

ЭКСПЕРТНАЯ ЗОНА

14.02.03. Общественное
здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация
фармацевтического дела



doi: 10.21518/1561-5936-2020-10-4-9

Инновационные лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке: ключевые игроки и основные направления разработок

А.А. Чапленко^{1,2}, к.фарм.н., В.В. Власов¹, д.м.н., профессор, Г.Н. Гильдеева², д.фарм.н., профессор

¹ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Авторами проведено комплексное исследование* позиций инновационных лекарственных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке. Выявлены ключевые барьеры, встающие перед разработчиками оригинальных препаратов при регистрации на территории Российской Федерации. Определена доля лекарств с новым действующим веществом в общем числе зарегистрированных в России за 10 лет, обозначена роль российских специалистов в их создании. Показано, что основная заслуга в выводе оригинальных лекарств на рынок РФ принадлежит транснациональным фармацевтическим корпорациям. Авторами даны краткие рекомендации к совершенствованию нормативно-правовой базы в области регулирования разработки и регистрации инновационных лекарственных препаратов в РФ.

Ключевые слова: регистрация лекарственных препаратов, оригинальные лекарственные препараты, разработка лекарственных препаратов

Innovative medicines on the Russian pharmaceutical market: key players and main directions of development

A.A. Chaplenko^{1,2}, Cand. of Sci. (Pharm.), V.V. Vlasov¹, Dr. of Sci. (Med.), Professor, G.N. Gildeeva², Dr. of Sci. (Pharm.), Professor

¹ National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

In this paper, it was carried out a comprehensive study of the positions of innovative drugs in the Russian pharmaceutical market. Authors identified key barriers for developers of original drugs to receive marketing authorization in Russia. They analyzed share of drugs with new active ingredients in the total number of authorized drugs over 10 years, as well as the role of domestic developers. The leading role of transnational pharmaceutical corporations in the introduction of original drugs to the Russian market have been shown.

In accordance with the presented data, brief recommendations have been given for improving the regulatory framework in the field of the development and marketing authorization of innovative drugs.

Keywords: drug marketing authorization, original drugs, drug products development

* Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России. Правовое регулирование ускоренного развития генетических технологий: научно-методическое обеспечение; № 730000Ф.99.1.БВ16АА02001.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации в области лекарственного обеспечения является предоставление населению доступа к современным, качественным, эффективным и безопасным лекарственным препаратам [1].

Ключевое значение для развития системы здравоохранения имеют инновационные препараты, разработанные с целью решения проблемы неудовлетворенных медицинских потребностей («unmet medical needs»). Речь идет о лекарствах для лечения/диагностики/профилактики таких состояний или заболеваний, в отношении которых в настоящее время отсутствует эффективная терапия (или она может быть существенно улучшена) [2].

Инновационность лекарственного препарата традиционно определяется новизной структуры молекулы действующего вещества. В глобальной фармацевтической отрасли лекарства, содержащие «новые молекулярные сущности (начала)» («new molecular entities») и впервые выходящие на мировой рынок, называют оригинальными [3]. Под «новой молекулярной сущностью» понимают принципиально новое вещество, при этом не учитывают минимально измененные ранее известные соединения (если такие изменения не влияют существенно на фармакологическую активность молекулы). До 2014 г. понятие «оригинальный лекарственный препарат» содержалось и в отечественном федеральном законе «Об обращении лекарственных средств», но затем было вытеснено термином «референтный лекарственный препарат», впрочем, не вполне совпадающим по значению [4].

Государственная поддержка выхода инновационных лекарств на фармацевтический рынок обусловлена необходимостью достижения целей национального проекта «Здравоохранение» [5]. В частности, для успешного развития такого

направления, как экспорт медицинских услуг, необходимо обеспечить возможность использования наиболее эффективных, безопасных и качественных препаратов, представленных на мировом фармацевтическом рынке. Не менее важен доступ к инновационным препаратам и для достижения ключевых целей национального проекта – снижения показателей смертности и увеличения ожидаемой продолжительности жизни населения.

