за 5,5 лет. Четыре из этих десяти препаратов – оригинальные разработки¹², они изучались в восьми из 17 исследований¹³. В остальных девяти исследованиях Биокад изучал пять биоаналогов и один дженерик¹⁴.

Валента Фарм провела два исследования фампридина, улучшающего походку при рассеянном склерозе. По одному исследованию провели еще десять российских компаний. Среди препаратов в этих исследованиях оригинальных разработок нет, но есть два случая приобретения прав на разработку: олокизумаб принадлежит Р-Фарм, а терализумаб – компании ТераМАБ.

Основные нозологии в локальных протоколах отечественных компаний: рассеянный склероз (десять исследований), ревматоидный артрит (восемь) и анкилозирующий спондилит (три).

Четыре локальных исследования провели зарубежные спонсоры. InteKrin занималась изучением INT131 (интекрин безилат) при рассеянном склерозе. Pharmacyclics вместе с Janssen Biotech провели исследование ибрутиниба при аутоиммунной гемолитической анемии. AbbVie инициировали исследование III фазы для рисанкизумаба при псориазе. И, наконец, хорватская компания Belupo изучала эффективность и безопасность бетаметазона в виде спрея, тоже при псориазе.

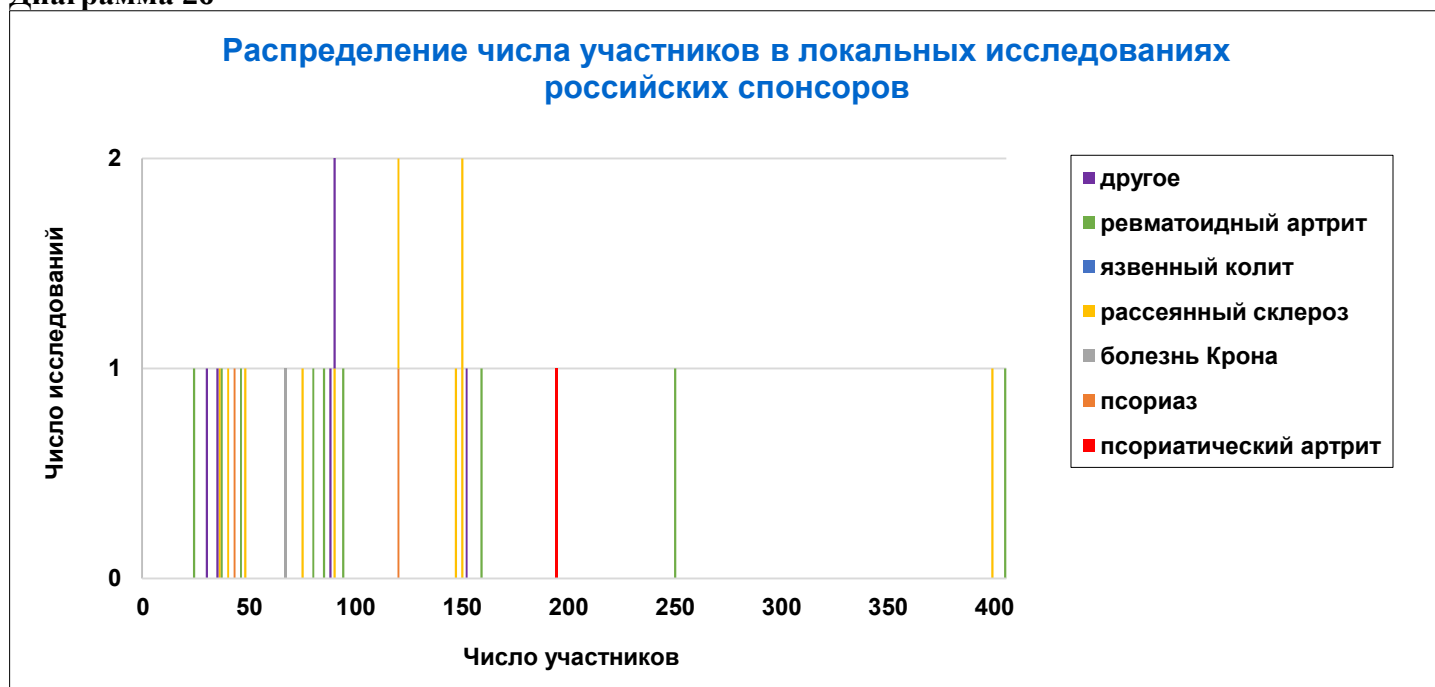
¹² BCD-085, моноклональное антитело против интерлейкина-17; BCD-121, биспецифическое моноклональное антитело против фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-17 одновременно; BCD-132, моноклональное антитело против CD20; BCD-089, моноклональное антитело против интерлейкина-6.

