

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 28**

Итоги 2023 года

МОСКВА 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	5
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РОССИИ	6
СТРУКТУРА РЫНКА ЛОКАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	12
СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ	14
АКТИВНОСТЬ УЧАСТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ И ГЛАВНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ	28
ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2023	30
Спонсоры и CRO, общая структура распределения	30
Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры	31
Международные многоцентровые клинические исследования, CRO	32
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры	32
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, отечественные спонсоры	34
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, CRO	35
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СТРАНАХ-СОСЕДЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	37

Этот выпуск бюллетеня выходит по истечении двух лет с начала полномасштабного военного конфликта России с Украиной. На протяжении всего этого времени мы в режиме реального времени наблюдали, как рушится то, что с таким трудом создавалось в России все предшествующие годы начиная с конца девяностых – индустрия цивилизованных и подчиненных высоким стандартам международных клинических исследований.

Именно тогда, в конце девяностых, еще до принятия закона «О лекарственных средствах» крупнейшие западные компании сначала осторожно, потом все более уверенно начали приходить в Россию со своими международными проектами. Среди обывателей до сих пор распространен миф, что Биг фарма использует развивающиеся страны в качестве полигона для испытаний. Но наши читатели – профессиональная аудитория, хорошо понимающая, что активность участия страны в ММКИ является показателем высокого уровня развития здравоохранения. И тогда, в самом начале становления рынка исследований в России нам были оказаны честь и доверие наравне с другими странами стать участниками процесса разработки новейших продуктов мировых фармацевтических гигантов. Именно западные компании принесли в нашу страну культуру современных исследований с участием человека, позволяющую осуществлять этот процесс с минимальным риском как для субъектов исследований, так и для будущего массового потребителя лекарств. Они познакомили нас с GCP и Хельсинкской декларацией, помогли сформировать профессиональное сообщество и закрепить в нем приверженность принципам доказательной медицины, научили многих его представителей логике и умению отслеживать причинно-следственные связи.

Приход в страну международных клинических исследований дал толчок развитию этого направления и в отечественной индустрии. Пусть не всем локальным производителям это было нужно, но имея перед глазами пример того, как должны осуществляться процессы, многие были вынуждены тянуться, чтобы «соответствовать». И ряд из них достиг в этом заметного прогресса, позволяющего относиться к ним как к серьезным игрокам.

Параллельно развивалась в стране и индустрия контрактных исследовательских организаций, логистических и IT-компаний, сопровождающих процесс. За эти годы образовалось и уверенно встало на ноги значительное число профессиональных коллективов, бизнес-единиц, часть из которых впоследствии влилась в более крупные международные компании, а кто-то и сам смог выйти на международный рынок и стать его полноценным самостоятельным участником.

И вот два года назад в одночасье все надежды на дальнейшее развитие индустрии ММКИ в стране рухнули. С началом полномасштабной войны представители Биг фармы один за другим стали отказываться от размещения новых проектов, а то и вовсе уходить своими R&D подразделениями из России. К чести компаний, свернувших свой бизнес в стране, пока только BMS ушла «нехорошо», по сути, бросив своих пациентов на произвол судьбы и обрубив им доступ к текущей терапии. Остальные поступили более цивилизованно, даже уходя, они считали необходимым исполнить свои обязательства перед пациентами и передавали незавершенные проекты остающимся игрокам рынка.

Процесс крушения индустрии ММКИ в России был предсказуемым и логичным в сложившихся условиях, но от этого не менее болезненным для его участников. Кто-то не хотел верить, цепляясь за надежду на то, что скоро все кончится и будет по-прежнему. Кто-то поспешил воспользоваться имевшимся предложением по релокации и покинул страну. Кто-то в условиях кадровых сокращений был вынужден уйти, стараясь пристроиться в отечественной индустрии или вернуться в медицину. Кто-то продолжает оставаться на посту, доводя текущие исследования или пытаясь убедить западных коллег дать в Россию хоть какие-то новые проекты. В любом случае эти два прошедших года позволяют констатировать глубочайший кризис индустрии ММКИ в России. Для изменений к лучшему должны существенно измениться условия и пройти время...

Но что это мы все о себе? Читатель может сказать – ушли международные проекты, но рынок продолжает жить за счет отечественных компаний, им-то ничто не мешает развиваться дальше? Кроме того, есть Индия, есть Китай, которые «нас спасут». Насколько в действительности иные игроки смогут полноценно заместить потерянное, мы сможем увидеть в недалеком уже будущем. Но есть серьезный скепсис в отношении этого. Эрзац всегда отличается от оригинала, а растущим числом исследований биоэквивалентности не возместить потерю международных программ ведущих фармацевтических производителей. Впрочем, повторимся – будущее покажет.

А пока – продолжаем наблюдать и констатировать, как трансформируется под влиянием геополитических факторов рынок клинических исследований в России.

SUMMARY

В 2023 г. Минздрав России выдал 761 разрешение на проведение клинических исследований. Это чуть больше показателя 2022 г. (740 разрешений, +2,8%), но меньше результата 2021 г. (908 разрешений, -16,2%). Но за незначительными колебаниями общего числа разрешений стоят глобальные структурные изменения рынка.

За два года почти полностью прекратился приход в Россию новых международных проектов. В 2023 г. было выдано лишь 18 разрешений на проведение международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ), из них два проекта принадлежат отечественному спонсору. Сокращение числа новых ММКИ составило -85,5% от показателя 2022 г. (124 разрешения) и -95,1% от показателя 2021 г. (367 разрешений). Как результат, доля ММКИ сократилась до 2,4% в общем числе исследований, хотя до 2022 г. занимала 40%, а до 2012 г. – 60% рынка.

Падение числа международных проектов сопровождается бурным ростом количества исследований биоэквивалентности российских спонсоров: 473 разрешения в 2023 г., +28,9% к показателю 2022 г. (367 разрешений) и +66,0% к показателю 2021 г. (285). Это рекорд за всю историю российского рынка. В итоге доля исследований биоэквивалентности отечественных дженериков составила 62,2% от общего числа исследований.

Выросла доля и исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров: 122 разрешения против 71 (+71,8%) в 2022 г. и против 87 (+40,2%) в 2021 г. В результате доля этого вида исследований достигла 16% от всего числа разрешенных в 2023 г. исследований. Число разрешений на локальные исследования терапевтической эффективности и безопасности иностранных спонсоров почти не изменилось год к году, 17 разрешений в 2023 г. против 16 в 2022 г., и составило менее половины аналогичного показателя 2021 г. (36 разрешений). Число разрешений на локальные исследования российских спонсоров опустилось чуть ниже уровня 2021 г. после короткого всплеска годом ранее: 131 разрешение в 2023 г., 162 (-19,1%) в 2022 г. и 133 (-1,5%) в 2021 г.

В 2023 г. две трети исследований дженериков и биоаналогов, инициированных на территории России иностранными спонсорами, принадлежали компаниям из Индии (59 протоколов, 44% от общего числа) и Беларуси (31 исследование, 23%). На страны Европы (включая те, что не входят в Европейский Союз) суммарно пришлось 34 разрешения (26% от общего числа). Впервые за три года наблюдений в списке спонсоров исследований воспроизведенных препаратов фигурирует Иран с тремя протоколами (2%). По два разрешения у Израиля и Китая, по одному у Турции и Армении. По данным за 2021–2023 гг. прослеживается сокращение доли европейских компаний, а также увеличение активности производителей из Индии и Беларуси.

Наиболее популярными молекулами у производителей воспроизведенных препаратов в 2023 г. были ривароксабан (семь разрешений получено иностранными и 24 российскими компаниями), метформин отдельно и в комбинации (десять и восемь разрешений соответственно), видаглиптин отдельно и в комбинации (пять и двенадцать).

Помимо описанных выше показателей в этом выпуске бюллетеня представлены данные об активности медицинских организаций и главных исследователей в исследованиях биоэквивалентности, статистика по основным группам игроков российского рынка (спонсоры и контрактные исследовательские организации) для различных видов исследований, а также обзор ситуации на рынках стран-соседей Российской Федерации.

Кроме этого, в выпуске читатель найдет описание практики внесения записей о новых исследованиях в реестр Минздрава России задним числом, а также статистику случаев, когда в названиях протоколов сравнительных исследований дженериков отсутствовало наименование референтного препарата.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РОССИИ

В прошедшем году на российский рынок клинических исследований продолжали влиять те же факторы, которые переформатировали его ландшафт в 2022 г. Начало военных действий и вызванный этим разрыв международных связей стали причиной радикального сокращения числа новых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ). Параллельно росло число исследований биоэквивалентности российских спонсоров. Те же процессы наблюдались и в 2023 г.

Год назад мы фиксировали сокращение общего числа выданных разрешений на проведение клинических исследований на 18,5%: с 908 в 2021 г. до 740 в 2022 г. Если сравнивать показатель рассматриваемого 2023 г. с предыдущим (таблица 1), то формально он вырос на 2,8% (761 разрешение против 740). Но это по-прежнему на 16,2% ниже, чем в довоенном 2021 г.

Таблица 1

Выданные разрешения на клинические исследования: 2023 vs 2022 гг.						
Год	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалентность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалентность (российские спонсоры)
2023	761	18	17	122	131	473
2022	740	124	16	71	162	367
2021	908	367	36	87	133	285
2023 г. vs 2022г., %	2,8%	-85,5%	6,3%	71,8%	-19,1%	28,9%
2023 г. vs 2021г., %	-16,2%	-95,1%	-52,8%	40,2%	-1,5%	66,0%

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Число выданных разрешений на ММКИ продолжило стремительное падение, впрочем, уже фактически достигнув земли: 367 разрешений в 2021 г., 124¹ в 2022 г. и лишь 18 в 2023 г. (сокращение на 85,5% год к году и на 95,1% по сравнению с 2021 г.).

Справедливости ради тут надо сделать оговорку, что число ММКИ в бюллетене АОКИ не соответствует числу ММКИ в реестре разрешенных исследований Минздрава России. В последнем за прошедший год в качестве ММКИ значится 31 исследование. В нашу же статистику попадают лишь те, информацию о международном статусе которых мы можем подтвердить из других источников². Обычно это такие базы данных, как ClinicalTrials.gov и EU Clinical Trials Register, а со второй половины 2023 г. мы начали проверять исследования еще и в индийском реестре CTRI.NIC.in.

Число разрешений на локальные исследования терапевтической эффективности и безопасности иностранных спонсоров почти не изменилось год к году (17 разрешений в 2023 г. против 16 в 2022 г.), что составляет менее половины аналогичного показателя 2021 г. (36 разрешений). А вот число исследований биоэквивалентности иностранных дженериков превысило довоенный уровень: 87 разрешений по итогам 2021 г., 71 в 2022 г. и 122 в 2023 г., т.е. на 71,8% больше 2022 г. и на 40,2% 2021 г.

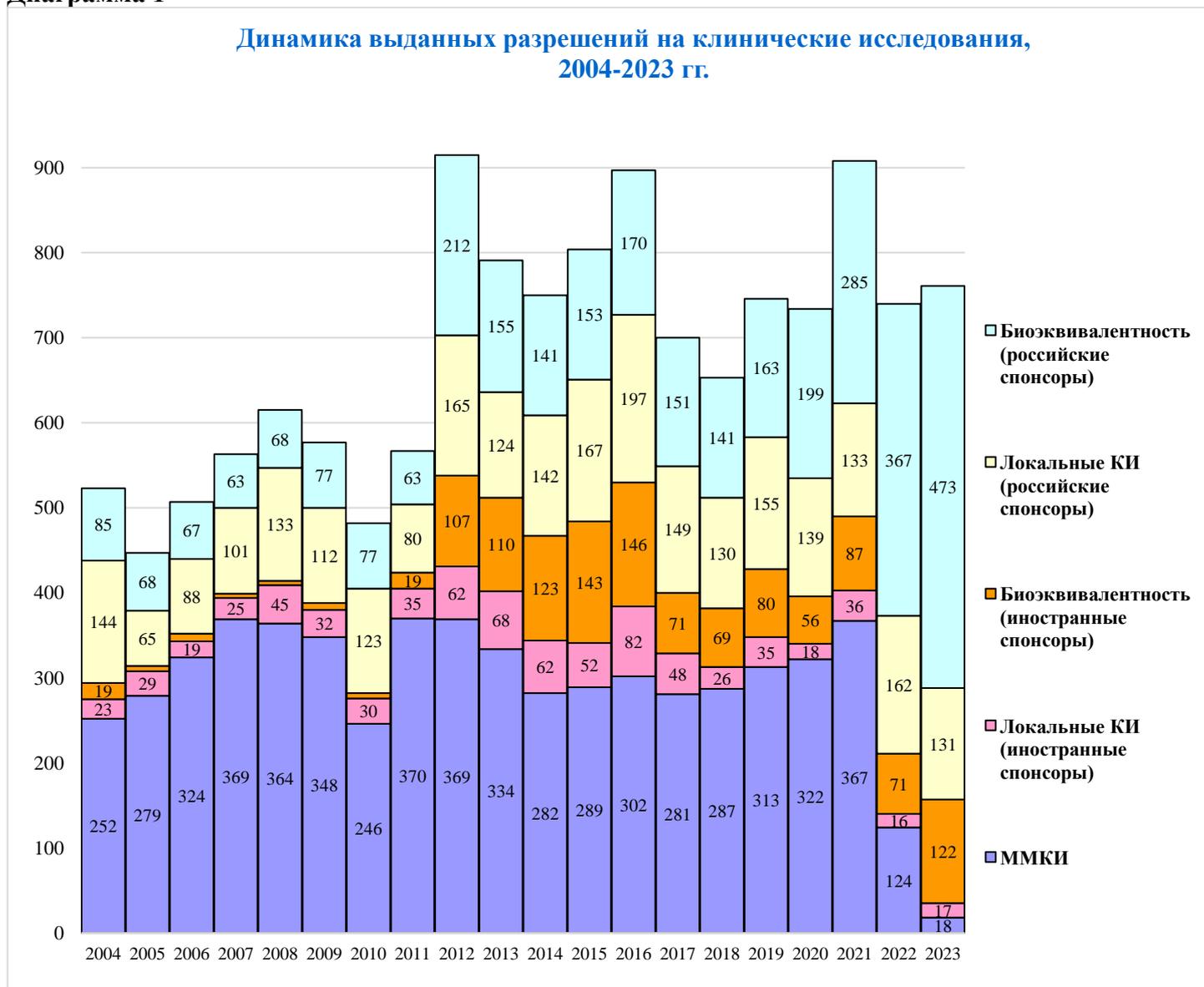
¹ Значительная часть разрешенных в 2022 г. исследований так и не стартовала – см. подробнее Информационно-аналитический бюллетень АОКИ №26.

² Более подробные разъяснения и обоснование нашего подхода к классификации см. на стр. 4-5 Информационно-аналитического бюллетеня АОКИ №27.

Количество разрешений на локальные исследования российских спонсоров после короткого всплеска годом ранее в 2023 г. вернулось почти на уровень 2021 г.: 133 разрешения в 2021 г., 162 в 2022 г. и 131 в 2023 г. Впрочем, такие показатели остаются в пределах обычного для этого вида исследований диапазона колебаний (см. ниже диаграммы 1 и 4). Зато число исследований биоэквивалентности российских спонсоров продолжило рост, не теряя оборотов: 285 в 2021 г., 367 в 2022 г. (+ 28,8% г/г) и 473 в 2023 г. (+ 28,9% г/г). Что в итоге дало рост по сравнению с довоенным периодом на 66%.