С момента принятия федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (далее – ФЗ-61), главного нормативного акта, регулирующего взаимоотношения субъектов обращения лекарственных средств, прошло уже более десяти лет, в течение которых была практически с нуля выстроена система регулирования фармацевтического рынка, где доминирующее положение заняли отечественные производители воспроизведенных препаратов [6]. На текущем этапе развития российская контрольно-разрешительная система не реализует мер поддержки разработчиков лекарств на основе новых действующих веществ, в то время как для производителей дженериков предусмотрена ускоренная процедура экспертизы (для первых трех препаратов, выходящих на рынок), а также сокращенная программа клинических исследований [7]. Представители отрасли отмечают высокие барьеры, препятствующие выводу инновационных препаратов на российский рынок: требование обязательного проведения локальных клинических исследований, несбалансированный подход к регулированию цен на лекарственные препараты, а также имеющиеся сложности в соблюдении международного законодательства о защите интеллектуальной собственности [8]. Это приводит к тому, что большинство разрабатываемых в мире инновационных лекарств регистрируются в России спустя несколько лет после их регистрации в США и ЕС (или вообще не попадают

на российский рынок) [9], а перспективные отечественные разработки остаются нереализованными.

В связи с этим анализ отечественного опыта регистрации оригинальных лекарственных препаратов, накопленного за последнее десятилетие, представляется актуальным. Обзор основных направлений разработки инновационных препаратов, их ключевых производителей, а также осмысление пути оригинальной молекулы из лаборатории на отечественный фармацевтический рынок – все это может стать основой для совершенствования системы нормативно-правового регулирования с целью повышения доступности для населения России современных, качественных, эффективных и безопасных лекарств.

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ О РЕГИСТРАЦИИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕРРИТОРИИ РФ

Эмпирическая база исследования включала в себя открытые данные государственных реестров Минздрава РФ:

- лекарственных средств ([10],
- разрешенных клинических исследований [11],
- предельных отпускных цен [12],
- информации, связанной с осуществлением государственной регистрации [13].

Основным источником информации при формировании перечня оригинальных препаратов, зарегистрированных за последние 10 лет, является Государственный реестр лекарственных средств Минздрава РФ (ГРЛС), содержащий по состоянию на 31.12.2019 г. 59 060 записей о лекарственных препаратах и фармацевтических субстанциях, из которых только 21 874 являются уникальными, т.е. относятся к различным лекарственным средствам (содержат уникальный номер регистрационного удостоверения (РУ)). Анализ реестра затрудняется наличием зарегистрированных под одним номером различных лекарственных препаратов: например, у препаратов

ТАБЛИЦА. Примеры несоответствия даты регистрации препаратов, указанных в ГРЛС, и реальной даты регистрации

№ РУ	ТН	МНН (или группировочное наименование)	Дата первой регистрации в ГРЛС	Истинная дата первой регистрации	Источник информации
Р N001445/01	Бонафтон	Бромнафтохинон	01.04.2011	25.06.1982	Приказ Минздрава СССР от 25.06.1982 г. № 624
ЛС-000045	Ксимедон	Гидроксиэтил- диметилдигидропиримидин	03.08.2010	07.12.1993	Приказ МЗ РФ от 07.12.1993 № 287
П N013886/01	Реместип	Терлипрессин	11.08.2011	27.10.1993	Реестр лекарственных средств (издание 1994 г.)
П N013284/01 (аннул. П N009452)	Томудекс	Ралтитрексид	04.05.2010	15.05.1997	Реестр лекарственных средств (издание 2000 г.)
ЛС-000384	Копаксон-Тева	Глатирамера ацетат	24.03.2010	23.07.1997	Реестр лекарственных средств (издание 2000 г.)
П N016196/01	Спазмекс	Троспия хлорид	04.03.2010	12.02.1999	Приказ Минздрава РФ от 31.12.99 № 472
Р N000008/01	Самарий, 153 Sm оксабифор	-	28.09.2015	10.07.2000	Реестр лекарственных средств (издание 2004 г.)
П N012090/01	Тамифлю	Осельтамивир	09.06.2010	10.07.2000	Реестр лекарственных средств (издание 2004 г.)
П N016291/01	Неместран	Гестринон	24.03.2010	31.01.1992	Реестр лекарственных средств (издание 1994 г.)
П N016165/02	Бревиблок	Эсмолол	18.02.2010	30.03.2005	Приказ Росздравнадзора от 6 августа 2007 г. № 1948-Пр/07