¹³ Причем в пяти протоколах фигурировал BCD-085.

¹⁴ Биоаналоги интерферона бета-1a, пэгинтерферона бета-1a (два исследования), адалимумаба, инфликсимаба (три исследования) и ритуксимаба, а также дженерик Тимексона (глатирамера ацетат).

В каждом из 33 локальных исследований, согласно данным реестра Минздрава, приняли участие от 24 до 405 человек, среднее число участников – 116 (диаграммы 26, 27), медианное – 88.

Диаграмма 26



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 27



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Исследования биоэквивалентности

Из 16 исследований биоэквивалентности, инициированных российскими спонсорами, в шести случаях объектом был финголимод, МНН препарата Гилениа, патентная защита на рецептуру которого истекает в 2019 г. Он используется в терапии рассеянного склероза. Финголимодом заинтересовались Новосибхимфарм (два исследования), Биокад, Фармасинтез, Натива и Медисорб (по одному исследованию).

В четырех исследованиях изучался лефлуномид, средство используется при ревматоидном и псориатическом артрите. Государственную регистрацию препаратов лефлуномида с 2011 г. получили шесть российских компаний. В их числе проводившие исследования в 2013–2018 гг. Берёзовский фармацевтический завод, Медимэкс и ЭвоФарм. Компания Инкамфарм на конец августа 2018 г. еще проводила исследование этого препарата.

В трех исследованиях биоэквивалентности изучался терифлуномид, применяющийся в лечении рассеянного склероза и включенный в 2017 г. в программу «семь нозологий». Спонсорами этих исследований выступили Биокад, Технология лекарств и Валента Фарм.

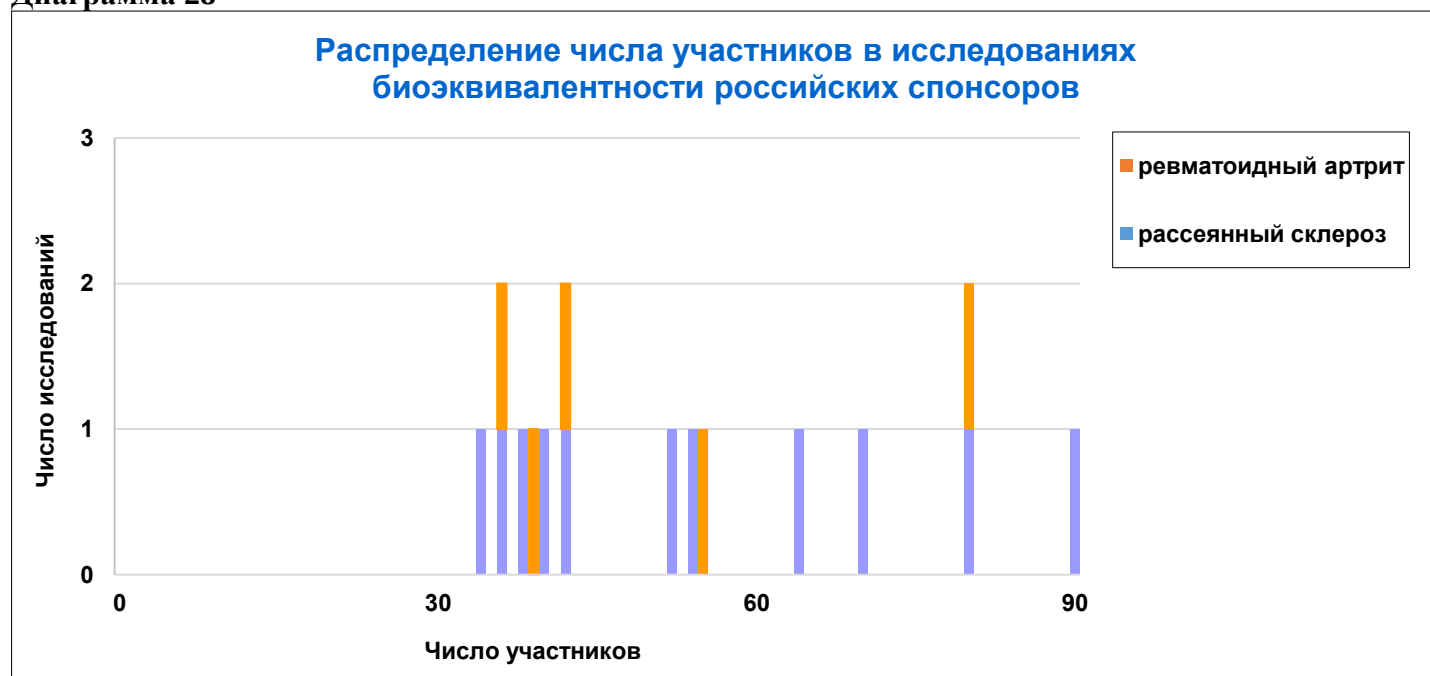
Биокад и Исследовательский Институт Химического Разнообразия также провели по одному исследованию диметилфумарата, еще одного препарата для лечения рассеянного склероза. Исследование иммунодепрессанта гидроксихлорохина, проведенное Биокомом в 2014–2016 гг., позволило компании зарегистрировать препарат в России в 2017 г.