Диаграмма 1 позволяет проследить динамику тех же показателей в более отдаленной ретроспективе. Бросается в глаза аномально низкое число разрешений на ММКИ в 2023 г. и пятикратный рост числа разрешений на исследования биоэквивалентности российских спонсоров за прошедшие 20 лет. Можно также отметить чувствительность к кризисам локальных исследований иностранных спонсоров: их минимальные показатели (16–18 разрешений) приходятся на пандемию 2020 г. и военные 2022–2023 гг.

Диаграмма 1



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграммы 2–6 позволяют проследить динамику за последние 12 лет для каждого вида исследований по отдельности. Полугодичные показатели дополнены линией полиномиального тренда, сглаживающей случайные колебания.

Диаграмма 2 наглядно отражает перелом 2022 г. и последовавшее за ним резкое обрушение числа разрешений на ММКИ.

Диаграмма 2



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Данные исследований биоэквивалентности российских спонсоров (диаграмма 3) показывают, что для них годом изменения динамики стал 2020 г., именно тогда во втором полугодии были зафиксированы первые признаки роста. И если бустером в 2020 г. явно послужила пандемия, то позже определяющим фактором, по-видимому, стало резкое укрепление курса на импортозамещение.

Диаграмма 3



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В отличие от исследований биоэквивалентности другие виды локальных исследований российских производителей динамики роста не демонстрируют, можно даже разглядеть некоторую тенденцию к снижению (диаграмма 4). Почему здесь пока не сработал фактор необходимости наращивания собственного производства, не вполне ясно. Возможно, потому что организация и проведение подобных исследований требуют больше ресурсов, чем исследования биоэквивалентности, не говоря уж о задачах по налаживанию более сложного, чем для таблетированных форм дженериков, производства.

Диаграмма 4



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Число исследований биоэквивалентности иностранных дженериков в последние годы тоже идет вверх (диаграмма 5), но темпы прироста далеко отстают от показателей их российских конкурентов.

Диаграмма 5



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 6

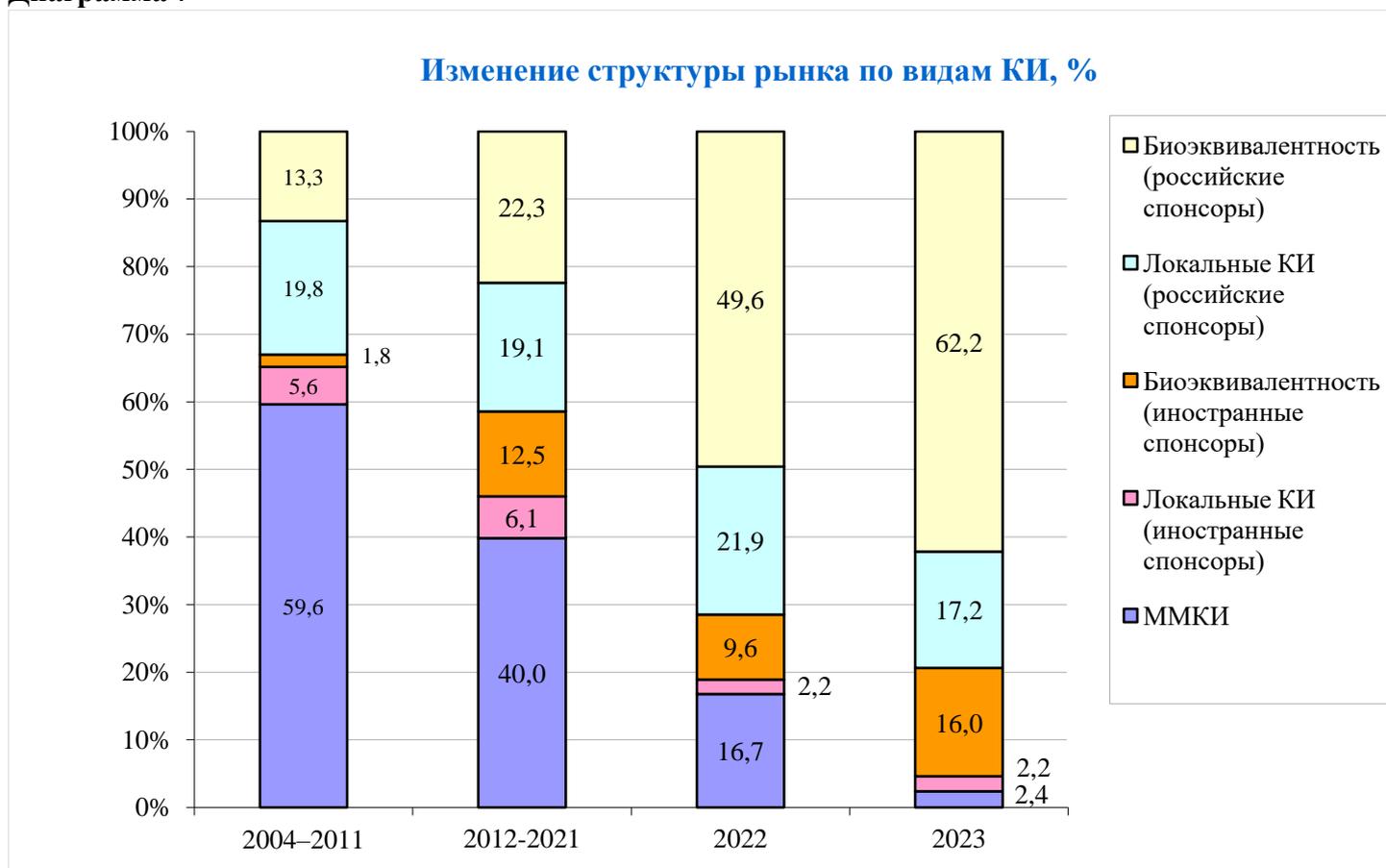


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Динамика числа других локальных исследований иностранных спонсоров (диаграмма 6) последние годы преимущественно негативная, но при этом плавная, без выраженных смен тренда. Изменения внутри этой категории исследований тем не менее есть, о них можно подробнее прочесть в разделе, посвященном терапевтическим областям, где, среди прочего, анализируется географическое распределение спонсоров, проводящих в России локальные исследования.

Диаграмма 7 показывает, как менялось соотношение долей разных видов исследований с начала наблюдений в 2004 г. по 2023 г. За эти 20 лет ландшафт рынка существенно менялся дважды: после принятия закона «Об обращении лекарственных средств» и после ввода вооруженных сил России на территорию Украины в феврале 2022 г. Период до законодательной реформы на диаграмме соответствует 2004–2011 гг., послереформенный – 2012–2021 гг. Внутри этих периодов показатели каждого вида исследований были относительно стабильными. Новейший период истории рынка, связанный с геополитическим кризисом, представлен отдельно для 2022 и 2023 гг.

Диаграмма 7



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Основные отличия между до- и после реформенными периодами сводятся к тому, что с принятием закона «Об обращении лекарственных средств» существенно возросло количество подаваемых заявок на локальные исследования и исследования биоэквивалентности (см. также диаграмму 1). Число разрешений на ММКИ при этом не уменьшилось, но за счет роста числа разрешений других видов уменьшилась доля ММКИ в общем объеме.

Перелом 2022 г. характеризуется прежде всего резким падением числа разрешений на ММКИ, поставивших антирекорд в 2023 г. с долей в 2,4%, и не столь резким, но тоже сокращением – на локальные

исследования иностранных спонсоров с долей 2,2%. Вторая характерная черта этого периода – рост числа одобренных исследований биоэквивалентности российских спонсоров, которые бьют рекорды как в абсолютных (473 разрешений), так и в относительных (62,2%) показателях. Только ММКИ в отдельные годы удавалось достичь доли в более чем 60%, но это имело место до законодательной реформы, т.е. более десяти лет назад. А число разрешений больше 400 для исследований одного вида фиксируется впервые.

Пожалуй, стоит отметить, что диаграмма 7 может создавать иллюзию более плавного, нежели это происходило на самом деле, сокращения доли ММКИ: с 40% в довоенный период к 16,7% в 2022 г. и 2,2% в 2023 г. Но если учитывать, что диаграмма строится по числу выданных разрешений, а не реально стартовавших проектов, и что многие разрешения 2022 г. были выданы по заявкам, поданным до начала военных действий, становится понятно, что в действительности падение было резким.

В заключение первого раздела мы хотели бы рассказать об участившейся **практике внесения записей о разрешенных исследованиях в реестр Минздрава задним числом**. За тем, как ведется реестр разрешений на проведение клинических исследований, мы наблюдаем с начала его создания в 2010 г. Естественно, в отдельные записи порой вкрадываются неточности, опечатки, мелкие ошибки. Как правило, мы не обращаем на это внимание, если только проблема не начинает носить системный характер. Но в 2023 г. мы наблюдали далеко не единичные случаи.

Согласно «Порядку ведения, опубликования и размещения на официальном сайте в сети «Интернет» реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения», утвержденному приказом Минздрава России от 26 августа 2010 г. №754н, «внесение в реестр реестровых записей осуществляется в срок, не превышающей одного рабочего дня со дня принятия решения о выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».

В предыдущие годы обычно так и происходило за редкими исключениями. Но в 2023 г. мы стали регулярно наблюдать пропуски в нумерации выданных разрешений: в реестре появляется исследование с разрешением номер 309, затем с номером 311, далее 312 и т.д., запись с номером 310 при этом отсутствует. Она в конце концов появляется, но позже, две недели спустя. Срок запаздывания варьировался от трех дней до трех месяцев и в среднем составил 22 дня. Правда, надо оговориться, что отдельные исследования, внесенные в базу задним числом, мы могли обнаружить с небольшой задержкой. Причем обнаружить их не всегда было просто: так, исследование биоэквивалентности линаглиптина российской компании Фармстандарт-Лексредства с номером разрешения 374 появилось в реестре во втором полугодии, дата выдачи разрешения при этом указана *27 июня*, хотя разрешения на исследования с номерами 373 и 375 датированы 17 и 18 *июля* соответственно. Чтобы поймать момент появления этого исследования в базе, нужно было постоянно мониторить уже, казалось бы, давно закрытый июнь.

Всего исследований, внесенных в реестр Минздрава задним числом, в 2023 г. мы насчитали 35, 4,6% от всего числа выданных за год разрешений, что, согласитесь, немало. Первые пропуски начались в середине июня. Всего на июнь пришлось пять разрешений, внесенных в реестр с опозданием, на июль десять, на август девять, на сентябрь шесть, на октябрь четыре и на ноябрь одно.

Никакой зависимости от характеристики самих исследований (их вида, терапевтической направленности, спонсора) выявить не удалось.

СТРУКТУРА РЫНКА ЛОКАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диаграммы 8 и 9 позволяют увидеть, какие виды препаратов тестировали в локальных исследованиях терапевтической эффективности и безопасности иностранные и российские спонсоры соответственно. При чтении этих диаграмм необходимо помнить, что в случае отсутствия специальных оговорок локальные исследования рассматриваются нами без учета исследований биоэквивалентности.

Восемь из 17 разрешений локальных исследований иностранных спонсоров (диаграмма 8) пришлось на изучение дженериков, три – биоаналогов. Еще в трех протоколах фигурировали оригинальные малые молекулы, в двух – оригинальные биологические препараты. Одно разрешение было выдано на исследование вакцины для профилактики менингококковых инфекций.

Диаграмма 8



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Первое, что бросается в глаза при изучении структуры распределения по видам локальных исследований российских спонсоров в 2023 г., это непривычно большая доля исследований биоаналогов (диаграмма 9). На них пришлось 27,5% разрешений этой группы исследований (36 из 131), и это серьезная заявка от отечественных производителей. До этого максимальное значение, приходившееся на долю биоаналогов, было в 2018 г. – 14,6% (19 разрешений из 130). Сейчас же их число возросло почти вдвое. Причем 64% от всех биоаналогов (23 из 36 протоколов) пришлось на моноклональные антитела (три – адалимумаб, по два на бевацизумаб, натализумаб, пембролизумаб, ритуксимаб, даратумумаб, пертузумаб, омализумаб и деносумаб, еще по одному на устекинумаб, экулизумаб, канакинумаб и трастузумаб). Из оставшихся 13 протоколов три посвящены биоаналогам ромиплостима, три были представлены различными инсулинами, четыре – интерферонами, еще по одному исследованию пришлось на аналоги семаглутида и галсульфазы.

Пожалуй, стоит назвать компании, проявившие активность в создании биоаналогов. Это Генериум (семь протоколов), Герофарм (шесть), Мабскейл (четыре). По три исследования биоаналогов пришлось на Биннофарм, Гротекс, Р-Фарм, Фармасинтез-Норд и Фирн М. Последняя специализируется в основном на интерферонах. Два разрешения пришлось на Биокад (еще одно его исследование биоаналога

ниволумаба было отнесено нами к ММКИ, так как проводится также в Беларуси). Наконец, по одному протоколу заявлено за Промомед и Лекко.

Диаграмма 9



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Среди остальных локальных исследований 26 разрешений (19,9%) пришлось на дженерики и их комбинации, 21 (16,0%) – на оригинальные малые молекулы, по десять (7,6%) – на оригинальные биологические препараты и выделяемые нами отдельно вакцины. По одному протоколу предполагали тестирование комбинации биоаналога и дженерика, препарата крови, медицинского газа, токсина и контрастного вещества. Пятнадцать исследований (11,5%) были отнесены к категории «иные», куда мы включаем препараты растительного либо животного происхождения и гомеопатические средства.

Наконец, восемь протоколов (6,1%) включали вещества, отнести которые к какой-либо группе не удалось из-за отсутствия информации в открытых источниках. Половина из них пришлась на одного и того же спонсора, Промомед Рус. Компания указала вместо названий исследуемых препаратов только их коды, данные о которых нигде не публиковала, так что даже терапевтическую область, заявленную спонсором, независимо подтвердить не удалось.

СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ

Анализ рынка по терапевтическим областям мы традиционно начинаем с ММКИ. Их число в России сократилось настолько, что есть возможность отдельно рассказать о каждом.

Больше всего разрешений, восемь, было выдано на ММКИ в области онкологии. Из них четыре, спонсируемые компаниями Roche (два), AstraZeneca и Pfizer – протоколы для участников ранее завершившихся исследований, продолжающих терапию тем же исследуемым препаратом («дополнительные», «продолженные», «продленные» называют их спонсоры). Во все четыре в сумме предполагалось включить лишь 12 участников.

Еще два разрешения получила американская Agenus на полноценные исследования II фазы ботенсимилаба (лечение распространенной меланомы) и комбинации ботенсимилаба и балстилимаба (колоректальный рак), заявив о намерении привлечь в эти проекты 80 и 90 российских пациентов. Другие два исследования, оба по меланоме кожи, организованы российской компанией Биокад и направлены на изучение фиксированной комбинации оригинальных отечественных моноклональных антител нурулимаба и пролголимаба (заявлено 684 участника), а также биоаналога ниволумаба (300 пациентов). Формально они отвечают критериям отнесения к ММКИ: спонсор позиционирует их как международные, информация о них размещена в ClinicalTrials.gov, география проведения охватывает несколько стран. В случае этих конкретных двух протоколов «несколько» означает буквально две, причем довольно тесно интегрированные: Российскую Федерацию и Республику Беларусь.