Квентиакс® СР (Кветиапин) и Чемерица вода (чемерицы настойка) совпадает номер регистрационного удостоверения – ЛП-003562.

Было установлено, что многие оригинальные лекарственные препараты были зарегистрированы за несколько лет (и даже десятилетий) до даты, указанной в ГРЛС в качестве дня первой регистрации. Данный факт удалось установить путем анализа и сравнения приказов МЗ СССР [14], дат утверждения представленных в ГРЛС инструкций по применению, нормативной документации, а также данных реестров лекарственных средств, изданных МЗ РФ в 1994 [15], 2000 [16] и 2004 гг. [15]. Некоторые из выявленных несоответствий представлены в табл.

Причина появления недостоверной информации в ГРЛС – неполная цифровизация данных реестра лекарств, оформляемого с 1971 г. в качестве Государственного реестра лекарственных средств и издаваемого

с различной периодичностью (от 3 до 6 лет) в печатной версии [17]. Решением Коллегии Минздрава России от 09.01.1996 г. была создана Единая информационно-поисковая система органов госконтроля, включающая Фонд фармацевтической информации, в т.ч. в виде электронной версии, программы «Клифар» (издаваемой частной компанией, в т.ч. по состоянию на 2019 г.) [18]. В 2003 г. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора сформировал собственную базу данных «Реестр зарегистрированных лекарственных средств» (БД «РЗЛС»), не полностью, однако, соответствующую актуальной на тот момент версии «Клифар». С 21.09.2010 г. обеспечение ведения и контроля ГРЛС возложено на Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств и Департамент информатизации Минздравсоцразвития России, при этом, очевидно,

значительная часть информации о выданных регистрационных удостоверениях была утеряна.

Всего было обнаружено более 1 120 несоответствий (включая воспроизведенные, растительные и гомеопатические препараты), что представляется крупным недостатком существующего реестра, поскольку присвоение статуса оригинального препарата или порядкового номера дженерика невозможно без наличия достоверной информации о первой регистрации препарата на территории РФ или СССР.

ДИНАМИКА РЕГИСТРАЦИИ ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ ДОЛЯ В ОБЩЕМ ЧИСЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

С учетом всех представленных выше ограничений и дополнительных условий нами была определена доля инновационных препаратов в числе всех лекарственных средств,

зарегистрированных в РФ в течение десяти лет, – с 2010 по 2019 г. (рис. 1). Доля оригинальных препаратов предсказуемо невысока и составляла от 3,5 до 9,8%, в среднем за 10 лет – 5,4%.

Однако наибольшее значение для системы здравоохранения имеет не относительная доля, а абсолютное количество регистрируемых инновационных лекарств, ведь именно вывод на рынок эффективных и безопасных препаратов, содержащих новые действующие вещества, может способствовать повышению качества жизни пациентов, сокращению смертности, связанной с отдельными группами заболеваний, а также увеличению интегрального показателя продолжительности жизни.

Сравнение числа (по данным ежегодных отчетов EMA и FDA) зарегистрированных в 2010–2019 гг. инновационных препаратов в России, ЕС («new active substances») и США («new drug applications» и «biologic license applications») представлено на рис. 2.