Еще пять исследований биоэквивалентности провели в России зарубежные спонсоры. Собственные джерики финголимода тестировали Hetero Labs, Long Sheng Pharma Rus и Teva. Последняя также провела исследование терифлуномида. Наконец, представительство индийской Simpex Pharma изучало дженерик лефлуномида.

Таким образом, в исследованиях биоэквивалентности российские и зарубежные компании в 2013–2018 гг. отдали предпочтение препаратам для лечения рассеянного склероза (15 из 21 исследования) и прежде всего финголимоду (восемь исследований). Оставшиеся шесть – средства, применяющиеся при ревматоидном и псориатическом артрите.

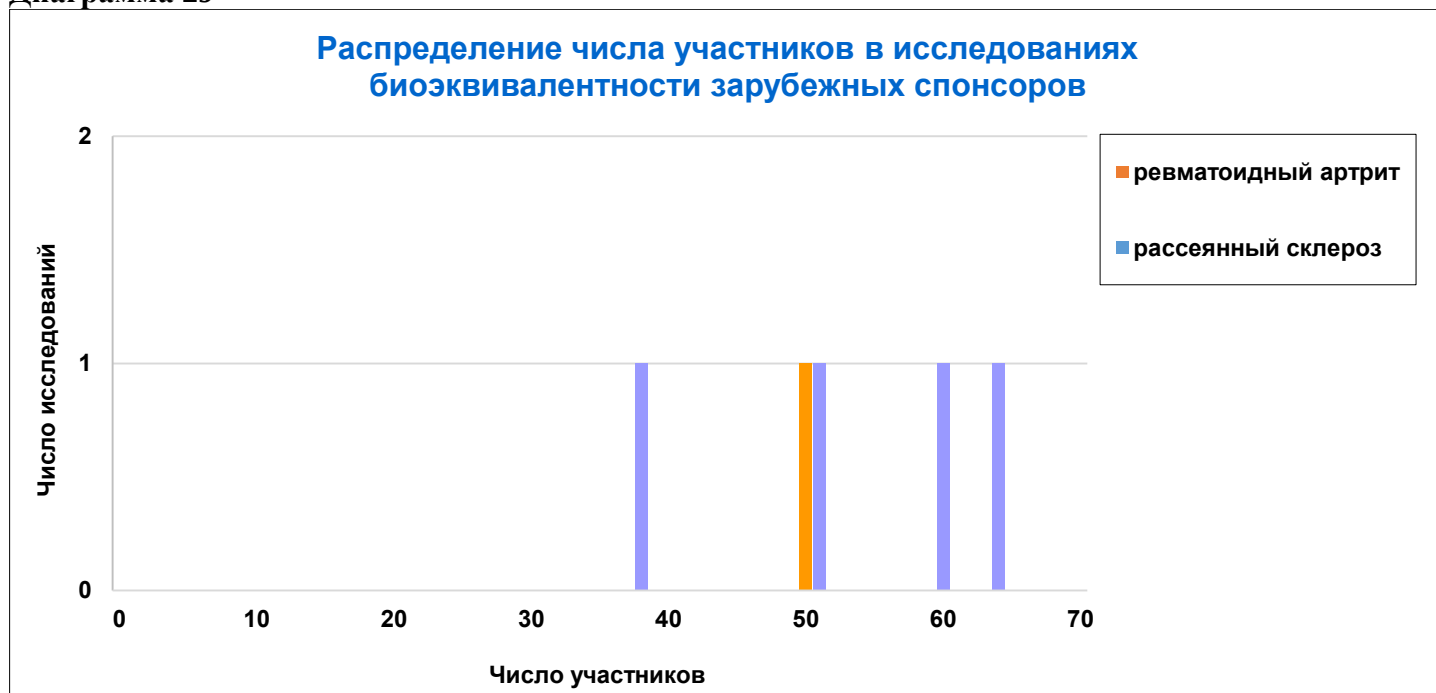
Участниками исследований биоэквивалентности стали от 34 до 90 человек, в среднем – 54 (диаграммы 28 и 29), медианное значение числа участников 51.