Таблица 2

Распределение ММКИ по терапевтическим областям, 2023 г.				
Терапевтическая область	Число ММКИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников	Комментарий
Онкология	8	44,4%	1 166	4 – продленные исследования, 4 – исследования с набором новых участников
Онкогематология	5	27,8%	180	2 – продленные исследования, 2 – исследования с набором новых участников, 1 – спонсор отказался от старта в РФ
Офтальмология	1	5,6%	200	исследование с набором новых участников
Гастроэнтерология	1	5,6%	100	исследование с набором новых участников
ВИЧ	1	5,6%	39	продленное исследование
Косметология	1	5,6%	10	исследование с набором новых участников
Неврология	1	5,6%	4	исследование с набором новых участников
ВСЕГО	18	100,0%	1 699	

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Еще пять разрешений было выдано на исследования в близкой области, онкогематологии. На одно из них, педиатрическое, Ib фазы, заявление было подано еще до февраля 2022 г., однако рассмотрение регулятором затянулось и разрешение было получено лишь в феврале 2023 г. К тому моменту спонсор (компания AbbVie) отказался от проведения исследования в России. Еще два представляют собой продленные исследования компаний Sanofi и Janssen, в них планировалось включить одного и 24 участников предыдущих исследований. Наконец, в два новых исследования Ascentage Pharma Group из США, нацеленные на изучение олверембатиниба при остром лимфобластном лейкозе и лизафтоклакса при хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме, планировалось набрать 20 и 125 пациентов соответственно.

По одному разрешению пришлось на ВИЧ, гастроэнтерологию, неврологию, офтальмологию и косметологию. Протокол для пациентов с ВИЧ компании MSD представлял собой продленное исследование, в него предполагалось включить 39 участников предыдущих программ компании. Остальные протоколы предполагали привлечение новых пациентов. Dr. Reddy's Laboratories выступила спонсором исследования тегопразана у пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Другой индийский спонсор, компания CuraTeQ Biologics заявила изучение аналога ранибизумаба при макулярной дегенерации сетчатки. Ferrer Internacional из Испании запланировала изучение эдаравона при БАС. А корейский Protox – препарата ботулинического токсина для коррекции морщин.

Таблица 3 отражает распределение по терапевтическим областям локальных исследований и исследований биоэквивалентности дженериков и биоаналогов иностранных спонсоров. Общее число таких исследований выросло за год на 64% (133 разрешения в 2023 г. против 81 в 2022 г.)

Кардиология и ССЗ (из-за присутствия соответствующих препаратов в последние годы мы заявляем эту область вместе с хирургией и интенсивной терапией) занимает верхнюю строчку рейтинга с 49 исследованиями против 30 годом ранее. Второе место у эндокринологии: 17 исследований против восьми в 2022 г. Третье место разделили неврология и урология, по девять протоколов в каждой. Неврологических исследований оказалось столько же, сколько и в 2022 г. А вот урология прибавила, годом ранее урологический протокол был только один.

Таблица 3

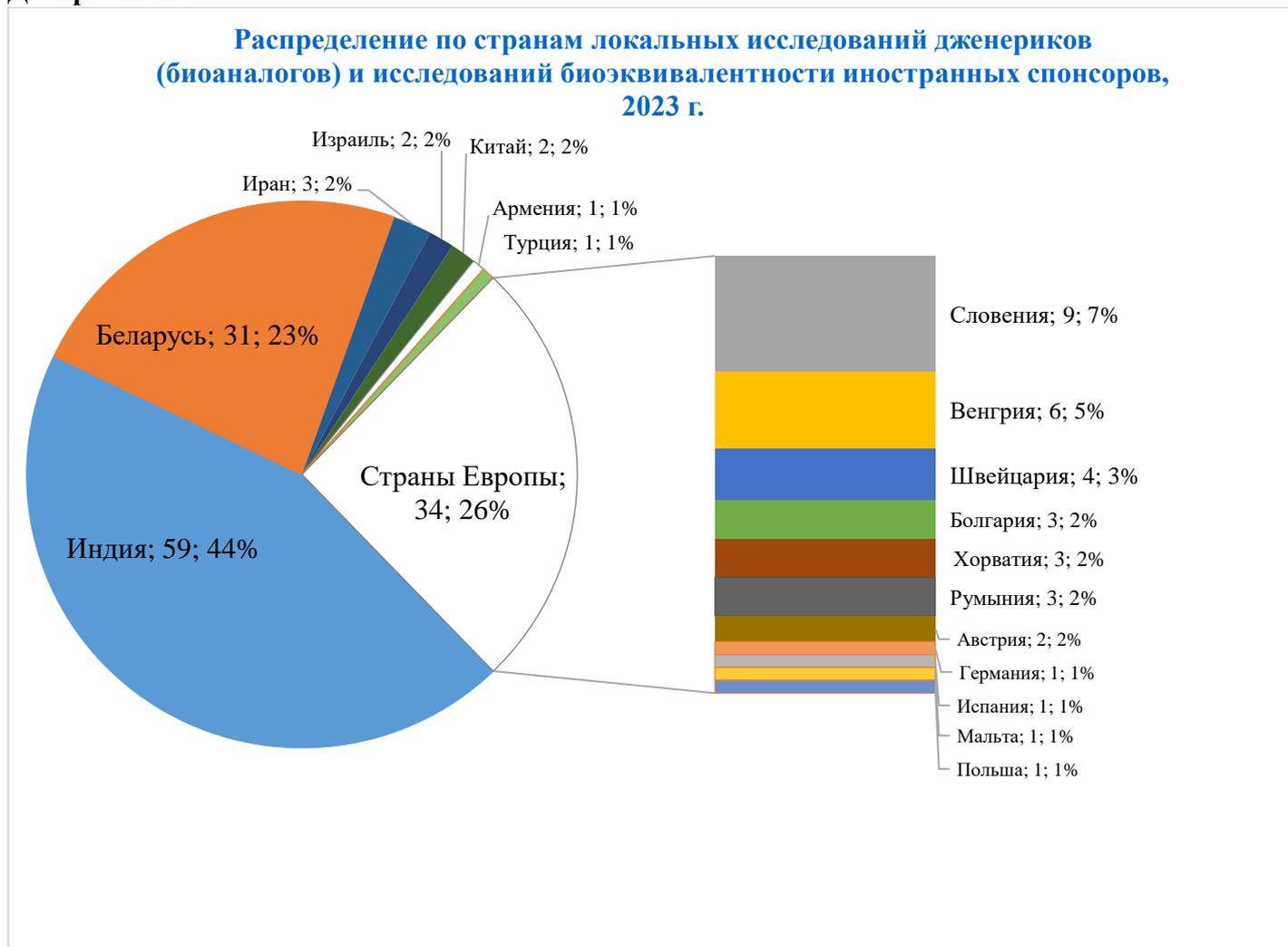
Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов иностранных спонсоров по терапевтическим областям, 2023 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников
Кардиология и ССЗ/ хирургия/интенсивная терапия	49	36,8%	2 907
Эндокринология	17	12,8%	852
Неврология	9	6,8%	645
Урология	9	6,8%	559
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ, Covid-19)	7	5,3%	462
Гематология	6	4,5%	457
Анальгетики и НПВС	6	4,5%	425
Онкология	6	4,5%	287
Ревматология	5	3,8%	252
Дерматология	4	3,0%	644
Гастроэнтерология	3	2,3%	290
Офтальмология	2	1,5%	280
Пульмонология	1	0,8%	44
Психиатрия	2	1,5%	153
Гепатология	2	1,5%	102
Акушерство и гинекология	2	1,5%	64
Флебология	1	0,8%	70
Онкогематология	1	0,8%	50
ВИЧ	1	0,8%	40
ВСЕГО	133	100,0%	8583

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Начиная с 2022 г. мы анализируем, из каких именно стран приходят спонсоры, желающие зарегистрировать в России свои воспроизведенные препараты (диаграммы 10 и 11).

Две трети локальных исследований этого вида в 2023 г. пришлось на производителей из Индии (59 протоколов, 44% от общего числа) и Беларуси (31 исследование, 23%). На страны Европы (включая те, что не входят в Европейский Союз) суммарно пришлось 34 разрешения (26% от общего числа).

Диаграмма 10



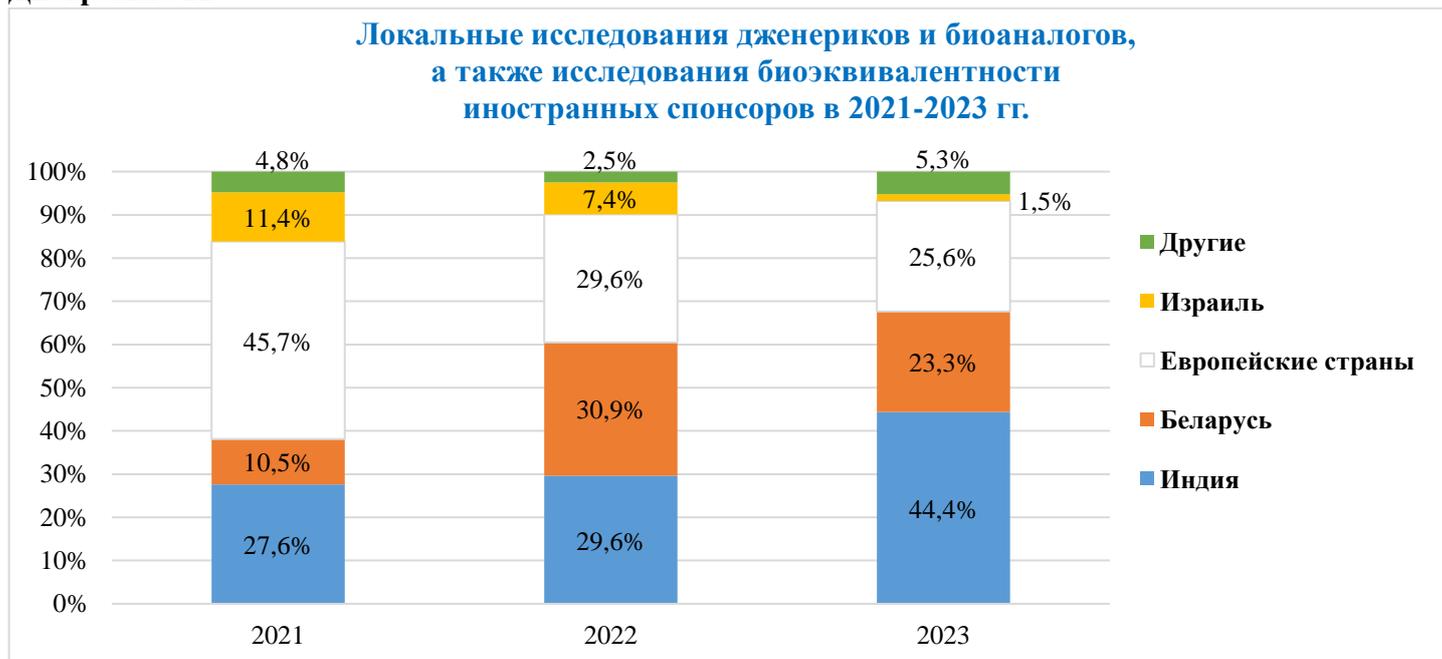
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Среди европейских стран больше всего, девять разрешений выдано спонсорам из Словении (пять Sandoz, включая Lek, еще четыре KRKA), шесть венгерскому Gedeon Richter, по два швейцарским отделениям Sandoz и Chemo. По три разрешения у болгарских производителей (два Alvogen Pharma Trading Europe EOOD, одно Vetprom), хорватской Belupo и спонсоров из Румынии (два Rompharm Company и одно Hiperion). Два у австрийского Sandoz. По одному у немецкой Stada Arzneimittel, испанской Galenicum Health, польской Polpharma и мальтийской Combino Pharm.

Впервые за три года наблюдений в списке спонсоров исследований воспроизведенных препаратов фигурирует Иран: три разрешения, из них два AgyoGen Pharmed и одно Cinnagen Co. По два разрешения у Израиля (Teva) и Китая (Tonghua Anrate Biopharmaceutical Co. и Bio-Thera Solutions), по одному у Турции (World Medicine Ilac San. Ve Tic.) и Армении (российские «Алтайвитамины» по заказу «ГИГА ФАРМ» из Армении заявили исследование витамина D).

Диаграмма 11 показывает, как менялись за три года наблюдений в исследованиях дженериков доли иностранных спонсоров из разных регионов мира. Прослеживается, что с началом войны началось сокращение доли европейских компаний: 45,7% в 2021 г., 29,6% в 2022 г. и 25,6% в 2023 г. Уменьшилась и доля израильской Teva: 11,4% в 2021 г., 7,4% в 2022 г. и только 1,5% в 2023 г. Колеблется доля и состав производителей из «других стран»: 4,8% в 2021 г. (спонсоры из США, Южной Кореи, Турции), 2,5% в 2022 г. (США и Южная Корея) и 5,3% в 2023 г. (Иран, Китай, Армения, Турция). Выросли с начала 2022 г. доли производителей из Индии (27,6% в 2021 г., 29,6% в 2022 г. и 44,4% в 2023 г.) и, менее последовательно, но все же заметно по сравнению с довоенным 2021 г., из Беларуси (10,5% в 2021 г., 30,9% в 2022 г. и 23,3% в 2023 г.).

Диаграмма 11



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 4 представлено распределение по терапевтическим областям локальных исследований воспроизведенных препаратов отечественного производства. По сравнению с 2022 г. число таких исследований выросло на 23,5% (537 разрешений против 435).

Самыми популярными, как и у иностранных, у российских генерических производителей остаются препараты, используемые в области кардиологии и ССЗ/хирургии/интенсивной терапии – 122 разрешения. Следом идут такие терапевтические области, как эндокринология (60 протоколов) и онкология (52), инфекционные заболевания, не считая ВИЧ/ГВС/ТБ и Covid-19 (42 разрешения) и неврология (40).

Больше всех по сравнению с 2022 г. выросли эндокринология (60 протоколов против 35), инфекционные заболевания (42 против 25) и гастроэнтерология/колопроктология (32 протокола против 16 годом ранее). Сильнее всего сократилось число исследований воспроизведенных препаратов против Covid-19: три исследования против 22 годом ранее.