Можно отметить сопоставимое количество оригинальных препаратов, ежегодно выводимых на рынок в рассматриваемых юрисдикциях.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые направления разработки оригинальных препаратов, регистрируемых в РФ, соответствуют мировым трендам. Прежде всего, это лекарства для лечения злокачественных новообразований, сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, а также гепатита В и С. Классификацию исследуемых препаратов проводили с использованием кодов АТХ-классификации, присваиваемых структурой ВОЗ по заявлению разработчика препарата. Поскольку требованиями ФЗ-61 не предусмотрено получение кода АТХ и даже утверждение международного непатентованного наименования для регистрации оригинального (в терминах закона – референтного)

РИСУНОК 1. Доля оригинальных препаратов в общем числе лекарств, зарегистрированных в РФ в период с 2010 по 2019 г.



РИСУНОК 2. Сравнение числа инновационных препаратов, зарегистрированных в России, ЕС и США в 2010–2019 гг.

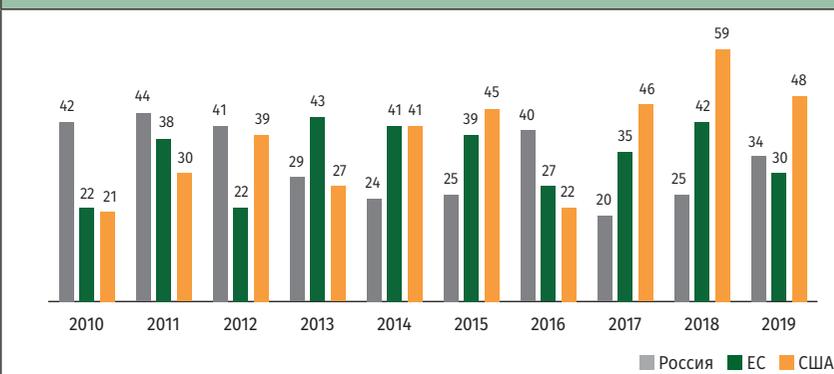


РИСУНОК 3. Направления разработок отечественных и зарубежных оригинальных препаратов, зарегистрированных в РФ в 2010–2019 гг.



препарата, 16% (52 наименования) лекарств из числа зарегистрированных не присвоен код АТХ, для 14% (46 наименований), кроме кода АТХ, не утверждено и МНН. Для таких препаратов группу АТХ определяли, соответственно, заявленному фармакологическому действию лекарства.

Высокую интенсивность разработки оригинальных препаратов, направленных на лечение рака, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции, связывают, с одной стороны, с постоянным ростом числа больных и высокой социальной значимостью заболеваний, а с другой – с необходимостью пожизненного приема данных лекарств, что открывает фармацевтическим компаниям перспективы высокой прибыли.

Основные направления отечественных разработок инновационных препаратов совпадают с зарубежными (рис. 3).

СУДЬБА ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ РЫНКЕ

Анализируя опыт регистрации инновационных лекарств, целесообразно учитывать не только факт регистрации оригинального препарата, но и его дальнейшую судьбу на российском рынке: включение в ЖНВЛП или, наоборот, отзыв РУ и уход с рынка.

Оценка доли зарегистрированных инновационных препаратов, внесенных в дальнейшем в список ЖНВЛП, представлена на рис. 4.

Российских инновационных препаратов (зарегистрированных в 2010–2019 гг.) в числе включенных в ЖНВЛП всего шесть: Неоваскулген, Перхлорон, Фортелизин, Экстимия, Сатерекс и Элпида. Значительный рост доли регистрируемых оригинальных препаратов, включенных в ЖНВЛП начиная с 2014 г. может быть связан, с одной стороны, с более строгой политикой регулятора, не одобряющего применение в РФ неэффективных (фармакоэкономически) препаратов, а с другой – со смягчением требований

РИСУНОК 4. Доля инновационных препаратов, внесенных в дальнейшем в перечень ЖНВЛП, в общем числе зарегистрированных (представлены данные до 2017 г, т. к. среднее время от регистрации препарата до внесения в ЖНВЛП в России составляет около 3,5 года)

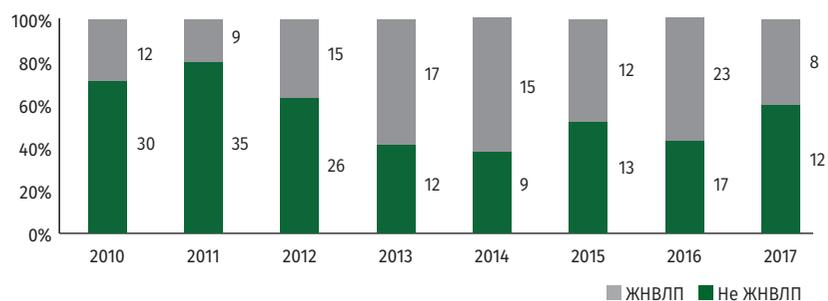
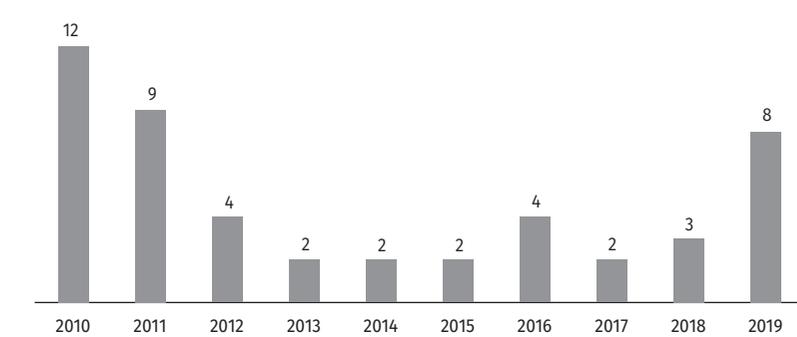


РИСУНОК 5. Количество зарегистрированных в РФ препаратов с новым действующим веществом, разработанных отечественными исследователями



комиссии по включению препаратов в ЖНВЛП.

Более 90% зарегистрированных в последние 10 лет оригинальных лекарств продолжают обращаться на территории РФ, отозваны с рынка всего 28 препаратов, во всех случаях отзыв регистрационного удостоверения происходил по инициативе уполномоченного представителя держателя регистрационного удостоверения.

ВКЛАД ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ В РАЗРАБОТКУ ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Доля российских разработок в общем числе инновационных лекарств, выведенных на рынок за 10 лет, составляет менее 15% (48 наименований). Отмечено

серьезное уменьшение числа регистрируемых отечественных оригинальных препаратов с 2012 по 2018 г., что могло быть связано с ужесточением требований национальных регуляторных органов и длительной адаптацией российских разработчиков к изменившимся правилам игры (рис. 5).

Среди российских разработчиков трудно выделить конкретного лидера. Более чем один препарат зарегистрировали Институт химического разнообразия (ЦВТ «ХимРар»), ЗАО «Биокад», ООО «Фармасинтез», а также «Материя Медика Холдинг», однако препараты последней компании схожи до степени смешения с гомеопатическими и рассматриваются в качестве оригинальных исключительно по формальному признаку (не были отнесены к гомеопатии регулятором).