Диаграмма 28



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 29



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Сопоставление российского и мирового рынков

Мы не располагаем данными для прямого сопоставления, но поиск на www.clinicaltrials.gov по диагнозам отдельных аутоиммунных заболеваний¹⁵ показывает, что десятка чаще всего названных в протоколах нозологий мало отличается от того же рейтинга в ММКИ, проводившихся в Российской Федерации (таблица 6). Единственное отличие: первичная иммунная тромбоцитопения¹⁶ вошла только в мировой Топ-10, а ювенильный артрит¹⁷ – только в российский.

Таблица 6

Клинические исследования препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний в 2013 – 1 половине 2018 гг. по данным сайта www.clinicaltrials.gov	
Нозология	Число исследований
ревматоидный артрит	162
рассеянный склероз	130
язвенный колит	123
болезнь Крона	121
псориаз	115
волчаночный нефрит	98
системная красная волчанка	62
первичная иммунная тромбоцитопения	32
анкилозирующий спондилоартрит	31
псориатический артрит	31

Источник: www.clinicaltrials.gov

¹⁵ Учитывались только интервенционные исследования, стартовавшие с 01.01.2013 по 30.06.2018, где интервенция описывалась как «drug», «biological» и «genetic», отбрасывались категории «behavioral», «device», «test», «other».

¹⁶ В России за рассматриваемый период было два протокола у пациентов с этой патологией и еще один протокол у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой.

¹⁷ 17 исследований на www.clinicaltrials.gov.

В качественном отношении российский рынок не выглядит оторванным от мирового при рассмотрении исследований препаратов для самых популярных нозологий. Так, все последние одобренные FDA средства для лечения ревматоидного артрита (барицитиниб, сарилумаб, тофацитиниб) проходили исследования в российских клинических центрах в рамках международных проектов. Самые популярные МНН в протоколах этой нозологии тоже мало отличаются (адалимумаб, инфликсимаб, упадацитиниб, энтерацепт) в ММКИ в России и в исследованиях, зарегистрированных на www.clinicaltrials.gov. В случае рассеянного склероза наблюдается та же картина: последние одобренные FDA препараты, даклизумаб и окрелизумаб изучались в России, хотя последний уже после одобрения в США. То же верно для язвенного колита и болезни Крона.

В целом же клинические исследования, зарегистрированные на www.clinicaltrials.gov, ожидаемо охватывают более широкий спектр аутоиммунных заболеваний. Так, в рассматриваемый период в России не проводились исследования препаратов для лечения саркоидоза (17 исследований на www.clinicaltrials.gov), витилиго (12 исследований), очаговой алопеции (12 исследований) и т.д.

Таким образом, если разделить всю сферу исследований препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний на центр, где находятся «самые популярные» нозологии, препараты против которых активно изучаются в большом количестве исследований, и периферию, с небольшим числом исследований для «менее популярных» нозологий, можно сказать, что на российском рынке хорошо представлен центр, а по мере смещения к периферии все меньше вероятность, что исследование будет проведено и в России тоже. Это оставляет российскому рынку значительный потенциал для качественного роста.

СТАТИСТИКА ПО ММКИ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ, 2017 г.