Таблица 4

Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов отечественных спонсоров по терапевтическим областям, 2023 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников
Кардиология и ССЗ/хирургия/интенсивная терапия	122	22,7%	6 026
Эндокринология	60	11,2%	3 742
Онкология	52	9,7%	5 279
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ, Covid-19)	42	7,8%	2 744
Неврология	40	7,4%	2 964
Гастроэнтерология/колопроктология	32	6,0%	1 978
ВИЧ/ВГС/ТБ	29	5,4%	1 639
Ревматология	21	3,9%	1 980
Анальгетики и НПВС	16	3,0%	706
Онкогематология	14	2,6%	1 614
Акушерство и гинекология	14	2,6%	634
Гематология	13	2,4%	757
Урология	13	2,4%	618
Психиатрия	13	2,4%	480
Иммунология	7	1,3%	330
Гепатология	6	1,1%	794
Пульмонология	6	1,1%	651
Дерматология	5	0,9%	1 664
Оториноларингология	5	0,9%	423
Трансплантология	4	0,7%	320
Флебология	4	0,7%	208
Аллергология	4	0,7%	129
Covid-19	3	0,6%	444
Паразитология	3	0,6%	88
Хирургия	2	0,4%	130
Нефрология	2	0,4%	96
Анестезиология	1	0,2%	80
Стоматология	1	0,2%	42
Офтальмология	1	0,2%	36
Не идентифицировано	1	0,2%	86
Иное	1	0,2%	20
ВСЕГО	537	100,0%	36 702

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 5 представлены наиболее популярные в 2023 г. среди генерических производителей молекулы.

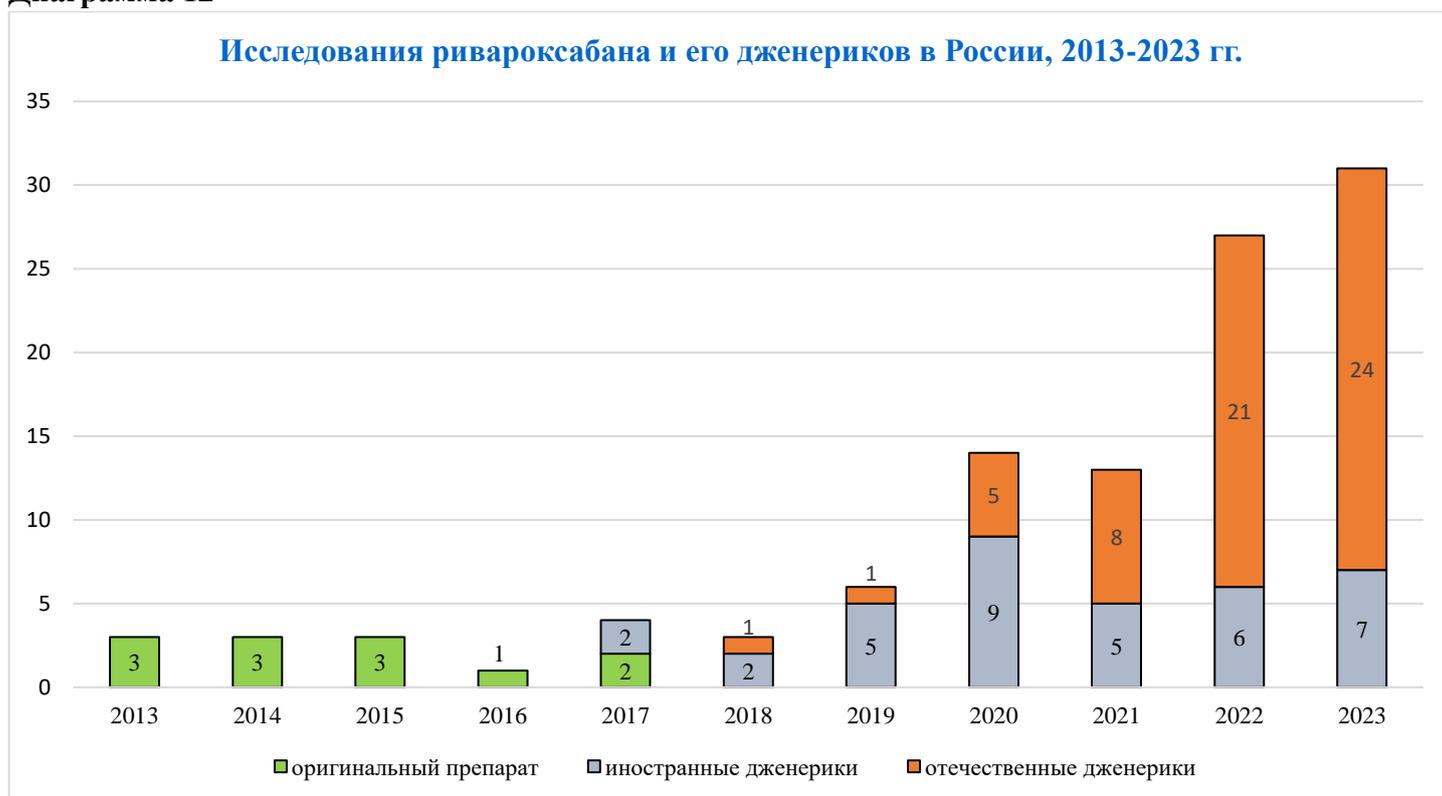
Таблица 5

Наиболее популярные молекулы, использовавшиеся в КИ дженериков и биоаналогов в 2023 г.				
	Число КИ с иностранными дженериками	Число КИ с отечественными дженериками	Общее число КИ с данной молекулой	Терапевтическая область
Ривароксабан	7	24	31	Кардиология и ССЗ, хирургия, Covid-19
Метформин отдельно и в комбинации	10	8	18	Эндокринология, возможно Covid-19
Вилдаглиптин отдельно и в комбинации	5	12	17	Эндокринология, возможно Covid-19
Апиксабан	11	5	16	Кардиология и ССЗ, возможно Covid-19
Валсартан отдельно и в комбинации	8	6	14	Кардиология и ССЗ
Индапамид в комбинации	6	6	12	Кардиология и ССЗ
Дапаглифлозин отдельно и в комбинации	2	9	11	Эндокринология
Периндоприл отдельно и в комбинации	3	8	11	Кардиология и ССЗ
Ситаглиптин отдельно и в комбинации	6	5	11	Эндокринология, возможно Covid-19
Тамсулозин отдельно и в комбинации	7	4	11	Урология
Амлодипин в комбинации	5	5	10	Кардиология и ССЗ
Тикагрелор	2	7	9	Кардиология и ССЗ
Амоксициллин отдельно и в комбинации	–	8	8	Инфекционные заболевания
Дутастерид в комбинации	7	1	8	Урология
Деферазирокс	1	6	7	Гематология
Телмисартан отдельно и в комбинации	2	5	7	Кардиология и ССЗ
Эмпаглифлозин	1	6	7	Эндокринология
Гидрохлоротиазид в комбинации	1	5	6	Кардиология и ССЗ
Долутегравир	1	5	6	ВИЧ
Клавулановая кислота в комбинации	–	6	6	Инфекционные заболевания
Метопролол	–	6	6	Кардиология и ССЗ
Сакубитрил в комбинации	4	2	6	Кардиология и ССЗ
Софосбувир отдельно и в комбинации	–	6	6	Гепатит С
Акситиниб	–	5	5	Онкология
Дабигаатран этексилат	1	4	5	Кардиология и ССЗ, хирургия
Дидрогестерон отдельно и в комбинации	1	4	5	Гинекология
Парацетамол отдельно и в комбинации	–	5	5	Анальгетики и НПВС, инфекционные заболевания
Тадалафил	–	5	5	Урология, кардиология и ССЗ
Торасемид отдельно и в комбинации	2	3	5	Кардиология и ССЗ, нефрология

Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

Четвертый год подряд лидирует в этом рейтинге анти тромботический препарат ривароксабан: 31 исследование биоэквивалентности в 2023 г., из них 24 инициировали отечественные спонсоры. Вероятно, бустером для такой популярности препарата послужила пандемия Covid-19. Но и по ее окончанию интерес к нему пока только растет. В первую очередь благодаря именно российским производителям: в 2022 г. российскими компаниями инициировано 21 из 27 исследований дженериков ривароксабана, в 2021 г. восемь из 13. В 2020 г. лидерство обеспечили иностранные спонсоры: им принадлежали девять из 14 протоколов (диаграмма 12). На начало апреля 2024 г. в Государственном реестре лекарственных средств значится уже 18 производителей генерических препаратов с МНН ривароксабан, из которых десять – отечественные. Первые четыре дженерика были зарегистрированы в 2022 г., девять – в 2023 г., пять за первый квартал 2024 г. И, судя по продолжающейся активности проведения исследований биоэквивалентности, еще более трех десятков производителей были бы не прочь пополнить этот список.

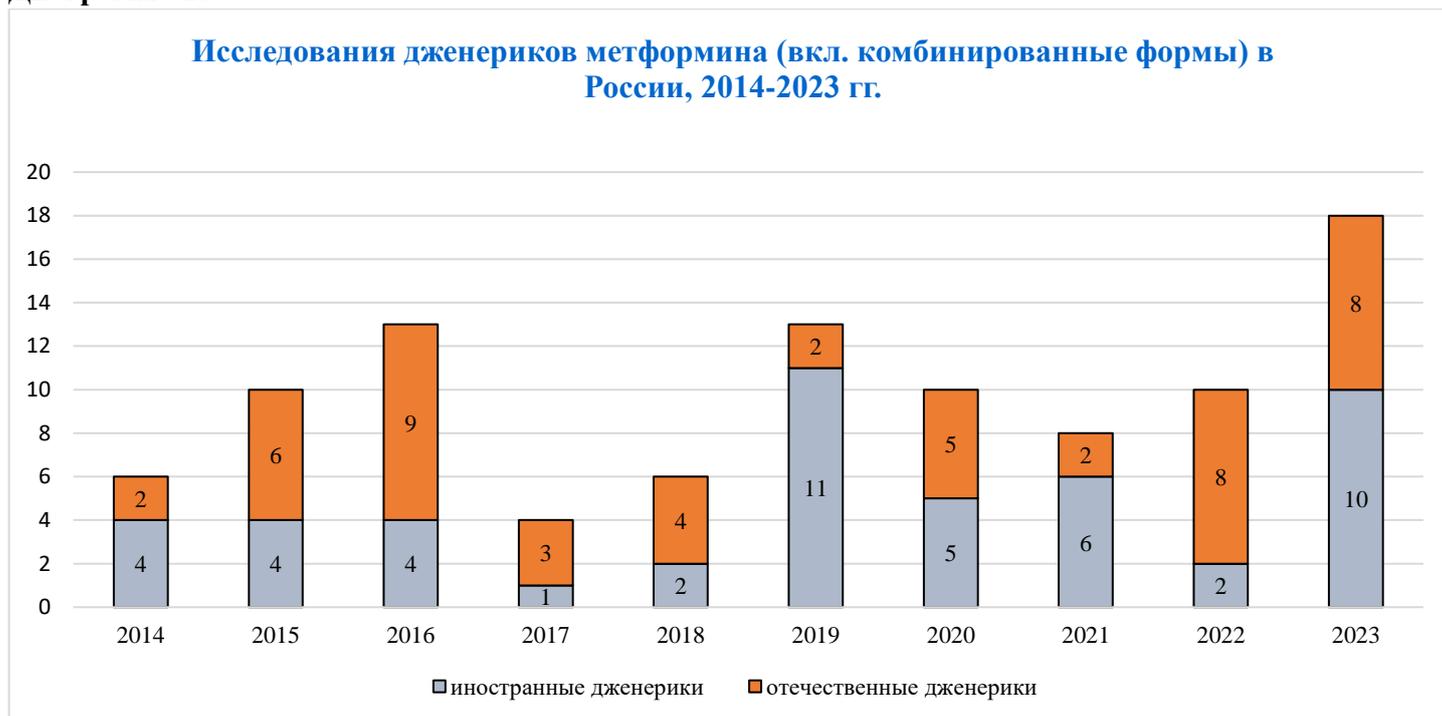
Диаграмма 12



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Второй в рейтинге 2023 г. – метформин, гипогликемическое средство, мода на которое возникла уже давно. Препарат неизменно фигурировал в списке наиболее популярных молекул с самых первых лет наших наблюдений и продолжает оставаться устойчиво востребованным и у российских, и у иностранных производителей дженериков (диаграмма 13). Поддержала интерес к препарату и пандемия, так как метформин использовался как в терапии при Covid-19, так и для снижения вероятности развития постковидного синдрома. На 2024 г. держателями регистрационных удостоверений на моно- и комбинированные препараты с этим МНН выступают почти полсотни производителей, причем больше половины из них – российские.

Диаграмма 13



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На третьем месте находится еще одно гипогликемическое вещество, вилдаглиптин, используемое как самостоятельно, так и в комбинации с метформином. Как и его старший товарищ, препарат небезуспешно использовался в период пандемии. По данным реестра на начало апреля 2024 г., держателями регистрационных удостоверений на дженерики вилдаглиптина выступают три иностранных и 12 российских компаний. И, судя по растущему числу исследований биоэквивалентности, их количество будет увеличиваться. На диаграмме 14 можно наблюдать, как росло число исследований дженериков вилдаглиптина начиная с 2018 г.

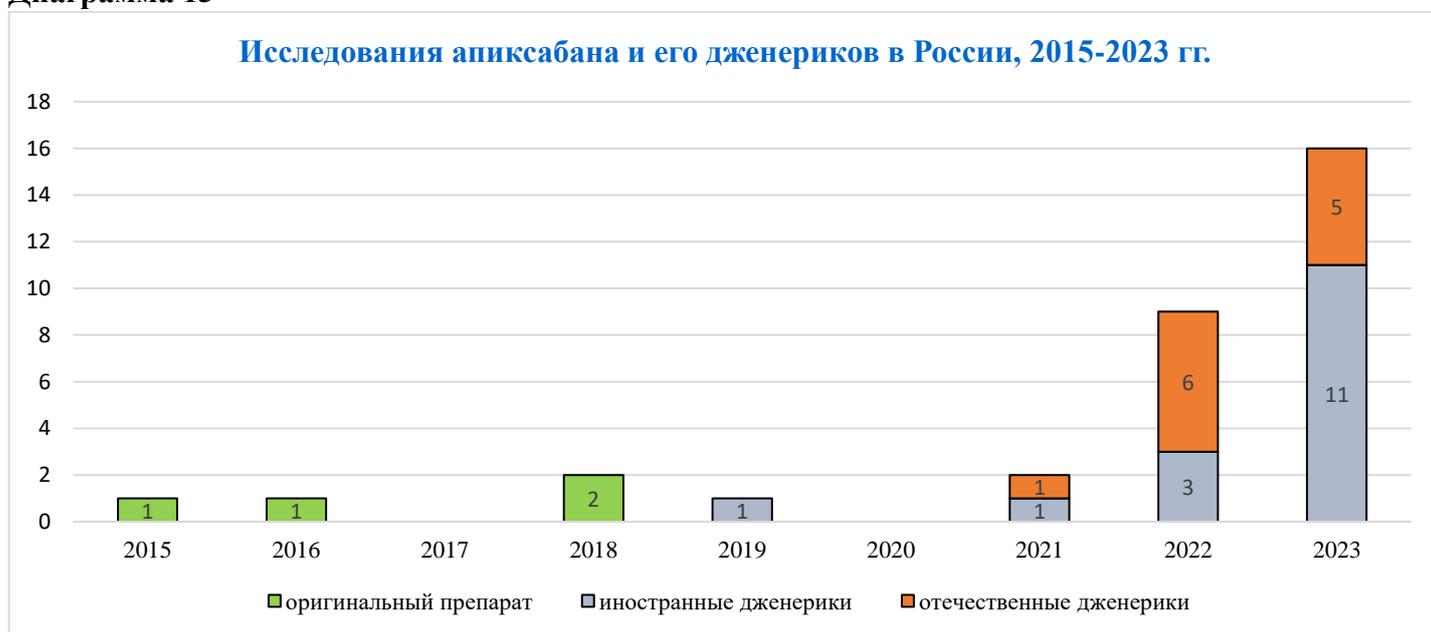
Диаграмма 14



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Наконец, последний препарат, на котором мы также коротко хотели бы остановиться, комментируя список наиболее популярных для копирования препаратов – антикоагулянт апискабан, блокбастер, созданный в альянсе BMS и Pfizer. Как и в отношении препаратов первой тройки, и без того заслуженный интерес к апискабану был подогрет пандемией Covid-19. По данным исследования ФармаТренд (IQVIA Rx Awards) препарат «Эликвис» (апискабан) компании Pfizer был признан лучшим рецептурным брендом в России в 2020 г., продемонстрировав наибольший прирост продаж в абсолютных цифрах среди рецептурных препаратов. Как видно из реестра зарегистрированных лекарственных средств Минздрава, в России в 2023 г. было зарегистрировано пять дженериков апискабана (три от российских производителей, два – иностранных). Еще одно регистрационное удостоверение на дженерик апискабана было выдано российскому производителю в конце марта уже текущего года. Патент на оригинальный препарат еще не истек, поэтому копии, даже будучи зарегистрированными, пока не могут продаваться. Но, как можно догадаться из диаграммы 15, число претендентов выйти на рынок пока только увеличивается.

Диаграмма 15



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Ведя речь о дженериках, хочется рассказать еще об одной проблеме, с которой мы столкнулись при анализе данных за 2023 г., а именно – распространение среди отдельных генерических производителей тренда **не указывать референсный препарат в названии протокола сравнительного исследования дженерика**. Как правило это касается исследований биоэквивалентности. Но имели место и отдельные случаи локальных исследований терапевтической эффективности и безопасности, целью которых явно была регистрация дженерика на основании его сравнения с оригинальным препаратом. Названия таких протоколов имеют следующий вид: «сравнительное исследование фармакокинетики препарата А (*название препарата*) в сравнении с референтным препаратом (*именно в такой обобщенной формулировке, без наименования, указания производителя или других идентифицирующих признаков*)» или даже «сравнительное исследование биоэквивалентности препарата А (*название препарата*) с участием здоровых добровольцев (*на этом всё, упоминание референсного препарата отсутствует*)». То есть препарат сравнения либо вовсе не упоминается, либо указано, что как таковой он имеется, но какой именно, спонсор не считает нужным уточнить.

С одной стороны, нам не известно требований, которые жестко регламентировали бы название протоколов исследований. С другой, тут явно возникает проблема с логикой. Нелогично и в целом не вполне грамотно говорить об эквиваленте/эквивалентности чего бы то ни было (а в нашем случае о «биологической эквивалентности» одного препарата другому), не называя собственно эталон. Подобная уловка со стороны производителя воспроизведенного препарата вряд ли может быть названа надлежащей практикой. По сути, за ней стоит желание скрыть информацию. От кого? От «конкурентов» в лице производителя оригинального препарата или других генерических производителей? От конечного потребителя? Учитывая достаточную ущербность российского реестра, из которого и без того можно получить достаточно немного значимой информации (а узнать о препарате сравнения можно только из названия протокола), распространение подобной практики, как представляется, явно идет против интересов общества.

Впервые мы заметили эту практику еще в 2022 г., но тогда, в силу ли других приоритетов, из-за того ли, что она не так бросалась в глаза и казалась единичной, не оказали ей должного внимания. К сожалению, результаты 2023 г. показывают, что практика бурно расцвела и грозит закрепиться. Пересмотрев ретроспективно реестр выданных разрешений за три прошлых года, представляем наши находки на суд читателя. Динамика за последние три года представлена на диаграмме 16.

Диаграмма 16



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В 2021 г. был только один протокол без указания референсного препарата (таблица 8). Его спонсор – Московский эндокринный завод, проводивший «исследование биоэквивалентности препарата MZ-04/2020 и препарата сравнения»³. Что именно собой представляет вещество MZ-04/2020 и каким был препарат сравнения, из открытых источников узнать не удалось.

Таблица 6

Компания	Число сравнительных исследований дженериков/биоаналогов без указания референсного препарата			
	Всего	2021 г.	2022 г.	2023 г.
ПРОМОМЕД РУС	56	–	31	25
Фармасинтез	28	–	1	27
Фармстандарт-Лексредства	12	–	3	9

³ РКИ № 439 от 10.08.21, протокол № MZ-БЭ-04/21 "Открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности препарата MZ-04/2020 и препарата сравнения у здоровых добровольцев после однократного приема каждого из препаратов натошак".

Тулская фармацевтическая фабрика	4	–	–	4
ПИК-ФАРМА	3	–	2	1
Эдвансд Фармасьютикалс (Эдвансд Фарма)	2	–	–	2
Концерн "МИР"	2	–	–	2
ПСК Фарма	2	–	–	2
АриоГен Фармед, Иран	2	–	–	2
Эмкюр Фармасьютикалз Лимитед, Индия	2	–	1	1
Протек	1	–	–	1
Фармпроект	1	–	–	1
ХимРар Фарма	1	–	–	1
Айзант Драг Ресерч Солюшнз Прайвит Лимитед (Базис-Метигринс)	1	–	–	1
Интелтрейд	1	–	–	1
Ветпром, Болгария	1	–	–	1
Валента Фармацевтика	1	–	1	–
Биохимик	1	–	1	–
Московский эндокринный завод	1	1	–	–

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В 2022 г. подобных протоколов мы насчитали уже 40. Хронологически первой была ПИК-ФАРМА, получившая в марте 2022 г. разрешение на сравнение Ковазис® с Вазобралом®, а уже в апреле два разрешения на сравнение Элькара® (левокарнитин) «с референтным препаратом»⁴ без уточнения. Следом подключились другие спонсоры, особенно отличился Промомед Рус. Всего за 2022 г. он получил 52 разрешения на новые исследования, из них 44 включали сравнение с референсным препаратом, и только в 13 случаях он был назван. Таким образом, из 40 протоколов 2022 г. без указания препарата сравнения 31 принадлежит Промомед Рус (таблица 6).

По базе Минздрава легко прослеживается, как новая практика закреплялась в компании: до конца июня 2022 г. все протоколы с референтными препаратами содержат их названия, с начала июля и до 20 августа встречаются оба варианта (пять протоколов с указанием и семь без указания референса), после 20 августа ни один протокол Промомед Рус с препаратами сравнения не содержит их названий. Вот один из примеров этого периода: "Открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата ХТВС01801 (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) с участием здоровых добровольцев". Биологическим эквивалентом чему именно предположительно является ХТВС01801, остается неизвестным, найти в открытых источниках информацию о ХТВС01801 тоже не удастся.

Другие компании, имеющие протоколы без упоминания референсного препарата в 2022 г., по размаху до Промомед Рус не дотягивали:

— у Фармстандарт-Лексредства, получившего за год шесть разрешений на исследования, предполагающие оценку эквивалентности препаратов, в трех из них назван препарат сравнения, а в трех нет,

⁴ РКИ № 289 от 20.04.22, протокол № LEV-BE-PEL-2021 "Открытое рандомизированное двухэтапное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Элькар®, гранулы шипучие для приготовления раствора для приема внутрь, 1000 мг (ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в сравнении с референтным препаратом, при однократном приеме внутрь натощак в дозировке 2 г у взрослых здоровых добровольцев мужского и женского пола". РКИ № 296 от 21.04.22, протокол № LEV-BE-SOL-2021 "Открытое рандомизированное двухэтапное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики (биоэквивалентности) препарата Элькар® (левокарнитин), раствор для приема внутрь 300 мг/мл (ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в сравнении с референтным препаратом в двух группах здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак в дозировке 2 г".

— у ПИК-ФАРМА за год было всего три исследования интересующего нас вида, два из них не содержали референса,

— Эмкюр Фармасьютикалз Лтд. получил за год одно разрешение, препарат сравнения в протоколе не назван,

— Фармасинтез всего за 2022 г. год получил 35 разрешений, из которых 32 предполагали указание препарата сравнения и в 31 из них он действительно был назван.

Фармасинтез получил свое единственное за 2022 г. разрешение на исследование биоэквивалентности без референса в конце ноября. А в 2023 г. поставил эту практику на поток: из 38 протоколов, где логично было бы указать препарат сравнения, он не назван в 27. Промоменд Рус остался верен себе: из 25 протоколов за 2023 г., предполагающих указание референса, у этого спонсора референса не содержит ни один. Фармстандарт-Лексредства, у которого в 2022 г. половина исследований биоэквивалентности не содержала указания на препарат сравнения, стал делать это чаще: в 2023 г. таких протоколов девять из 13. У ПИК-ФАРМА в 2023 г. всего два разрешения на исследования биоэквивалентности, одно из них содержит указание референса, второе нет, у Эмкюр Фармасьютикалз – три, из них одно без референса, т.е. в этих компаниях практика умолчания о препарате сравнения, с одной стороны, присутствует, с другой, не стала основной.

Тревожит, что список спонсоров, не указывающих референтные препараты, расширился. В 2023 г. его пополнили ПСК Фарма (два протокола без референса из пяти, где он требуется, т.е. 40%), Тульская фармацевтическая фабрика (четыре из 12, это 33%), ХимРар Фарма (один из трех, тоже 33%), Концерн "МИР" (два из восьми, 25%), Эдвансд Фармасьютикалс (два из десяти, 20%), Фармпроект (один из десяти, 10%), Протек (один из 11, это 9,1%), а также Айзант Драг Ресерч Солюшнз Прайвит Лимитед, Интелтрейд и Ветпром (один из одного у всех трех компаний) и АриоГен Фармед (два из двух). По итогам 2024 г. мы сможем оценить, закрепится ли в этих компаниях практика сокрытия референса и расширится ли список таких компаний. Но, конечно, с гораздо большим удовольствием мы наблюдали бы обратные процессы.

Для полноты картины нужно добавить, что большинство спонсоров по-прежнему указывают референтные препараты в названиях тех протоколов, где это логически необходимо. Так, у ПФК Обновление в 2023 г. 45 разрешений на исследования, предполагающих указание препарата сравнения, у Амедарт 34, у Р-Фарм 27, у Биннофарм Групп 26 – и во всех их протоколах без исключения препарат сравнения назван, как назван он и у трех десятков других спонсоров с меньшим числом разрешений.

В таблице 7 представлено распределение по терапевтическим областям локальных исследований оригинальных препаратов иностранных спонсоров. Их общее число осталось на уровне 2022 г., шесть разрешений, по одному в каждой терапевтической области. Британская AstraZeneca тестировала моноклональное антитело AZD3152 в качестве средства доконтактной профилактики Covid-19, комбинацию цераласертиба и дурвалумаба у пациентов с раком легкого, а также будесонид с сульфатом альбутерола для предупреждения бронхоспазма. Бельгийская Besins Healthcare изучала свой эстрадиол при дефиците эстрогенов, Serum Institute of India – вакцину для профилактики менингококковых инфекций, а индийская Wockhardt Bio – левонадифлоксацин при острой бактериальной инфекции кожи и мягких тканей.

Таблица 7

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов иностранных спонсоров, 2023 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Планируемое число участников	Страна разработчика
Covid-19	1	130	Великобритания
Онкология	1	55	Великобритания
Пульмонология	1	120	Великобритания
Гинекология	1	332	Бельгия
Инфекционные заболевания (вакцина для профилактики менингококковых инфекций)	1	80	Индия
Хирургия	1	380	Швейцария
ВСЕГО	6	1 097	

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 8 представлено аналогичное распределение для российских разработчиков оригинальных препаратов. Здесь общее число разрешений на исследования равно 67, на 29% меньше, чем годом ранее, когда их было 94.

Таблица 8

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов (включая биологические) отечественных спонсоров, 2023 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ, Covid-19)	8	11,9%	2 040
Онкология	8	11,9%	975
Неврология	7	10,4%	378
Covid-19	5	7,5%	820
Кардиология и ССЗ	4	6,0%	780
Пульмонология	4	6,0%	705
Гастроэнтерология	4	6,0%	389
Ревматология	3	4,5%	1 212
Урология	3	4,5%	1 012
Фтизиатрия	3	4,5%	820
Психиатрия	3	4,5%	648
Гематология	3	4,5%	149
Реаниматология/анестезиология	3	4,5%	134
Дерматология	2	3,0%	492
Оториноларингология	2	3,0%	440
Эндокринология	2	3,0%	110
Нефрология	1	1,5%	210
Не идентифицировано	1	1,5%	94
Онкогематология	1	1,5%	45
ВСЕГО	67	100,0%	11 453

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Первую строчку в этом распределении в 2020–2022 гг. занимал Covid-19, а в более ранние годы – инфекционные заболевания. По итогам 2023 г. инфекционные заболевания (без учета ВИЧ/ВГЧ/ТБ и Covid-19) вернули себе первое место, разделив его с онкологией (по восемь разрешений). До пандемии разрыв между инфекционными заболеваниями и онкологией, нередко оказывавшейся на втором месте, всегда сохранялся и был существенным.

Из восьми исследований средств для борьбы с инфекционными заболеваниями четыре были заявлены Исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (вакцины для профилактики гриппа и ротавирусной инфекции, препарат на основе моноклональных антител для лечения гриппа и комбинация полипренилфосфат натрия /фитостерин). Остальные четыре исследования инициировали: НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева (векторная вакцина для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у пожилых), Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток (вакцина для профилактики пневмококковых инфекций), завод Медсинтез (Триазавирин® при ОРВИ у детей) и Валента Фармацевтика (Ингавирин® при ОРВИ у детей).

Из восьми разрешений на исследования онкологических препаратов, фигурирующих в таблице 8, два получил Биокад: BCD-245, моноклональное антитело к GD2, изучаемое в комбинации с химиотерапией при рецидивирующей/рефрактерной нейробластомой (II-III фаза) и BCD-236, разработка, исследуемая в I фазе у «субъектов со злокачественными новообразованиями». Ньювак проводит III фазу исследования хисиностата (Quisinostat), в свое время переданной ему разработки компании Янссен Фармацевтика, в комбинации с другой химиотерапией при раке яичников, перитонеальной карциномой или карциномой фаллопиевых труб. Компания «Лайф Сайнсес ОХФК» получила разрешение на изучение контрастного вещества индоцианин зеленый при детекции сигнальных лимфатических узлов. ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России исследует пептидный ингибитор RAS-ГТФазы для лечения пациентов с диагнозом опухоли ЖКТ.

ООО Промомед Рус заявила к изучению в I фазе нечто неидентифицируемое под кодом LOFB07801. Планируется оценить фармакокинетические параметры, безопасность, переносимость, иммуногенность (*биологический препарат?*) и дать предварительную оценку эффективности препарата LOFB07801 у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации.

Сибирский государственный медицинский университет проводил исследование I фазы препарата с названием Полистан (МНН отсутствует) на здоровых добровольцах. На сайте ВУЗа значится, что это «новое инъекционное лекарственное средство для повышения эффективности и снижения токсических эффектов химиотерапии солидных опухолей». Иных подробностей, дающих понимание, о чем конкретно идет речь, найти не удалось.

Наконец, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского проводил "Пилотное открытое клиническое исследование I фазы для оценки безопасности однократного применения таблеток на основе экстракта аврана лекарственного у пациентов с раком мочеполовых органов III–IV стадии". Из Википедии можно почерпнуть, что авран лекарственный – это «многолетнее травянистое растение высотой 15–60 см, из-за своих ядовитых свойств находящий применение в народной медицине». На III-IV стадии рака, видимо, тоже уже не повредит.

Эта подробная расшифровка призвана дать читателям представление о том, сколь разнообразные и творческие подходы используют отечественные разработчики в такой сложной и наукоемкой терапевтической области, как онкология.

АКТИВНОСТЬ УЧАСТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ И ГЛАВНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

В таблице 9 перечислены медицинские организации, чаще других привлекавшиеся в прошлом году для проведения исследований биоэквивалентности. Большинство, 16 из 20, фигурировали в аналогичном рейтинге по итогам 2022 г.

Таблица 9

Топ-20 медицинских организаций по активности участия в исследованиях биоэквивалентности, разрешенных в 2023 г.					
Место в рейтинге	Наименование медицинской организации	Общее число КИ б/э	Число КИ б/э отеч. спонсоров	Число КИ б/э заруб. спонсоров	Число КИ б/э и рейтинг в 2022 г.
1	ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 9», г. Ярославль	64	51	13	20 (10–11)
2	ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3», г. Ярославль	52	48	4	55 (1)
3	ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль	43	33	10	32 (3–4)
4	ООО «Лиганд ресерч», г. Москва	36	11	25	18 (13–14)
5	ГБУЗ Ярославской области «Ростовская центральная районная больница», Ярославская обл., г. Ростов	31	30	1	30 (5)
6	ОБУЗ «Кардиологический диспансер», г. Иваново	30	21	9	32 (3–4)
7–8	ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2», г. Ярославль	26	21	5	20 (10–11)
7–8	ООО "ННЦ исследований и фармаконадзора", г. Саранск	26	25	1	n/a
9–11	ООО «Экс севен клиникал ресеч», г. Санкт-Петербург	23	9	14	22 (7)
9–11	ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», г. Санкт-Петербург	23	22	1	4 (21)
9–11	ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск	23	19	4	8 (15–16)
12–13	ООО "РИСЕРЧ ЛАБ", г. Москва	22	22	–	n/a
12–13	ООО «Серта Клиник», г. Москва	22	16	6	5 (18–20)
14	ООО «МИРАМЕД», Республика Адыгея, г. Майкоп	21	21	–	n/a
15–16	ООО Клиника "Бессалар". Центр клинических исследований, г. Москва	20	18	2	21 (8–9)
15–16	ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук, г. Санкт-Петербург	20	20	–	19 (12)
17	ООО "Научно-исследовательский центр Эко-безопасность", г. Санкт-Петербург	19	17	2	38 (2)
18	ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва	18	12	6	21 (8–9)
19	ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	17	8	9	18 (13–14)
20	ООО «Профессорская клиника», г. Пермь	14	10	4	5 (18–20)

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Из организаций, не входивших в топ-20 предыдущего года, самым заметным в этот раз стал ННЦ исследований и фармаконадзора, сменивший за год регистрацию с Казани на Саранск. Он поделил 7 и 8 место с Клинической больницей № 2 г. Ярославль (по 26 протоколов). Менее активны были три других

новичка: (1) Северо-Западный НЦ гигиены и общественного здоровья с 23 исследованиями, разделивший место 9-11 с питерской клиникой «Экс севен клиникал ресеч» и Томским национальным исследовательским медицинским центром РАН, (2) клиника «Мирамед» из Адыгеи на 14-м месте с 21 протоколом и (3) московская «Рисерч Лаб» с 22 новыми исследованиями на 12–13 строках рейтинга, поделившая их с тоже московской «Серта Клиник».

Среди лидеров сильнее всего выросла по сравнению с 2022 г. активность Ярославской областной клинической больницы № 9 (64 исследования против 20 годом ранее), питерского Северо-Западного НЦ гигиены и общественного здоровья (23 протокола против четырех) и московской «Лиганд ресерч» (36 против 18 в 2022 г.).

Остался в двадцатке самых активных, но заметно опустился в рейтинге НИЦ «Эко-безопасность» г. Санкт-Петербург (19 протоколов против 38 годом ранее, 17-е место против второго соответственно). Остальные клиники, снизившие активность по сравнению с 2022 г., потеряли не больше трех протоколов.

Можно также отметить традиционно высокие результаты клиник Ярославской области. По итогам 2023 г. их шесть в первой двадцатке. Неудивительно, что и в рейтинге главных исследователей за 2023 г. (таблица 10) в первую десятку вошли четверо представителей Ярославля, причем трое из них заняли «призовые места».

Таблица 10

Топ-10 главных исследователей по числу новых исследований за 2023 г. (представлены PI с числом новых проектов 25 и более)					
№ п/п	Ф.И.О. главного исследователя	Число КИ за 2023 г.	Общее кол-во КИ (на март 2024 г.)	Специальность	Город
1	Снигирева Анна Владимировна	66	103	терапия, клиническая фармакология	Ярославль
2	Носков Сергей Михайлович	55	445	кардиология, клиническая фармакология, неврология, профпатология, ревматология, терапия	Ярославль
3	Малыгин Александр Юрьевич	41	235	анестезиология-реаниматология, клиническая фармакология, неврология, офтальмология, пульмонология, ревматология	Ярославль
4	Родюкова Ирина Сергеевна	33	110	кардиология, клиническая фармакология, терапия	Москва
5	Смолярчук Елена Анатольевна	32	244	акушерство и гинекология, клиническая фармакология, общая врачебная практика (семейная медицина), офтальмология, ревматология, терапия	Москва
6	Сардарян Иван Суренович	30	201	клиническая фармакология, онкология, организация здравоохранения и общественное здоровье, педиатрия, пульмонология, ревматология, терапия	Санкт-Петербург
7	Баскаков Евгений Валерьевич	29	155	клиническая фармакология, организация здравоохранения и общественное здоровье, психиатрия, психиатрия-наркология	Ярославль
8	Белова Ольга Анатольевна	28	128	кардиология, терапия, организация здравоохранения и общественное здоровье	Иваново
9	Шалухо Елена Сергеевна	26	68	профпатология, терапия	Санкт-Петербург
10	Тавлуева Евгения Валерьевна	25	33	кардиология	Москва

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

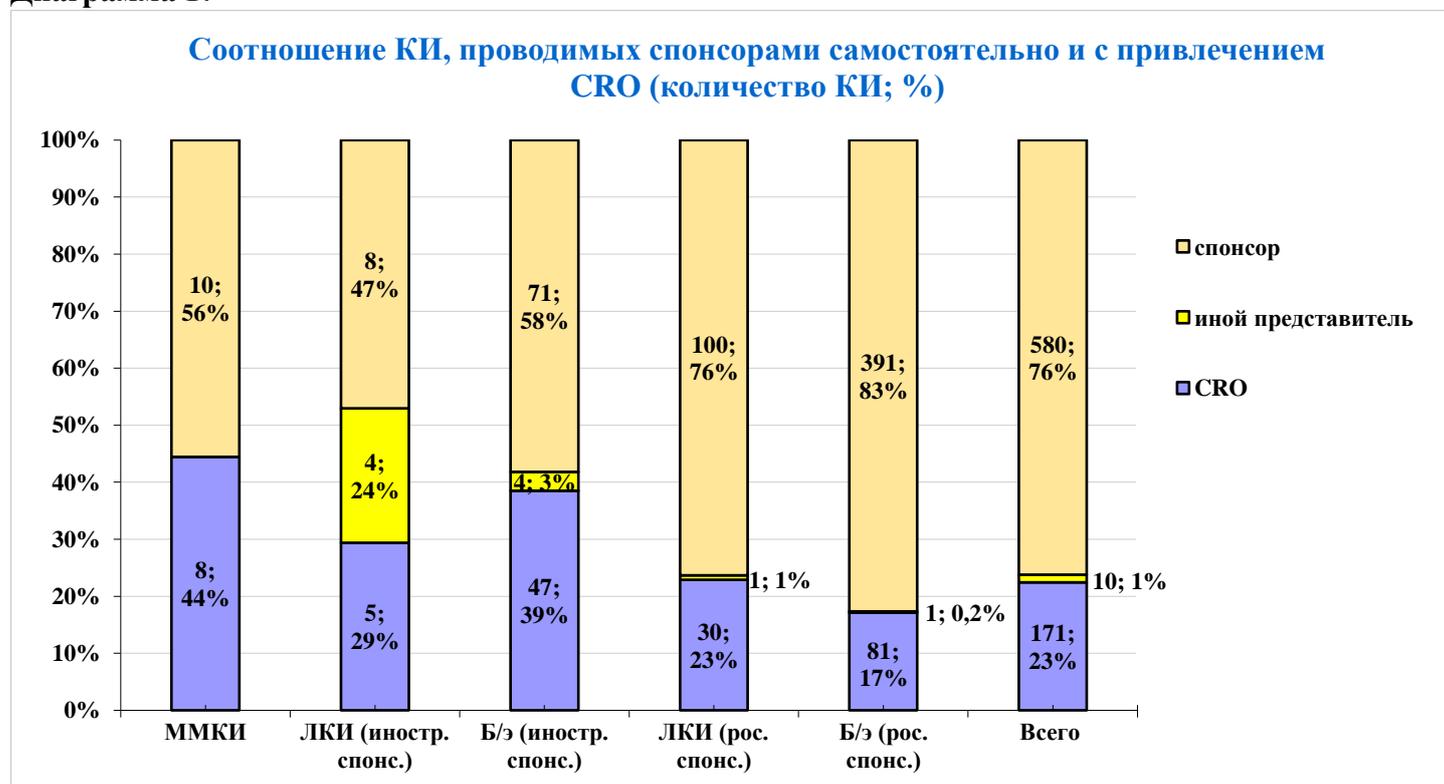
ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2023

Ниже представлена статистика по основным участникам российского рынка клинических исследований за 2023 г., отдельно по спонсорам и контрактным исследовательским организациям (CRO). На диаграмме 17 присутствуют также «иные представители» – юридические лица, оказывающие отдельные виды услуг по дистрибуции или выводу препарата на российский рынок, но не предоставляющие полный спектр услуг CRO.

Спонсоры и CRO, общая структура распределения

Диаграмма 17 показывает соотношение долей исследований, которые, согласно поданным в Минздрав заявкам, спонсоры планировали проводить самостоятельно или с привлечением CRO. Представляемая нами статистика никогда не соответствует реальному положению дел в полной мере, так как спонсоры не всегда указывают в заявке факт участия в процессе контрактной исследовательской организации. Однако составить общее представление о ситуации она помогает.

Диаграмма 17

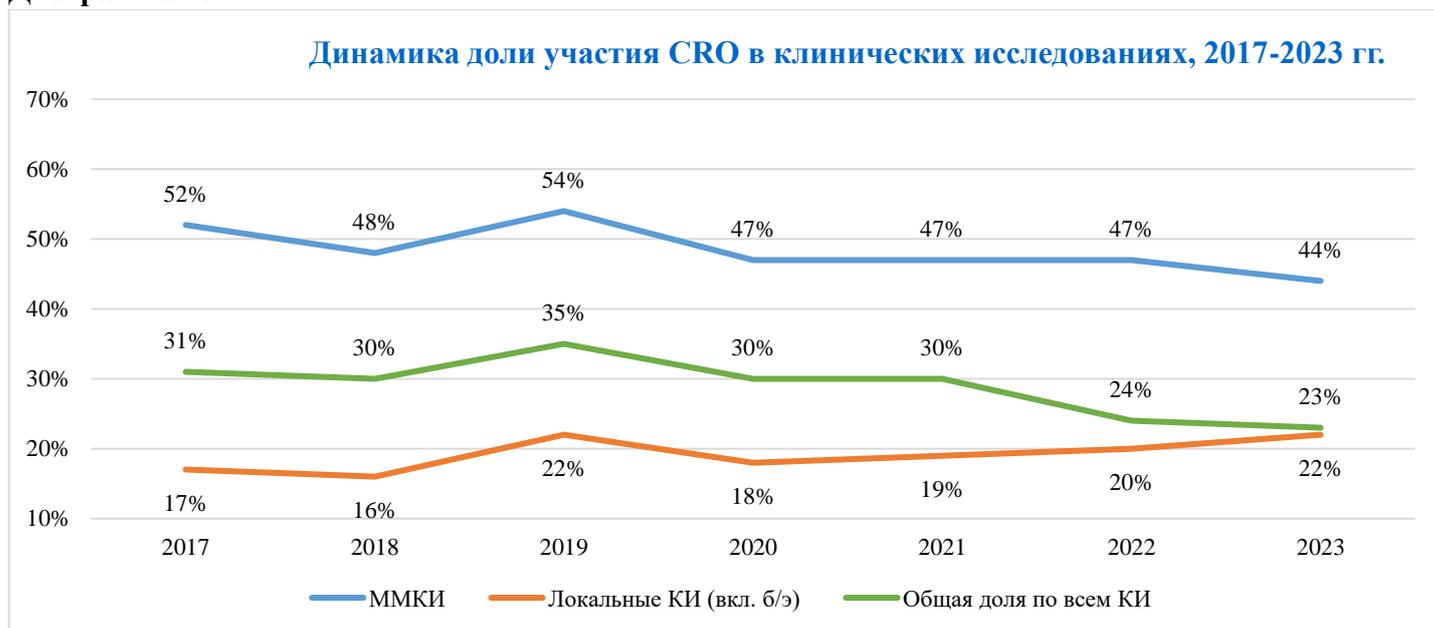


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 18 демонстрирует, как менялась доля участия CRO в клинических исследованиях с 2017 г. Так как на практике имеет место специализация CRO, данные представлены отдельно для ММКИ и для локальных исследований (включая биоэквивалентность), а также приведен общий показатель по всем исследованиям. Видно, что доля участия CRO в общем объеме исследований все пять довоенных лет находилась в диапазоне 30% – 35%, а начиная с 2022 г. пошла вниз, упав сначала до 24%, а в прошлом году до 23%. В то же время доля участия контрактных организаций в локальных исследованиях все последние четыре года росла, с 18% в 2020 г. до 22% в 2023 г. Понятно, что сокращение общей доли произошло в первую очередь из-за ситуации в ММКИ. И не столько из-за изменения активности участия CRO в ММКИ (хотя она также снизилась в 2023 г. на 3 процентных пункта по сравнению с предыдущими

тремя годами), сколько из-за резкого сокращения числа международных проектов: исторически доля привлечения CRO была выше именно в ММКИ.

Диаграмма 18



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры

В этом разделе мы традиционно публикуем топ лидеров по числу разрешений на ММКИ за год. Но в 2023 г. спонсоров международных исследований оказалось всего 14 и все они вошли в рейтинг (таблица 11).

Из компаний, чьи названия было привычно видеть в топе, когда выделять лидеров еще имело смысл, в таблице остались F. Hoffmann-La Roche, AbbVie, AstraZeneca, Janssen Pharmaceutica, Merck & Co., Pfizer и Sanofi. У первой из названных два разрешения, у остальных по одному. Практически все – специальные протоколы для очень небольшого числа участников ранее завершившихся ММКИ (в пяти из восьми протоколов пять и менее человек). Единственное исключение – AbbVie, которая получила в начале 2023 г. одобрение заявки, поданной на год раньше, еще до начала войны, и отменила старт этого ММКИ в России, так что компания присутствует в списке только формально.

Спонсорами исследований, предполагающих набор новых пациентов, в 2023 г. стали Agenus и Ascentage Pharma Group (США), Biocad (Россия), CuraTeQ Biologics и Dr. REDDY's Lab. (Индия), Ferrer Internacional (Испания) и Protox (Южная Корея). У американских и российской компаний по два разрешения, у остальных по одному.

Таблица 11

Спонсоры по полученным разрешениям на ММКИ, 2023 г.					
№ п/п	Компания (вкл. отдельные компании, входящие в группу, а также самостоятельные подразделения)	Всего	Проводят сами	Проводят силами CRO	Кол-во КИ; место в рейтинге 2022 г.
1	Agenus	2	–	2	n/a
2	Ascentage Pharma Group	2	–	2	1 КИ; 19–58
3	F. Hoffmann-La Roche	2	2	–	10 КИ; 3

4	Biocad	2	2	–	n/a
5	AbbVie	1	1	–	5 КИ; 7
6	AstraZeneca AB	1	–	1	7 КИ; 4
7	CuraTeQ Biologics	1		1	n/a
8	Dr. REDDY's Lab.	1	1	–	n/a
9	Ferrer Internacional	1	–	1	1 КИ; 19–58
10	Janssen Pharmaceutica	1	1	–	6 КИ; 5–6
11	Merck & Co.	1	1	–	11 КИ; 2
12	Pfizer	1	1	–	1 КИ; 19–58
13	Protox	1	–	1	n/a
14	Sanofi	1	1	–	2 КИ; 11–18

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Международные многоцентровые клинические исследования, CRO

В таблице 12 перечислены контрактные исследовательские организации, которых в 2023 г. спонсоры планировали привлечь к проведению ММКИ. Как и в случае со спонсорами, из-за слишком малого числа разрешений на международные проекты все CRO, участвующие в них, оказались представлены в таблице. Три CRO были упомянуты в заявках на два новых ММКИ, два – в одной заявке.

Из лидеров довоенных лет остался Parexel с одним протоколом для участников ранее завершившихся исследований компании AstraZeneca. Cromos Pharma была в соответствующей таблице по итогам 2022 г. на месте 5–6 с четырьмя разрешениями, в 2023 г. разрешений всего два, оба со спонсором Ascentage Pharma Group, США. По два разрешения у Atlant Clinical (CRO принадлежит самому спонсору, компании Agenus, США) и Accell Clinical Research (спонсоры Ferrer Internacional, Испания и CuraTeQ Biologics, Индия). Еще одно разрешение у Regapharm, спонсор Protox, Южная Корея.

Таблица 12

CRO по полученным разрешениям на ММКИ, 2023 г.				
№ п/п	Компания	Число ММКИ	Число спонсоров	Число ММКИ; место в рейтинге в 2022 г.
1	Accell Clinical Research	2	2	1 КИ; 13–20
2	Atlant Clinical	2	1	n/a
3	Cromos Pharma (K-Research)	2	1	4 КИ; 5–6
4	Parexel	1	1	5 КИ; 3–4
5	Regapharm	1	1	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры

Топ иностранных спонсоров, инициировавших в России проведение локальных исследований, включая исследования биоэквивалентности, представлен в таблице 13.

Впереди Hetero Labs с 15 разрешениями. Компания уже занимала первые строчки в 2018 и 2019 гг., и в целом чаще попадает в список лидеров, чем нет. За ней идет Rubikon с десятью разрешениями. Впервые эта компания из Беларуси попала в соответствующую таблицу по итогам 2022 г. Sandoz на третьем месте с девятью протоколами. Места 4–5 разделили завсегдагой топа Dr. REDDY's Lab. и

Lekpharm, еще одна компания из Беларуси, тоже впервые попавшая в топ в 2022 г. Шестое место и семь разрешений у Mylan Laboratories. Места 7–8 (по шесть разрешений) у Gedeon Richter и Sun Pharma. Девятое место и пять разрешений у Jodas Expoim. Строки с 10 по 12 разделили три компании (у всех по четыре разрешения): KRKA, Micro Labs и Pharmtechnology.

Таблица 13

Топ иностранных спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2023 г.					
Место в рейтинге, 2023 г.	Компания	Всего	Проводят сами	Проводят силами СРО/иных представителей	Кол-во КИ; место в рейтинге в 2022 г.
1	Hetero Labs	15	15	–	2 КИ; 12–20
2	Rubikon	10	1	9	5 КИ; 6
3	Sandoz (включая Lek d.d.)	9	9	–	7 КИ; 1–2
4–5	Dr. REDDY's Lab.	8	7	1	6 КИ; 3–5
4–5	Lekpharm	8	–	8	6 КИ; 3–5
6	Mylan Laboratories	7	7	–	2 КИ; 12–20
7–8	Gedeon Richter	6	–	6	2 КИ; 12–20
7–8	Sun Pharma	6	6	–	4 КИ; 7–9
9	Jodas Expoim	5	3	2	1 КИ; 21–34
10–12	KRKA	4	4	–	4 КИ; 7–9
10–12	Micro Labs	4	1	3	n/a
10–12	Pharmtechnology	4	–	4	4 КИ; 7–9

Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 19 представлено распределение разрешенных в 2023 г. локальных исследований и исследований биоэквивалентности среди иностранных спонсоров. 25 компаний получили по одному разрешению, восемь – по два, четыре – по три, три по четыре, две – по шесть и еще две – по восемь. По одной компании получили пять, семь, девять, десять и пятнадцать разрешений. Общее число спонсоров этой категории в 2023 г. составило 49, что выше показателя предыдущего года (34 компании). Подробности об их географическом распределении см. в разделе, посвященном терапевтическим областям.

Диаграмма 19



Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, отечественные спонсоры

В таблице 14 представлены российские производители, лидирующие по числу полученных в 2023 г. разрешений на проведение локальных исследований, включая исследования биоэквивалентности.

Как видно из таблицы, в первую тройку вошли ПФК Обновление с 45, Фармасинтез с 39 и Амедарт с 34 разрешениями соответственно. Более интересной может быть информация, касающаяся изменения активности по сравнению с предыдущим годом (представлена в последнем столбце таблицы). Сильнее других нарастили активность Амедарт (34 исследования против двух в 2022), Биннофарм Групп (26 против четырех) и ПФК Обновление (45 против 27). Из прошлогодних лидеров снизилась активность только у одной компании: Промомед Рус в 2022 г. занимал первую строчку с 53 разрешениями, а в 2023 г. оказался на 4-м месте с 32.

Таблица 14

Топ-15 российских спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2023 г.					
Место в рейтинге, 2023 г.	Компания	Всего	Проводят сами	Проводят силами CRO/иных представителей	Кол-во КИ; место в рейтинге в 2022 г.
1	ПФК Обновление (Renewal)	45	45	–	27 КИ; 3
2	Фармасинтез (вкл. Фармасинтез-Тюмень, Фармасинтез-Норд, Фармасинтез-Калуга)	39	39	–	37 КИ; 2
3	Амедарт	34	34	–	2 КИ; 43–63
4	Промомед Рус	32	32	–	53 КИ; 1
5	Р-Фарм	27	27	–	19 КИ; 5
6	Биннофарм Групп	26	26	–	4 КИ; 29–35
7	Брайт Вэй Индастриз (вкл. Велфарм)	22	22	–	17 КИ; 7–8
8–9	Герофарм	20	20	–	6 КИ; 23–25
8–9	Изварино Фарма (вкл. Нанофарма Девелопмент)	20	–	20	11 КИ; 11–15
10	Гротекс (Solopharm)	18	18	–	18 КИ; 6
11	АВВА РУС	16	16	–	11 КИ; 11–15
12	Фармстандарт (вкл. Фармстандарт-Лексредства, Фармацевтическая фирма "ЛЕККО")	14	14	–	8 КИ; 20
13	Атолл	13	12	1	6 КИ; 23–25
14	Тульская фармацевтическая фабрика	12	–	12	1 КИ; 64–117
15	Протек (вкл. Рафарма, Протек-СВМ)	11	6	5	4 КИ; 29–35

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Распределение новых исследований по российским спонсорам представлено на диаграмме 20. В 2023 г. разрешения на проведение исследований биоэквивалентности и других видов локальных исследований получили в общей сложности 99 российских компаний, меньше, чем годом ранее, когда их было 117.

Диаграмма 20



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, CRO

В таблице 15 представлены CRO, лидировавшие в 2023 г. по числу разрешений на локальные исследования, включая исследования биоэквивалентности.

Первые три строчки занимают Пробиотек с 30, Национальный научный центр исследований и фармаконадзора с 22 и МДА с 13 новыми исследованиями. Национальный научный центр исследований и фармаконадзора попал в топ CRO в первый раз, как и две другие компании, М ВЭД (десять исследований, места 4–5) и АИкс Клиникал Трайлз энд Консалтинг (девять, места 6–7). Из тех, кто остался в топе с предыдущего года, сильнее других нарастила активность компания ОСТ Рус: в 2022 г. она получила два разрешения и находилась с другими компаниями на 13–17 строках рейтинга, в 2023 г. за ней семь исследований, места 8–9. Сократила активность сильнее других лидеров иФарма: пять разрешений в 2023 г. против 11 годом ранее, места, соответственно, 10–11 против третьего.

Таблица 15

Топ CRO, участвующих в проведении локальных КИ и исследований б/э (по разрешениям за 2023 г.)						
Место в рейтинге, 2023 г.	Компания	Общее число локальных КИ	Число КИ иностранных спонсоров	Число КИ российских спонсоров	Число спонсоров	Число локальных КИ в 2022 г.
1	Пробиотек	30	7	23	6	28 КИ; 1
2	Национальный научный центр исследований и фармаконадзора	22	1	21	4	n/a
3	МДА	13	3	10	6	14 КИ; 2
4–5	Экс севен Клиникалс энд Фармасьютикалс ресеч	10	6	4	8	8 КИ; 4–5

4–5	М ВЭД	10	1	9	3	n/a
6–7	АИкс Клиникал Трайлз энд Консалтинг	9	8	1	6	n/a
6–7	Экселлена Рисеч энд Девелопмент	9	–	9	4	7 КИ; 6–8
8–9	Лиганд ресерч	7	4	3	5	7 КИ; 6–8
8–9	ОСТ Рус	7	6	1	3	2 КИ; 13–17
10–11	Инновационные фармакологические разработки	5	–	5	4	2 КИ; 13–17
10–11	иФарма	5	–	5	4	11 КИ; 3

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 21 представлено распределение локальных исследований и исследований биоэквивалентности по контрактным исследовательским организациям. Всего в 2023 г. в эти группы исследований планировалось привлечь 28 CRO, на четыре больше, чем в 2022 г.

Диаграмма 21



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СТРАНАХ-СОСЕДЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С середины 2022 г. в бюллетенях АОКИ мы начали публиковать обзоры ситуации с клиническими исследованиями на рынках стран, имевших общее советское прошлое. Выводы о развитости индустрии в каждой из них в отдельности и связи этого параметра с выбранным после развала СССР направлением движения страны читатель пусть делает сам.

В таблице 16 указаны число активных интервенционных исследований, доля страны на мировом рынке, общая численность населения, а также число исследований на один миллион для каждого из рассматриваемых государств по данным ресурса clinicaltrials.gov. Рейтинг по числу активных исследований на миллион населения для большей наглядности приведен также отдельно на диаграмме 22.

Таблица 16

Активность рынков клинических исследований в странах-соседах Российской Федерации на 06.02.2024 (в скобках также приведены данные на 13.02.2023 г.)				
Регион	Число активных интервенционных КИ	Доля на мировом рынке КИ, %	Численность населения, млн	Число КИ на млн населения
Мир в целом	80 639 (78 014)			
Россия	997 (1 264)	1,24 (1,62)	146,2	6,8
Украина	406 (517)	0,50 (0,66)	31	13,1
Литва	230 (218)	0,29 (0,28)	2,9	79,3
Грузия	224 (198)	0,28 (0,25)	3,7	60,5
Эстония	159 (164)	0,20 (0,21)	1,4	113,6
Латвия	155 (164)	0,19 (0,21)	1,9	81,6
Беларусь	71 (82)	0,09 (0,11)	9,2	7,7
Молдова	71 (61)	0,09 (0,08)	2,5	28,4
Казахстан	22 (25)	0,03 (0,03)	20	1,1
Армения	17 (16)	0,02 (0,02)	3	5,7
Узбекистан	9 (10)	0,011 (0,013)	36,8	0,3
Кыргызстан	9 (10)	0,011 (0,013)	7,1	1,3
Азербайджан	2 (3)	0,003 (0,004)	10,1	0,2
Таджикистан	2 (2)	0,003 (0,003)	10,1	0,2

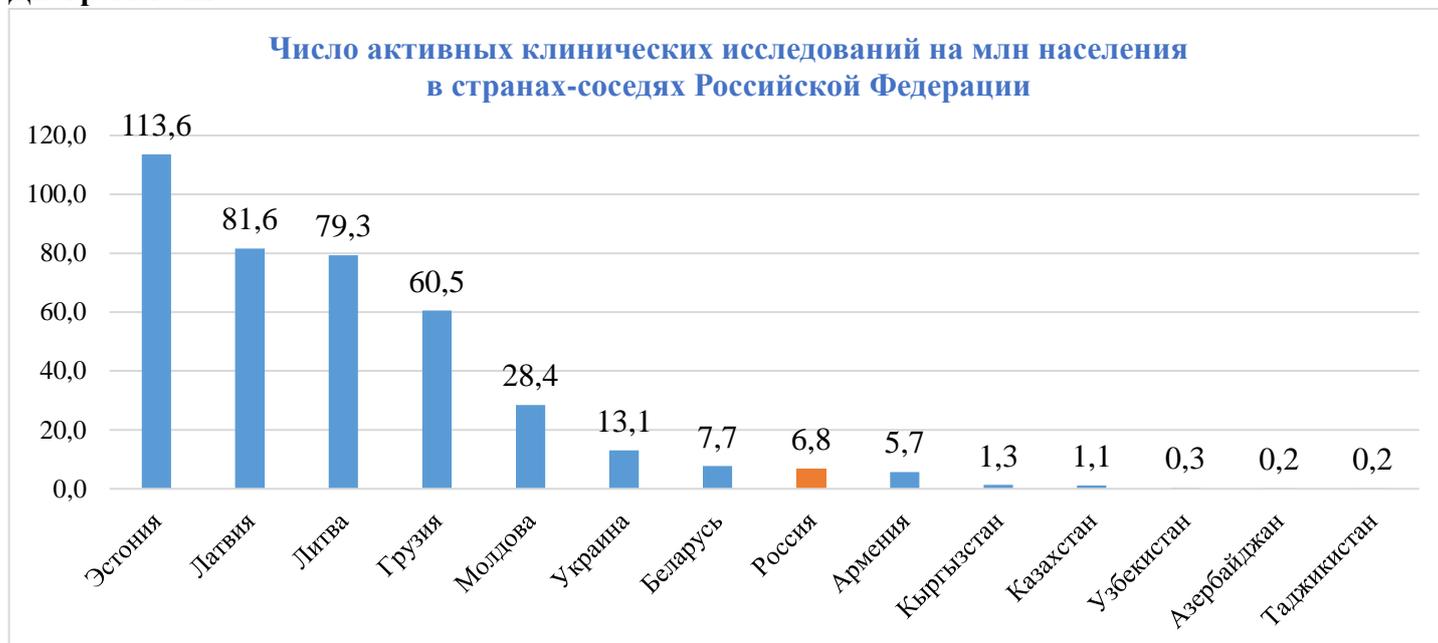
Источники: www.clinicaltrials.gov; данные официальных органов статистики стран, доступные на начало 2024 г.

За прошедший год (оба раза показатели снимались в феврале) выросло общее число активных интервенционных исследований в Молдове (+16,4%, 71 исследование против 61 в 2023 г.), Грузии (+13,1%, 224 против 198), Армении (+6,3%, но здесь необходимо учитывать эффект низкой базы: 17 против 16) и Литве (+5,5%, 230 против 218). Сократилось оно в Украине (-21,5%, 406 исследований против 517 годом ранее), России (-21,1%, 997 против 1264), Беларуси (-13,4%, 71 против 82), Казахстане (-12%, но здесь также надо учесть эффект низкой базы: 22 исследования против 25), Латвии (-5,5%, 155 против 164), и Эстонии (-3%, 159 против 164). Из-за малого числа исследований в целом нет смысла указывать долю сокращения в Узбекистане и Кыргызстане (девять против десяти в обоих случаях), а также в Азербайджане (два против трех). В Таджикистане показатель не изменился – два активных интервенционных исследования.

По числу интервенционных исследований на миллион населения (диаграмма 22 и правый столбец таблицы 16) лидируют страны Балтии, интегрированные в правовую, логистическую и др. системы Евросоюза. В Эстонии на февраль 2024 г. приходилось 113,6 исследований на миллион жителей, в Латвии

– 81,6, в Литве – 79,3. Из остальных ближе всех к странам Балтии оказалась Грузия с 60,5 интервенционных исследований на миллион населения. За Грузией с вдвое меньшим показателем следует Молдова – 28,4 исследований на миллион, от которой примерно во столько же раз отстает Украина – 13,1 исследований. Россия в этом рейтинге оказывается лишь восьмой (6,8), снизив свой прошлогодний результат на 20,1% и проиграв Беларуси (годом ранее обе страны имели показатель 8,6 исследований на миллион населения).

Диаграмма 22



Источник: www.clinicaltrials.gov

Попробуем оценить, как изменились рынки клинических исследований интересующих нас стран с начала войны. Первые данные, с которыми можно провести сравнение, мы снимали лишь в июле 2022 г. Однако полагаем, что они близки к довоенным из-за инерционности рынка: на отрезке в несколько месяцев его трансформация не могла оказать заметного влияния на статистику. На диаграмме 23 представлено изменение числа активных интервенционных исследований с июля 2022 г. по февраль 2024 г. Чтобы не отвлекать внимание читателя на эффект низкой базы, приводятся данные только для тех стран, число исследований в которых больше десяти. Таким образом, из сравнения выпадают Азербайджан, Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан.

Наглядно видно, сколь существенное сокращение числа активных исследований произошло в Украине (-31,8%, 406 исследований в феврале текущего года против 595 в июле 2022 г.). Россия ненамного лучше: сокращение -28,8%, но не будем забывать, что и в абсолютном значении число исследований в России изначально было в 2,4 раза больше, чем в Украине (1400 летом 2022 г. и 997 в феврале 2024 г.). Несмотря на совершенно разную политико-экономическую ситуацию и возможности, близки оказались результаты Казахстана и Беларуси. У первого сокращение составило -21,4% (22 против 28), у второй – -21,1% (71 против 90). И если в случае Беларуси причины сокращения понятны, то динамику Казахстана объяснить труднее. Уменьшились также объемы рынков Латвии (-9,9%, 155 исследований против 172) и Эстонии (-8,1%, 159 против 173). Стабильность и чуть заметный, на уровне статистической погрешности, рост продемонстрировали рынки Молдовы (рост +2,9%, 71 активное исследование против 69 в июле 2022 г.), Литвы (+3,1%, 230 проектов против 223), а также Армении (17 активных исследований против 16, что за счет низкой базы показало прирост +6,3%). Действительно значимое увеличение демонстрирует Грузия, она прибавила 14,9%, нарастив показатель со 195 активных интервенционных исследований до 224.

Диаграмма 23



Источник: www.clinicaltrials.gov

Ниже представлена информация о динамике рынка клинических исследований по данным clinicaltrials.gov в каждой из рассматриваемых нами стран за период с 2000 по 2023 гг. Тут стоит оговориться, что данные за предыдущий год появляются в базе не сразу, в этот раз мы снимали их в феврале 2024 г., и это явно не конечный результат. Кроме того, по неизвестным нам причинам в базе данных немного, на одно-два исследования корректируются показатели за последние годы (обычно за 3–5 лет). В результате мы также корректируем приводимую статистику, поэтому внимательный читатель может заметить, что цифры за прошлые годы немного отличаются (обычно в большую сторону) от тех, что присутствовали в прошлых выпусках наших бюллетеней.

Помимо динамики рынка для каждой из стран, которую мы представляем уже не в первый раз, в этом выпуске также присутствуют более подробные данные о том, какие конкретно исследования стоят за приводимыми цифрами. Сделать это нас побудила бросившаяся в глаза разница в данных: всего лишь 18 разрешений на ММКИ в России за 2023 г. (а именно ММКИ в первую очередь отражаются в базе данных clinicaltrials.gov) и 145 новых исследований по версии указанного ресурса. И тут возникла потребность более пристально присмотреться к предлагаемому массиву данных. Дело в том, что clinicaltrials.gov, начав свое развитие с фармацевтики, со временем стал включать в себя все больше и больше данных об исследованиях медицинских приборов, диагностических тестов, хирургических методов и процедур, биологически активных добавок, режимов питания и пр. И обычно приводимая нами в бюллетенях статистика с использованием в качестве источника базы clinicaltrials.gov включает все подобные исследования. К сожалению, функционал пока не позволяет в автоматическом режиме отсортировать лишь то, что относится к фармацевтике. Пришлось делать это вручную, но учитывая большой объем, мы ограничились лишь 2023 г.

Для каждой из стран приведена диаграмма, проясняющая, какие именно виды интервенций предполагаются в исследованиях за прошедший год. Например, в Эстонии общее число новых исследований за 2023 г. равно 26 (диаграмма 24), из них только 17 – исследования лекарственных препаратов, включая вакцины и любые другие биологические препараты (диаграмма 25). Мы также оценили, сколько исследований лекарственных препаратов были локальными (ограниченными центрами конкретной страны), и сколько международными, какую их часть инициировали фармкомпании, а какую

– академические учреждения или отдельные исследователи. Для Эстонии соответствующая разбивка приведена на диаграмме 26: из 17 исследований лекарственных препаратов 15 являются международными, одно локальным и еще одно академическим.

Мы предлагаем читателям самостоятельно ознакомиться с информацией по конкретным странам. Поделимся лишь отдельными наблюдениями. Международные исследования лекарственных препаратов преобладают в странах Балтии, Молдове и Грузии. Грузия особенно впечатлила разнообразием международных спонсоров и серьезностью проектов. В Беларуси международные исследования формально преобладают, их четыре из шести, но в действительности у всех у них один спонсор – российская компания Биокад, а география ограничивается территориями России и Беларуси, что делает их международный статус весьма условным. В России на ММКИ за 2023 г. пришлось только 10% новых исследований лекарственных средств, преобладали же локальные (48%) и академические (36%) исследования, включая инициированные конкретными исследователями. В Казахстане большинство новых исследований тоже оказались академическими (87%), из них одно было инициировано исследователем.

Диаграмма 24



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 25



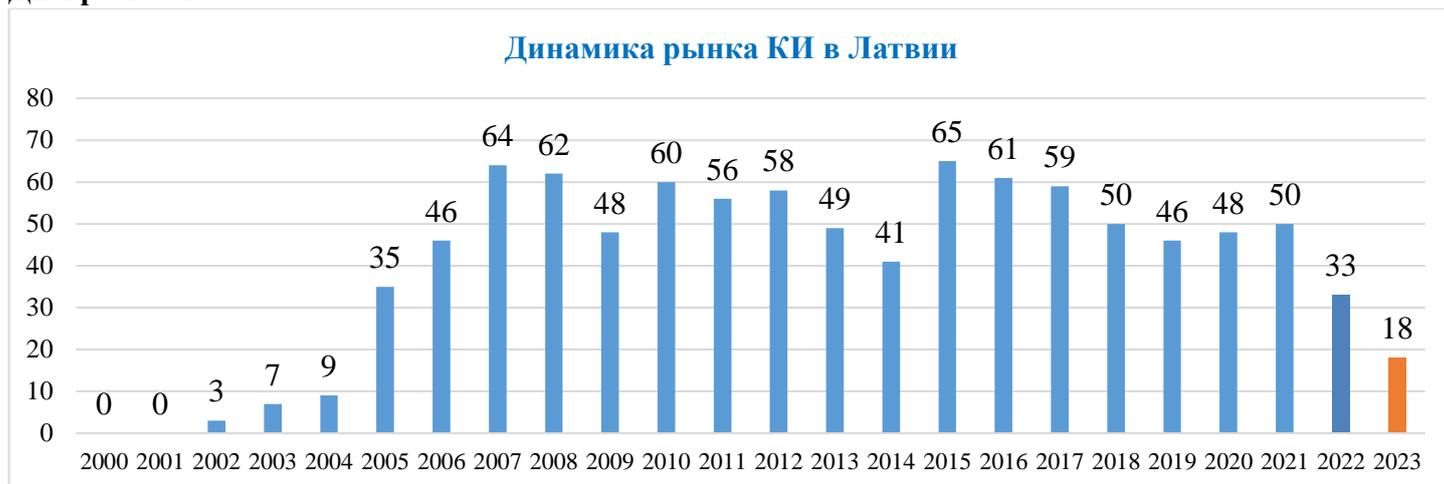
Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 26



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 27



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 28



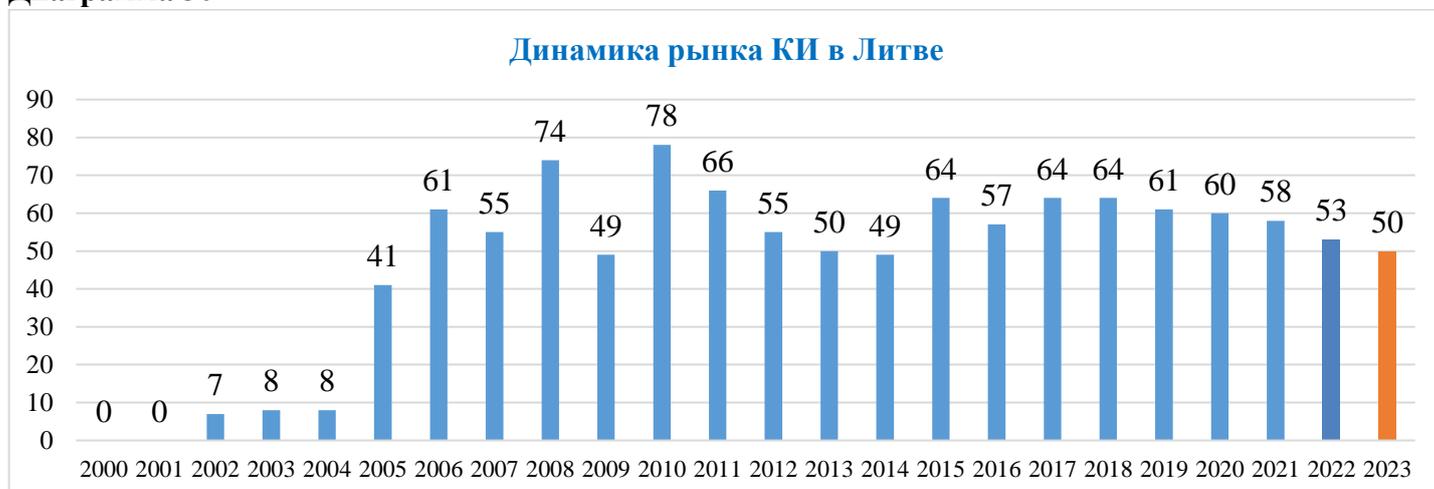
Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 29



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 30



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 31



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 32



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 33



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 34



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 35



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 36



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 37



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 38



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 39



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 40



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 41



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 42



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 43



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 44



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 45



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 46



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 47



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 48



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 49



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 50



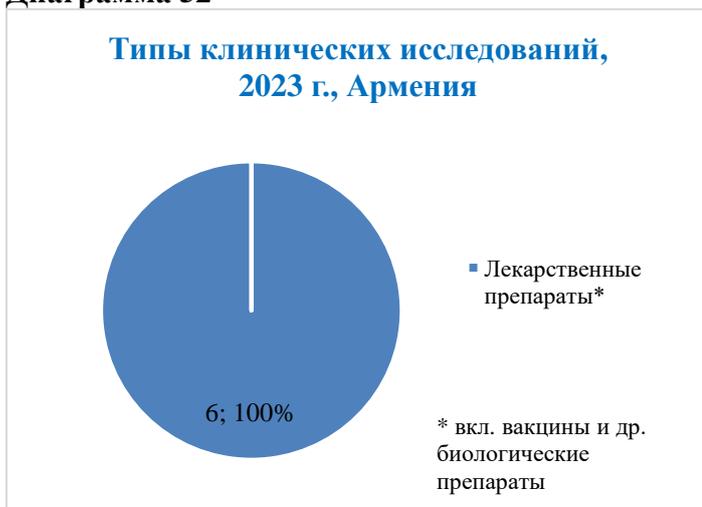
Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 51



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 52



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 53



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 54



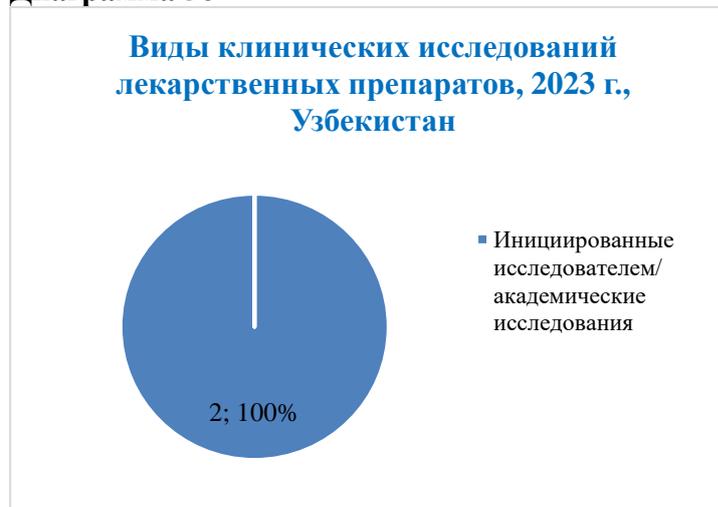
Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 55



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 56



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 57



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 58



Источник: www.clinicaltrials.gov

Диаграмма 59



Источник: www.clinicaltrials.gov