Большинство (более 60%) оригинальных препаратов выведены на отечественный рынок транснациональными фармацевтическими корпорациями, т.н. «биг фармой». Таким образом, чаще всего именно решение зарубежных корпораций о выводе инновационного препарата на рынок РФ определяет доступность новых эффективных лекарств для российских пациентов. Важно отметить, что 98% зарегистрированных в РФ в 2010–2019 гг. и признанных в международной практике инновационных препаратов (применяемых за пределами России и стран СНГ), были зарегистрированы в нашей стране позже, чем хотя бы в одной из стран – участниц Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации

лекарств (ICH): США (FDA), ЕС (EMA), Япония (PMDA).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в законодательстве РФ и ЕАЭС, регулирующем вывод на рынок новых лекарств, отсутствуют нормы, стимулирующие разработку инновационных препаратов. Информация о дате первой регистрации ЛП, представленная в ГРЛС Минздрава РФ, не всегда соответствует действительности и требует перепроверки в печатных изданиях Реестра 90-х и 2000-х годов. Доля инновационных препаратов в общем числе регистрируемых в РФ в течение последнего десятилетия остается невысокой, при этом их общее число сопоставимо с таковым на рынках ЕС и США.

Направления разработок отечественных заявителей инновационных препаратов совпадают с зарубежными, однако препараты последних гораздо чаще включаются в список ЖНВЛП и играют главную роль в появлении оригинальных препаратов в РФ. Таким образом, совершенствование регуляторных норм в области регистрации инновационных препаратов должно быть направлено, с одной стороны, на упрощение выхода на российский рынок оригинальных препаратов, эффективность и безопасность которых признаны ведущими регуляторами (ЕС, США и Японии), а с другой – на стимулирование отечественных фармацевтических разработчиков к созданию новых конкурентоспособных на мировом рынке лекарств.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70217532/>.
2. Vreman R.A., Heikkinen I., Schuurman A., Sapede C., Garcia J.L., Hedberg N. et al. Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions. *Value Heal.* 2019;22(11):1275–1282.
3. Lakshmana Prabu S., Thirumurugan R., Suriyaprakash T.N.K. The Role of the Drug Discovery, Clinical, and Regulatory Affairs Teams in Turning a Potent Agent into a Registered Product. In: *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. Elsevier; 2014.
4. Чем отличаются оригинальное и референтное лекарства. *Российская газета*. Режим доступа: <https://rg.ru/2017/10/13/chem-otlichaiutsia-originalnoe-i-referentnoe-lekarstva.html>.
5. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). Режим доступа: <https://base.garant.ru/72185920/>.
6. Лекарственный рынок переходит на дженерики. *Коммерсантъ FM*. *Коммерсантъ*. Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/3873761>.
7. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
8. Локальные клинические исследования снизили доступность лекарств. *Российская газета*. Режим доступа: <https://rg.ru/2016/03/31/lokalnye-klinicheskie-issledovaniia-snizili-dostupnost-lekarstv.html>.
9. Таблетки на доверии. *Коммерсантъ*. № 5 (5755) от 18.01.2016. Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/2895189>.
10. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
11. Реестр разрешений на проведение клинических исследований лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>.
12. Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
13. Информация, связанная с осуществлением государственной регистрации. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/StatementRUInfo.aspx>.
14. Приказ Минздрава СССР от 25.06.1982 № 624 «О разрешении к медицинскому применению новых лекарственных средств и стандарта, применяемого при анализе лекарственного средства». Режим доступа: <https://base.garant.ru/4173402/>.
15. Государственный реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения : Офиц. изд. на 01.07.94 – Search RSL. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001695065>.
16. Государственный реестр лекарственных средств. Том I. (по состоянию на 1 сентября 2004 г.) (прекратил действие). Режим доступа: <http://base.garant.ru/4181141/>.
17. Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения: ретроспективный анализ, актуальное состояние и совершенствование требований (аналитический обзор законодательства). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gosudarstvennyy-reestr-lekarstvennyh-sredstv-dlya-meditsinskogo-primeneniya-retrospektivnyy-analiz-aktualnoe-sostoyanie-i/viewer>.
18. КЛИФАР – Госреестр. Режим доступа: <http://cliphar.ru/products/cliphar-gosreestr>.