Таблица 7

Распределение ММКИ по терапевтическим областям, 2017 г.			
Терапевтическая область	Число разрешенных ММКИ	Доля от общего числа (%)	Число планируемых участников
Онкология и онкогематология	88	31,7%	5 935
Ревматология	28	10,0%	2 422
Неврология	25	8,9%	2 641
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	5	1,4%	187
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

Таблица 8

Распределение ММКИ в онкологии и онкогематологии, 2017 г.			
№	Вид заболевания	Число ММКИ	Число заявленных субъектов
1	Опухоли легкого и плевральной полости	18	1 808
2	Опухоли почек и мочевыводящей системы	13	956
3	Лейкоз (включ. гемобластоз, лимфолейкоз)	10	510
4	Опухоли молочной железы	8	738
5	Опухоли ЖКТ	6	277
6	Множественная миелома	6	183
7	Опухоль предстательной железы	5	247
8	Опухоли без указания локализации	5	123
9	Лимфома	5	120
10	Опухоли женской половой системы	4	372
11	Меланома	3	217
12	Опухоли головы и шеи	2	179
13	Опухоли печени	1	170
14	Миелофиброз	1	20
15	Опухоли центральной нервной системы	1	15
	ВСЕГО	88	5 935

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 30



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 31



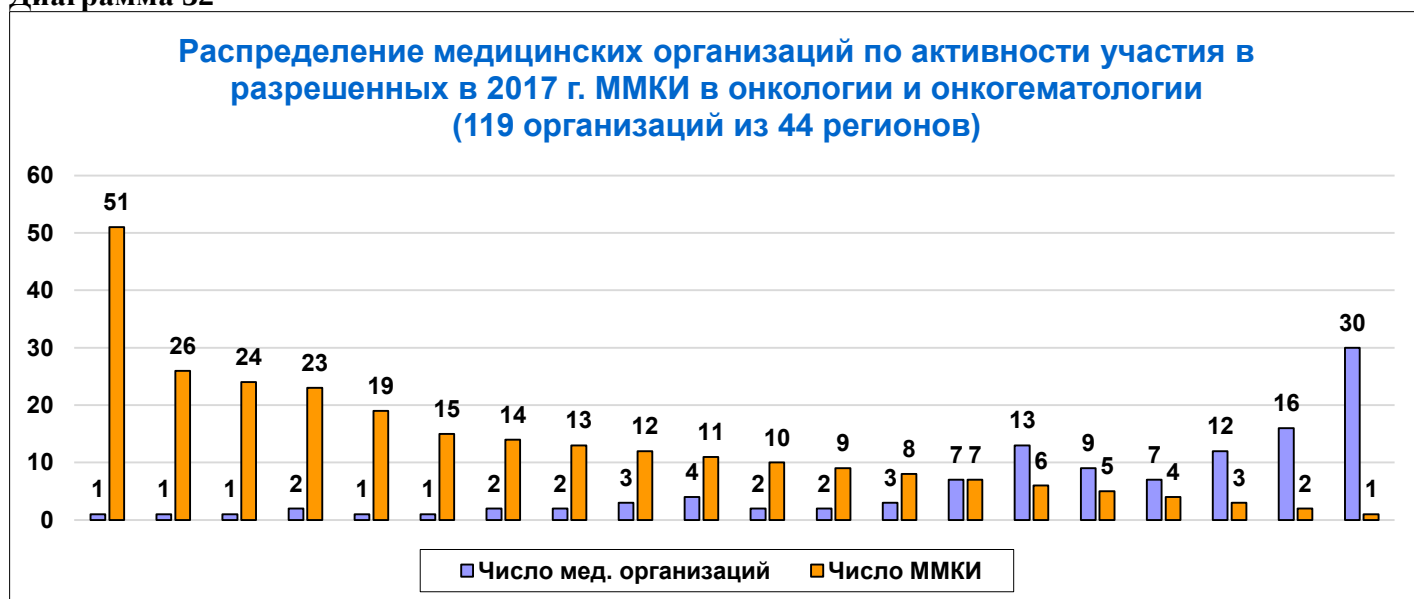
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 9

Топ медицинских организаций по активности участия в ММКИ в онкологии и онкогематологии, разрешенных в 2017 г.			
Место в рейтинге	Наименование медицинской организации	Число ММКИ, разрешенных в 2017 г. с участием мед. организации	Число центров, одобренных в 2017 г. для проведения ММКИ
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва	51	61
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск	26	32
3	СПб ГБУЗ "Городской клинический онкологический диспансер", г. Санкт-Петербург	24	25
4	БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск	23	27
5	ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург	23	23
6	ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург	19	19
7	ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск	15	15
8	ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа	14	15
9	ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва	14	14
10-11	ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань	13	13
10-11	ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург	13	13
12-14	ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург	12	12
12-14	ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» комитета здравоохранения Курской области, г. Курск	12	12
12-14	ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород	12	12

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 32



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru