

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

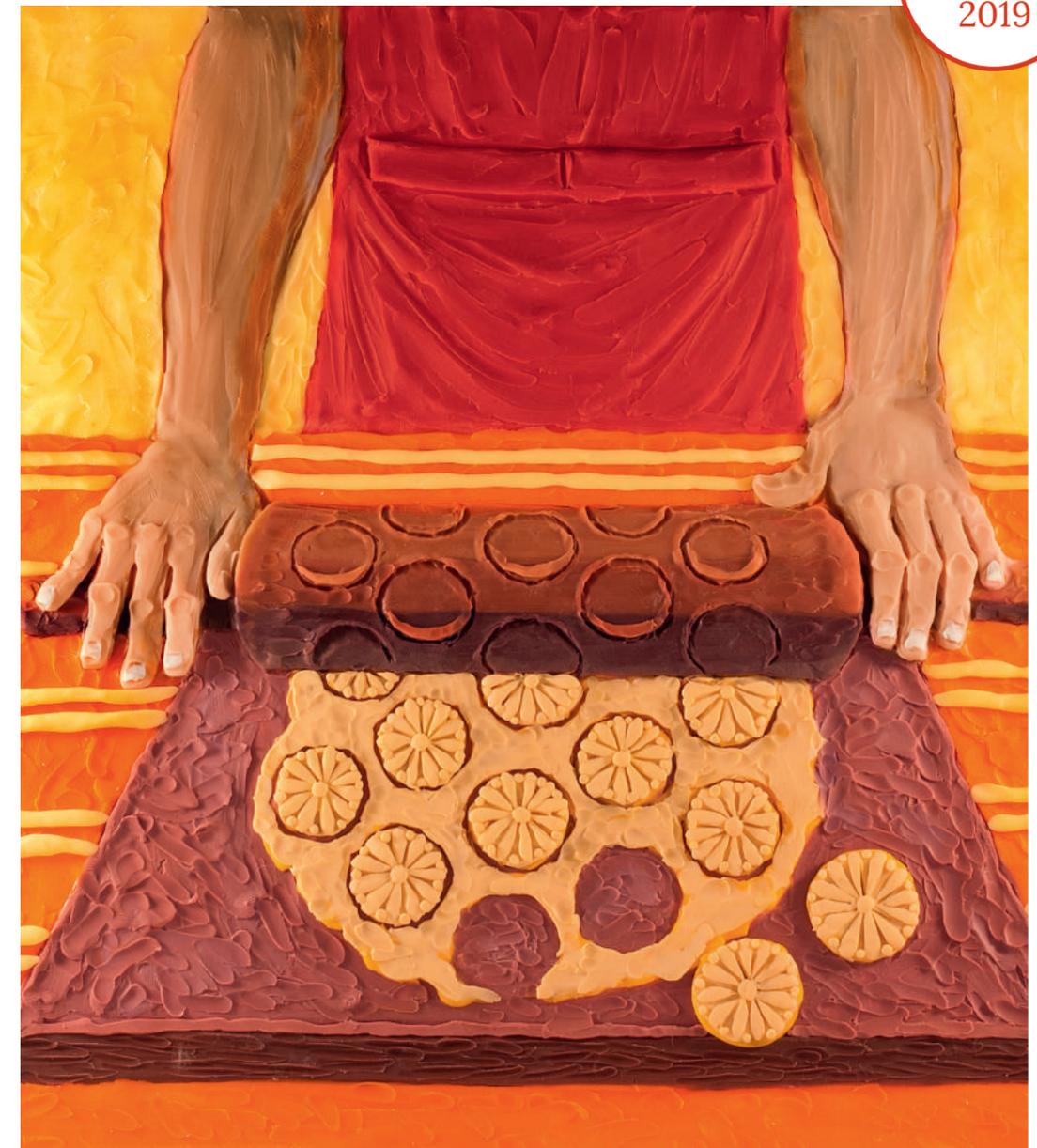
www.med-sovet.pro

реклама

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

5
2019



экспертная зона

Регистрационное досье:
выдержать форму

РЕМЕДИУМ № 5 (266) 2019

WWW.REMEDIUM.RU



НОВИНКА ЭЛЕВИТ ПЕРВЫЙ ТРИМЕСТР

**ПРАВИЛЬНОЕ
ФОРМИРОВАНИЕ
СЕРДЦА И МОЗГА
РЕБЕНКА**

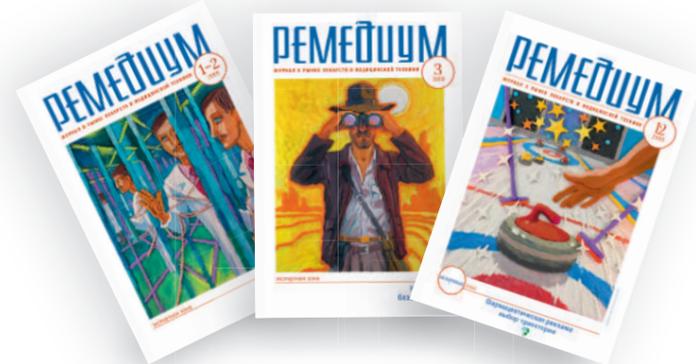
*Правообладатель товарного знака Метафолин® – Мерк КГаА, Дармштадт, Германия. L.RU.MKT.CC.02.2019.2586



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
БАД. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Через редакцию вы можете оформить подписку
с любого номера, в т. ч. на электронную версию

Стоимость подписки на I полугодие 2019 г. – 6 360 руб.
Стоимость годовой подписки на 2019 г. – 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.
Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.
Телефон: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.
E-mail: PODPISKA@REMEDIUМ.RU, WWW.REMEDIUМ.RU

**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
ВЫ МОЖЕТЕ:**

**В любом почтовом отделении
России по каталогам:**

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У наших партнеров:

- Официальный дилер Ремедиум
Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В подписных агентствах

- ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com
- ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19
- ООО «Урал-пресс» (филиалы в
52 регионах РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

Подписка в Беларуси

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

Подписка в Казахстане

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-19					
№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1-12 (январь – декабрь) 2019 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
Итого:					12 000,00
В том числе НДС					1090,91
Всего к оплате:					12 000,00
К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.					
Руководитель предприятия  (Макарова Е. Н.)					

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

РЕКЛАМА

СОДЕРЖАНИЕ

3 Важно интересно полезно

Экспертная зона

7–20

14.02.03. 14.04.03.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ: ВЫДЕРЖАТЬ ФОРМУ

- 8 **Р.Р. НИЯЗОВ, Д.А. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ, Д.В. ГОРЯЧЕВ, И.Н. ЕФРЕМОВА, А.Т. КАБДЕНОВА, А.Н. ВАСИЛЬЕВ, Е.В. ГАВРИШИНА, М.А. ДРАНИЦЫНА, Д.А. КУЛИЧЕВ**
Проблемы приведения регистрационного досье в соответствие требованиям Правил регистрации и экспертизы Союза

Фармфокус

21–44

14.03.06. 14.04.03.

РОССИЙСКИЙ РЫНОК

- 22 **А.А. МОХОВ, В.А. МЕРКУЛОВ, Е.В. МЕЛЬНИКОВА, П.И. ПОПОВ, В.В. ДУДЧЕНКО, К.А. КОШЕЧКИН, А.А. ЧАПЛЕНКО, А.Н. ЯВОРСКИЙ**
Номенклатура генотерапевтических лекарственных препаратов: международный опыт
- 28 *«Диабетическая полинейропатия – очень распространенное заболевание, прогрессирование которого можно предотвратить».*
Интервью с Гагиком Галстяном
- 30 **Юлия ПРОЖЕРИНА**
Диабетическая полинейропатия: от проблемы к решению
- 34 **Д.Ю. БЕЛОУСОВ, А.Е. ЧЕБЕРДА, Е.В. АФАНАСЬЕВА, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Д.Д. САКАЕВА**
Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов киназы анапластической лимфомы для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической формой немелкоклеточного рака легкого с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (ALK)

Менеджмент

45–63

14.04.03.

- 46 **О.И. КУБАРЬ, Ingrid KLINGMANN, Christine de BALINCOURT, Heather SAMPSON**
Совершенствование и сближение подходов к образованию как фактор гармоничного развития надлежащей клинической практики (GCP)

52 Т.Л. МОРОЗ, О.А. РЫЖОВА

Анализ соблюдения правил отпуска рецептурных лекарственных препаратов из аптек

56 С.М. ТАРАБУКИНА, Л.В. МОШКОВА, Я.В. ЧЕРТОВСКИХ

Методические подходы к разработке структурно-логической схемы персонализированного подбора лекарственных препаратов для онкологических больных

Промышленность

65–80

14.02.03. 14.04.03.

АНАЛИЗ

66 Светлана РОМАНОВА

Ежемесячный обзор: производство, инвестиции, финансы

РЕЙТИНГИ

77 Светлана РОМАНОВА

Ежемесячный обзор: деловая активность предприятий отрасли

Фармпост

81–95

14.02.03. 14.04.03.

ТРЕЙД-ИНФО

82 Ирина БЫКОВЧЕНКО

Международные фармпроизводители в России: миссия выполняется

84 Ирина ШИРОКОВА

Улучшить прогноз онкологических больных

87 Ирина ШИРОКОВА

От идей к воплощению

ТОП-ПОЗИЦИИ

90 Производство

медицинской продукции

91 Импорт ГЛС в Россию

по итогам декабря 2018 года

93 Экспорт ГЛС из России

по итогам декабря 2018 года

95 Фармацевтическая реклама ЛП и БАД

в российских СМИ в марте 2019 года



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ишмухаметов А.А., главный редактор, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» Минобрнауки России, завкафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Авксентьева М.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник РАНХиГС при Президенте РФ, профессор Института лидерства и управления здравоохранением, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Вольская Е.А., к.и.н., проректор по научной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Гацура С.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Денисова М.Н., д.ф.н., профессор кафедры фармациологии Института фармациологии и трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Трофимова Е.О., д.ф.н., профессор кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Прожерина Ю.А., к.б.н., доцент кафедры защиты в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО РГАУ – МСХА им. К.А. Тимирязева

Пятигорская Н.В., д.ф.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института фармациологии и трансляционной медицины, завкафедрой промышленной фармациологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Романова С.А., директор по развитию информационных связей ассоциации «Союзмедпром»

Шерстнева Е.В., к.и.н., старший научный сотрудник отдела истории медицины и здравоохранения ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья РАН»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Береговых В.В., академик РАН, д.т.н., профессор кафедры промышленной фармациологии Института профессионального образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных средств НИИ фармациологии

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» Минобрнауки России, завкафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Локшин В.Н., чл.-корр. НАН РК, д.м.н., профессор (Казахстан)

Маев И.В., академик РАН, проректор, завкафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Наркевич И.А., д.ф.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Подпружников Ю.В., д.ф.н., профессор, Национальный фармацевтический университет, кафедра управления качеством (Украина)

Пятигорская Н.В., д.ф.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института фармациологии и трансляционной медицины, завкафедрой промышленной фармациологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Стародубов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

Сучков С.В., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, член совета директоров Европейской ассоциации предиктивно-превентивной и персонализированной медицины (ЕРМА) (Брюссель, Евросоюз)

Трофимова Е.О., д.ф.н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Ющук Н.Д., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, завкафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии

Янушевич О.О., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор,

ректор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Bachinger Gerald, Ph.D., NO Patienten- und Pflegeanwaltschaft, Austria

Issakov Andrei, M. D., M. P. H., Ph.D., Health Systems and Technology International Consulting (Switzerland)

Natz Alexander, Dr. Jur., Secretary General of European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs (EUCOPE) (Belgium, Brussels)

Pinter Erwig, Dr. Jur., D. M., Senior Assessor der Europaischen Qualitätspreises (EFQM) (Germany)

Voit Wolfgang, Prof., Dr. Jur., Philipps-Universität Marburg (Germany)



Учредитель и издатель:  ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Адрес учредителя, издательства и редакции: Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10. Тел./факс: 780-34-25. Для корреспонденции: 105082, Москва, а /я 8

Специализированное издание, предназначенное для медицинских и фармацевтических работников. Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия. Свидетельство ПИ №ФС77-31224 от 22.02.2008. ISSN 1561-5936. **Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.** Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Рукописи не возвращаются. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. **Подписной индекс каталога «Роспечать» – 47227, каталога «Пресса России» – 43043.**

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5. Номер подписан в печать 10.06.2019 г. Общий тираж 12 000.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита  (www.press-abc.ru)

www.remedium.ru; www.remedium-journal.ru

podpiska@remedium.ru; reklama@remedium.ru

Журнал «Ремедиум» доступен в  



very important person важно интересно полезно



Россия станет одной из первых стран, приступивших к применению инновационной вакцины против гепатита В

Российская компания «Фармсинтез» завершила российскую часть клинического исследования III фазы вакцины нового поколения Сай-би-вак (Sci-B-Vac®) против гепатита В. Препарат разработан международной биофармацевтической компанией VBI Vaccines Inc. Исследования в России, Вьетнаме и Израиле были проведены среди участников в возрасте 18–45 лет. Согласно полученным данным, уровень иммунного ответа на вакцинацию более 98% был достигнут уже после введения двух доз Сай-би-вак. Препарат формирует иммунитет против всех трех типов поверхностного антигена гепатита В, в том числе у лиц, не чувствительных к обычным вакцинам, а также у детей, рождающихся от матерей, инфицированных гепатитом В. Благодаря участию в международном исследовании Россия войдет в число стран, которые начнут первыми применять Сай-би-вак. Выход препарата на российский рынок запланирован на 2020 г.

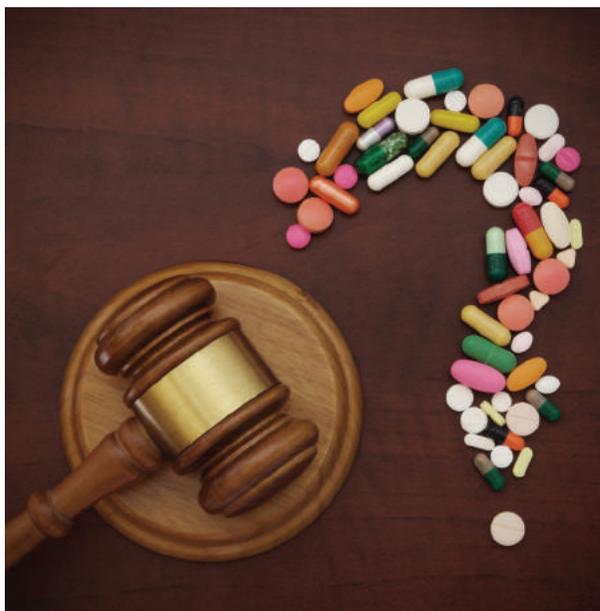
Дистанционная продажа ЛС: поправки в законопроект

Комитет Госдумы по охране здоровья представил поправки ко второму чтению законопроекта о дистанционной торговле лекарственными препаратами. Авторы поправок предлагают разрешить продажу ЛС при условии, что доставлять их покупателю будут специалисты с медицинским и фармацевтическим образованием. По мнению парламентариев, дистанционной продажей ЛС должны заниматься организации, имеющие лицензию на розничную фармацевтическую деятельность, при этом им следует разрешить иметь не более одного сайта в Интернете. Также депутаты предлагают ограничить деятельность интернет-аптек территорией городов федерального значения (Москва, Санкт-Петербург, Севастополь). Предполагается, что закон о дистанционной торговле ЛС вступит в силу с 1 января 2020 г.



«Марфон-групп» начинает производство антиретровирусных препаратов

Курганский завод «Синтез», принадлежащий Marathon Group Александра Винокурова и Сергея Захарова, стал производителем готовой лекарственной формы препарата Зиновудин + Ламивудин-Виал, применяемого в лечении ВИЧ-инфекции. Регистрационное удостоверение на препарат принадлежит московскому ООО «Виал», за рубежом его производит китайская Anhui Biochem. Компания «Виал» занимается контрактным производством лекарственных препаратов и их поставками в Россию. «Синтез» производит полимерные медицинские материалы и лекарственные препараты, в том числе антибиотики, нижнего и среднего ценового сегментов. Согласно пояснению пресс-службы «Синтеза», запуск нового производства стал возможен после трансфера технологий. По мнению экспертов, Marathon Group продолжит развитие нового для себя направления антиретровирусных препаратов с учетом существенного объема данного сегмента рынка, обеспечиваемого в первую очередь государственными закупками.



Госдуме предложили ввести штрафы за нарушение правил оборота лекарств, подлежащих ПКУ

Сенатор Ирина Рукавишникова внесла на рассмотрение Государственной думы законопроект, предусматривающий введение административной ответственности за нарушения правил оборота лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету (ПКУ). Согласно пояснительной записке к документу, на злоупотребление такими препаратами, как прегабалин, тропикамид, тапентадол, циклопентолат, приходится от 3 до 5% зарегистрированных случаев наркотической зависимости. По мнению сенатора, данное явление требует дополнительных мер воздействия на виновников возможного проникновения психоактивных препаратов в незаконный оборот. В связи с этим КоАП предлагается дополнить нормой, предусматривающей ответственность за нарушение установленных правил оптовой торговли и порядка розничной торговли в отношении ЛС, подлежащих ПКУ. Штраф за данное нарушение для граждан составит от 5 до 10 тыс. руб., должностным лицам будет грозить штраф от 20 до 30 тыс. руб. или дисквалификация на срок от 1 до 3 лет. Предпринимателей без образования юридического лица предлагается наказывать штрафом в размере от 20 до 30 тыс. руб. либо административным приостановлением деятельности на 90 суток. Для юридических лиц предусмотрены штрафы от 10 до 150 тыс. руб. либо приостановление деятельности на срок до 90 суток.

Количество разрешений на проведение КИ в России снижается

По данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям (АОКИ), количество разрешений на клинические исследования, выданных Минздравом в 2018 г., сократилось на 7% – с 700 до 653 – по сравнению с аналогичным показателем за предыдущий год. Сокращение затронуло все виды исследований, кроме международных многоцентровых (ММКИ). Их число, напротив, возросло на 2,1% – с 281 до 287. Наибольшее снижение отмечено в секторе локальных исследований иностранных спонсоров – с 48 в 2017 г. до 26 в 2018 г. (–45,8%). Разрешений на локальные исследования российских спонсоров в 2018 г. было выдано 130 против 149 годом ранее (–12,8%). На 6,6% сократилось число разрешений на исследование биоэквивалентности российских дженериков (141 против 151 в 2017 г.), на 2,8% – иностранных (69 против 71 годом ранее). Средний срок выдачи различных видов разрешений при этом изменился незначительно. Он уменьшился на 3,2% (с 95 до 92 дней) для разрешений на проведение КИ, вырос на 12% для разрешений на внесение изменений в протокол (с 42 до 47 дней) и на 5% – для разрешений на ввоз и вывоз биообразцов (с 20 до 21 дня), не изменился для разрешений на ввоз препаратов (14 дней), продления сроков КИ, включения дополнительных центров и пациентов в КИ и других изменений (в среднем 26 дней).



Вакцинация против малярии в Африке

На территории нескольких стран Африки начинается масштабный проект по массовому применению вакцины RTS,S – препарата для профилактики малярии, разработанного компанией GSK. В конце апреля первые инъекции получили дети в возрасте до 2 лет в Малави, в ближайшее время к проекту присоединятся Кения и Гана, в целом до 2023 г. иммунизацию должны будут пройти свыше 1 млн детей. Разработка RTS,S продолжалась более 3 десятилетий – с 1987 г., а ее финансирование составило около 900 млн долл. Столь значительный срок объясняется рядом особенностей малярийного плазмодия, который проходит несколько стадий жизненного цикла, меняя состав поверхностных белков, что затрудняет распознавание внутриклеточного паразита иммунной системой хозяина. Решение о начале применения препарата в трех африканских странах носит компромиссный характер: ВОЗ и разработчики вакцины обещают вести тщательный мониторинг состояния здоровья привитых детей вплоть до завершения проекта, регулярно сопоставляя получаемые данные с данными их непривитых сверстников.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

VI Международный Саммит MIR

«Менеджмент в диагностике»

14-15 ИЮНЯ 2019
МОСКВА



Саммит MIR – это обсуждение и решение многих вопросов – от планирования закупок и работы с персоналом до повышения личной эффективности и управленческих компетенций.

Вас ждут ответы на вопросы, с которыми ежедневно сталкиваются управленцы в медицинских учреждениях разной специализации: управление персоналом, закупки, внедрение в диагностику и лабораторные исследования цифровых решений, повышение ква-

лификации, снижение расходов, контроль качества и многие другие.

В 2019 году мы приглашаем на Саммит главных врачей и руководителей центров всех направлений диагностики:

- лучевой
- функциональной
- радионуклидной
- лабораторной
- патоморфологической

Программа мероприятия подается на аккредитацию в Совет НМО

НМО



ТЕМЫ MIR-2019:

- Проектное управление
- HR для руководителей ОЛД
- Медицинское право
- Сотрудничающая коммуникация
- Бренд в соцсетях
- Контроль качества
- Будущее медицины
- Истории успеха и best practice!

СПИКЕРЫ:

- Башанкаев Бадма
- Бранд Павел
- Ванин Сергей
- Годков Михаил
- Грот Александр
- Murat Gultekin
- Мелик-Гусейнов Давид
- Морозов Сергей
- Проценко Денис
- Ремез Алексей
- Югай Михаил
- Яновский Андрей

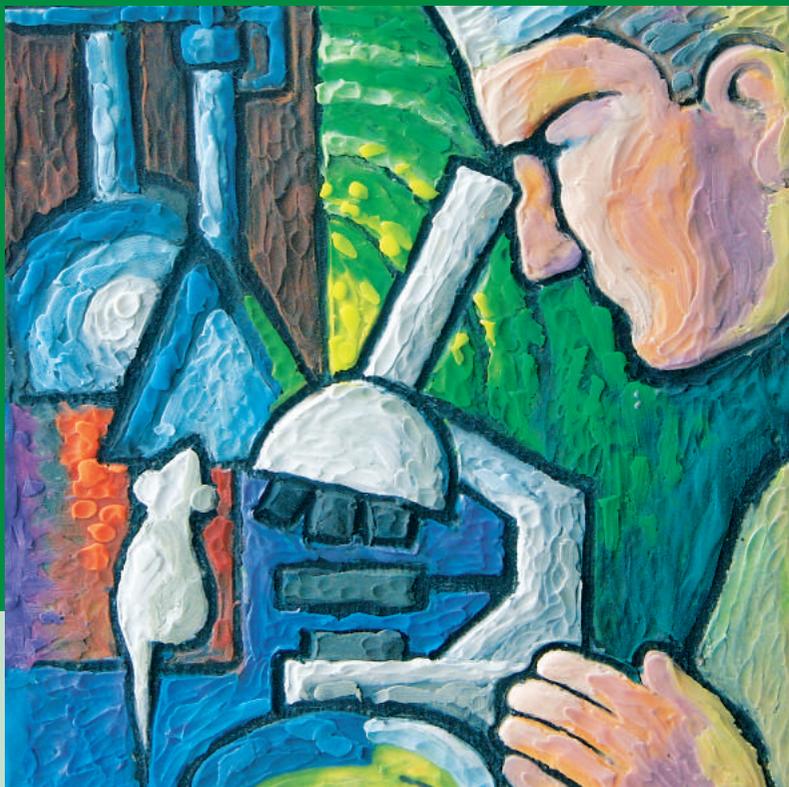
РЕКЛАМА

ПРИГЛАШАЮТСЯ:

- **ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ**
(государственных и частных клиник их заместители)
- **ЗАВЕДУЮЩИЕ ЛАБОРАТОРИЯМИ**
(и отделениями патоморфологии)
- **ДИРЕКТОРА**
(отделов качества, HR)
- **РУКОВОДИТЕЛИ**
(диагностических центров, клиничко-диагностических лабораторий)
- **ЗАВЕДУЮЩИЕ ОТДЕЛЕНИЯМИ**
(лучевой, функциональной, радионуклидной диагностики)

КОЛИЧЕСТВО МЕСТ ОГРАНИЧЕНО

mir2019.mrororr.ru



14.02.03. Общественное
здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация
фармацевтического дела

ЭКСПЕРТНАЯ ЗОНА

Регистрационное досье: выдержать форму

Достижение целей соглашения о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС во многом зависит от единых подходов государств-членов к процедуре приведения в соответствие требованиям Союза регистрационных досье на ЛП. Проблема заключается в необходимости изменения документации на ЛП, зарегистрированные ранее по национальным правилам, а именно исправления материалов досье согласно новым научно обоснованным стандартам. Вторая проблема – единое понимание юридического лексикона нормативных требований, относящихся к процедуре. Эти вопросы требуют обсуждения, а подчас и разъяснений.

Р.Р. НИЯЗОВ¹, Д.А. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ², Д.В. ГОРЯЧЕВ³, И.Н. ЕФРЕМОВА⁴, А.Т. КАБДЕНОВА⁵, А.Н. ВАСИЛЬЕВ¹,
Е.В. ГАВРИШИНА¹, М.А. ДРАНИЦЫНА¹, Д.А. КУЛИЧЕВ¹

¹ ООО «Центр научного консультирования»

² Евразийская экономическая комиссия

³ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

⁴ РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Минздрава Беларуси

⁵ РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Минздрава Казахстана

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-8-20>

Проблемы приведения регистрационного досье в соответствие требованиям Правил регистрации и экспертизы Союза

Одним из важнейших условий обращения лекарств на едином рынке Евразийского экономического союза является приведение всех лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальным правилам, в соответствие новым требованиям, составленным на основании международных норм и принципов подтверждения безопасности, эффективности и качества лекарств. Законодательные формулировки, использованные для юридического оформления этой процедуры, требуют детального обсуждения и объяснения, чему и посвящена настоящая статья. Кроме того, в ней подчеркивается первостепенная важность достижения базовых целей Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, состоящих в предоставлении доступа на рынок лекарствам, безопасность, эффективность и качество которых подтверждены в соответствии с актуальными научными стандартами, при этом правила приведения в соответствие играют здесь инструментальную роль, и потому формальный подход при их реализации недопустим.

Ключевые слова:

приведение в соответствие, ЕАЭС, Соглашение, Правила регистрации и экспертизы

ВВЕДЕНИЕ

В рамках процесса формирования единого рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза (далее – Союз), который должен завершиться 31 декабря 2025 г., предусмотрена процедура приведения регистрационного досье в соответствие требованиям Союза. Она вызывает, пожалуй, наибольшее число вопросов, поскольку нацелена на обновление и пересмотр номенклатуры лекарственных препаратов, которые ранее уже были допущены на локальные рынки по национальным правилам.

В данной статье мы попытались проанализировать наиболее значимые элементы этой процедуры с точки зрения подготовки к ней держателей регистрационных удостоверений, ее проведения и составления заключения экспертами, а также принятия регуляторных решений уполномоченными органами государств – членов Союза. Учитывая ожидаемый объем работ по этой процедуре, она заслуживает очень внимательного отношения всех заинтересованных сторон. Действующие правила предоставляют уполномоченным органам и экспертным организациям широкий набор инструментов для реализации



замысла, заложенного в Соглашении о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Союза. Вместе с тем необходим разумный и прагматичный подход с учетом:

- необходимости сохранения на рынке безопасных, эффективных и качественных лекарств;
- необходимости продуманного и взвешенного подхода к каждому лекарству с учетом его регуляторной предыстории и его регуляторного статуса на внешних рынках;
- реальной потребности в лекарстве с позиции современных взглядов на его место в клинической практике и с учетом принципов доказательной медицины/фармакотерапии;
- понимания допустимости научного обоснования и компенсации отсутствия каких-либо данных иными данными или регуляторными критериями;
- операционных возможностей регуляторов, в особенности экспертных ресурсов.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ ТРЕБОВАНИЕ О ПРИВЕДЕНИИ В СООТВЕТСТВИЕ

Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (далее – Соглашение) [1], являясь международным договором, заключенным между государствами – членами Союза (Республикой Армения, Республикой Беларусь, Республикой Казахстан, Киргизской Республикой и Российской Федерацией), служит правовой основой для совершенствования системы регулирования данной сферы. На основании Соглашения принят комплекс документов, разъясняющих принципы, содержащиеся в нем, и вводящих процедуры, предусматривающие приведение качества как регулирования, так и регулируемых лекарств к международным стандартам.

Основным документом, принятым на основании Соглашения, являются Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

(далее – Правила регистрации Союза), которые регламентируют следующие процедуры: вывод лекарственных препаратов на рынок, управление жизненным циклом зарегистрированных лекарственных препаратов и исправление документации лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальным правилам, в соответствии с новыми, научно обоснованными стандартами. Очевидно, что исправление регистрационной документации в некоторых случаях повлечет за собой доработку методов производства и контроля качества, а также проведение доклинических или клинических исследований, позволяющих объективно оценить безопасность, качество и эффективность лекарственного препарата, чтобы оставить его на рынке в соответствии с условиями применения, которые хочет сохранить держатель регистрационного удостоверения и которые будут отражены в информации о данном лекарственном препарате.

Если какие-либо показания или другие условия применения лекарственного препарата не обоснованы или не отвечают современным требованиям, предъявляемым к качеству, безопасности или эффективности, то альтернативой проведению

дополнительных исследований может быть отказ держателя регистрационного удостоверения от таких показаний или условий применения при сохранении только тех притязаний, которые обоснованы документами регистрационного досье/досье на приведение в соответствие. В случае если препарат не соответствует и не сможет соответствовать современным требованиям в обозримом будущем, он подлежит выводу с рынка, что отвечает интересам практического здравоохранения и является конечной целью глобальных изменений в фармацевтическом регулировании, поскольку – в соответствии с Соглашением – на рынке должны остаться только качественные, безопасные и эффективные лекарственные препараты.

Процедура исправления документации лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальным правилам, в соответствии с новыми, научно обоснованными стандартами, закрепленными в Соглашении, вводится Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее – Решение №78), где в подпункте «г» пункта 2 указано:

SUMMARY

Keywords: bringing into compliance, EAEU, Agreement, the Rules for the granting of marketing authorization and the assessment

Among the most important requisites for marketing medicines within the Single pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union is the bringing into compliance of all pharmaceuticals authorized based on national provisions with the new requirements developed based on international principles and policies for demonstrating drug safety, efficacy, and quality. Statutory wording used to legally outline this procedure needs thorough discussion and clarification and are addressed in this paper. Moreover, we emphasize the paramount importance of ensuring that the basic goals of the Agreement on the common principles and rules of medicinal products circulation within the Eurasian Economic Union are reached. They envisage authorising only those medicines for marketing that demonstrated their safety, efficacy, and quality in accordance with state-of-the-art scientific standards, and the rules for bringing into compliance play an instrumental role here while a formalistic approach should be abandoned.

R.R. NIYAZOV¹, D.A. ROZHDESTVENSKIY², D.V. GORYACHEV³, I.N. EFREMOVA⁴, A.T. KABDENOVA⁵, A.N. VASILIEV¹, E.V. GAVRISHINA¹, M.A. DRANITSYNA¹, D.A. KULICHEV¹

¹ Center for Scientific Advice LLC

² Eurasian Economic Commission

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia

⁴ Center for Examinations and Tests in Health Service of the Ministry of Health of the Republic of Belarus

⁵ National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

ISSUES OF BRINGING THE REGISTRATION DOSSIER IN COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF THE RULES FOR REGISTRATION AND EXPERTISE IN EAEU

лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государств-членов, должны быть приведены в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право Союза, до 31 декабря 2025 г...

В Правилах регистрации Союза процедуре со сложным названием «Приведение регистрационного досье лекарственного препарата, зарегистрированного в государствах – членах Союза до вступления в силу Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и до 31 декабря 2020 года, в соответствии с настоящими Правилами» отведена глава XIII, состоящая из 14 пунктов (со 170-го по 183-й).

Пункт 170 Правил регистрации Союза устанавливает, что:

Регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах до вступления в силу Соглашения или по национальным требованиям до 31 декабря 2020 г., должны быть приведены в соответствие с требованиями Союза до 31 декабря 2025 г. в соответствии с настоящей процедурой.

Таким образом, пункт вводит предельные сроки приведения регистрационных досье в соответствие, при несоблюдении которых – на основании подпункта «д» пункта 2 Решения №78 – действие регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, выданных в соответствии с законодательством государств-членов, прекращается с 1 января 2026 г., т.е. они подлежат выводу с рынка в случае безуспешности процедуры приведения в соответствие или отказа держателя регистрационного удостоверения от прохождения данной процедуры.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Первый абзац пункта 171 Правил регистрации Союза устанавливает формат предоставляемого досье

с целью приведения в соответствие. Согласно приложению №1 к Правилам регистрации Союза, это формат общего технического документа. При этом приложение №1, во многом копирующее дополнение I к Директиве 2001/83/ЕС Европейского союза, устанавливает требования, предъявляемые к составлению регистрационного досье в части документации, описывающей производство, обеспечение и контроль качества, безопасность и эффективность лекарственного препарата. Важно учитывать, что приложение №1 к Правилам регистрации Союза дифференцирует требования к содержанию регистрационного досье в зависимости от принадлежности лекарственного препарата к той или иной регистрационной группе. Среди таких групп можно по меньшей мере выделить:

- оригинальные лекарственные препараты, включая биологические/биотехнологические (часть I приложения №1);
- воспроизведенные лекарственные препараты (часть II.6 приложения №1);
- гибридные лекарственные препараты (часть II.7 приложения №1);
- лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением (часть II.8 приложения №1);
- комбинированные лекарственные препараты (представляющие собой комбинации действующих веществ, ранее зарегистрированных в качестве самостоятельных лекарственных препаратов) (часть II.9 приложения №1);
- биоаналоги (часть II.10 приложения №1);
- вакцины (часть III.11 приложения №1);
- препараты крови (часть III.12 приложения №1);
- радиофармацевтические препараты (часть III.13 приложения №1);
- гомеопатические лекарственные препараты (часть III.14 приложения №1);

- растительные лекарственные препараты (часть III.15 приложения №1);

- орфанные лекарственные препараты (часть III.16 приложения №1);

- высокотехнологические лекарственные препараты (евразийский эквивалент лекарственных препаратов передовой терапии), к которым относятся генотерапевтические препараты, препараты на основе соматических клеток и препараты тканевой инженерии (часть IV.17 приложения №1).

Следовательно, в зависимости от категории препарата будут предъявляться разные требования к комплектности досье на приведение в соответствие. Если препарат является оригинальным, то досье его должно быть полным, либо должно быть предоставлено обоснование, почему отсутствие некоторых требуемых данных может быть принято регулятором и при этом не останется неохарактеризованных рисков, неприемлемых с точки зрения применения препарата. Например, отсутствие определенных доклинических данных по фармакологической безопасности может быть обосновано клиническим опытом применения лекарственного препарата. В случае отнесения лекарственного препарата к категории воспроизведенных потребуются соответствующие данные о биоэквивалентности или обоснование отсутствия необходимости их представления в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов и т.д. (см. далее).

Несмотря на отсутствие в разделе XIII Правил регистрации Союза прямого указания на то, что регистрационная группа лекарственного препарата выступает в качестве основания¹ для процедуры приведения в соответствие, необходимость его отнесения к одной из вышеуказанных категорий вытекает из (1) логики процедуры доработки документов,

¹ Вопросы оснований регистрации (и приведения в соответствие) более подробно рассматриваются на YouTube-канале PhED (плейлист «Регистрационные процедуры»). URL: <https://www.youtube.com/c/PhED4ALL>.

(2) положения о необходимости учета требований приложения №1 к Правилам регистрации Союза и (3) формы заявления о приведении в соответствие, подаваемой в уполномоченный орган. Шаблон формы заявления о приведении в соответствие, содержащийся в разделе I приложения №2 к Правилам регистрации Союза, совпадает с шаблоном формы заявления о регистрации, требуя в числе прочего указывать регуляторную категорию лекарственного препарата из вышеприведенного перечня.

Процессуальная логика приведения в соответствие подобна другим регистрационным процедурам (регистрации, перерегистрации и внесению изменений в регистрационное досье), выполняется по механизму процедуры взаимного признания, но отличается от нее по срокам и объему экспертизы. В частности, прослеживаются параллели в таких

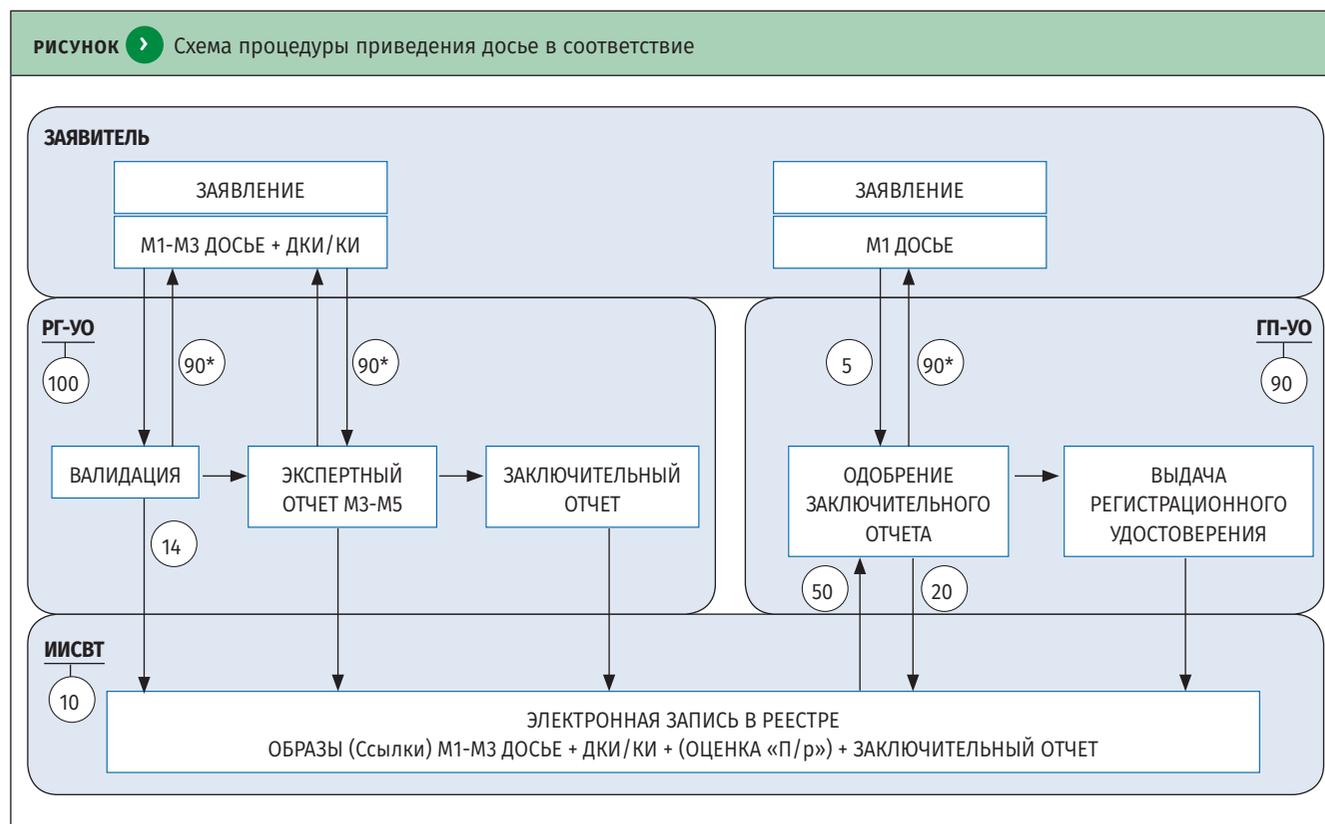
моментах, как выбор референтного государства; необходимость представления заявления и досье, оплаты процедуры; документооборот между государствами-членами и между референтным государством и заявителем и т.д. В то же время есть отличие от процедуры взаимного признания: в случае, если лекарственный препарат был зарегистрирован по национальным процедурам не менее чем в 3 государствах – членах Союза в течение 5 лет и более, выдаваемое регистрационное удостоверение сразу будет иметь бессрочное действие (рис.).

В рамках выполнения процедуры приведения в соответствие референтное государство проводит процедуру оценки комплектности досье и соответствия его заявлению о регистрации в течение 14 рабочих дней (т.н. процедура валидации), после чего вносит соответствующую электронную запись в закрытую

часть единого реестра лекарственных средств и электронный образ модулей досье. Если на этапе валидации возникают вопросы к комплектности досье, заявителю направляют запрос на представление недостающих документов и данных. На это отводится до 90 календарных дней (процедура при этом останавливается).

Результаты экспертизы помещаются в закрытую часть единого реестра. При наличии вопросов по качеству, эффективности или безопасности лекарственного препарата запрос направляется заявителю, который в течение не более чем 90 календарных дней должен дать ответ или представить необходимую информацию. Указанный срок также не входит в общий срок проведения процедуры. При этом ход процедуры также приостанавливается. Следует отметить, что продления срока представления заявителем

РИСУНОК ➤ Схема процедуры приведения досье в соответствие



М1-М5 – модули регистрационного досье в формате общего технического документа; РГ-УО – уполномоченные органы/экспертные организации референтного государства; ГП-УО – уполномоченные органы/экспертные организации государств признания; ИИСВТ – интегрированная информационная система внешней и взаимной торговли Евразийского экономического союза; ДКИ/КИ – отчеты о доклинических/клинических исследованиях; «П/Р» – соотношение «польза – риск» для лекарственного препарата. Числами в кружках обозначена продолжительность каждого этапа (значения менее 15 дней указаны в рабочих, а 15 и более – в календарных днях). Числами со звездочкой обозначены «стоп-таймы» – календарные дни, предоставляемые заявителю для ответов и не входящие в исчисление общего срока процедуры.

недостающих документов и данных, как и в процедуре взаимного признания, не предусмотрено.

Получив ответ заявителя и завершив экспертизу, экспертная организация референтного государства готовит заключительный экспертный отчет по оценке безопасности, эффективности и качества. После исключения конфиденциальных сведений и размещения в открытой части единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Союза отчет становится доступен неограниченному кругу лиц (в т. ч. медицинским работникам, пациентам и т. д.). На этом работа в референтном государстве завершается, и заявитель получает регистрационное удостоверение, в котором указано референтное государство.

В течение 5 рабочих дней со дня завершения работ в референтном государстве модули регистрационного досье лекарственного препарата и экспертные отчеты референтного государства становятся доступны в государствах признания, выбранных заявителем. Эксперты государства признания выполняют оценку экспертных отчетов референтного государства, при необходимости запрашивая у заявителя дополнительную информацию, которую он должен предоставить в течение 90 календарных дней (исчисление сроков в государствах признания не связано со сроками в референтном государстве), после чего в течение 10 календарных дней выносят решение о его (не)одобрении и вносят в заключительный публичный экспертный отчет сведения о признании (непризнании) экспертного отчета, размещая их в открытой части реестра. Государство признания выдает регистрационное удостоверение, номер которого совпадает с номером, присвоенным референтным государством, но с другой серией. Срок действия регистрационного удостоверения в государстве признания составляет остаточный срок, первоначально согласованный референтным

государством. Необходимо особо подчеркнуть, что государства признания не оценивают сами модули 2–5 регистрационного досье, а работают только с модулем 1 и экспертными отчетами референтного государства (вместе с тем государства признания могут верифицировать соответствие экспертных отчетов референтного государства модулям 2–5). Также в государствах признания не проводятся какие-либо лабораторные работы по оценке качества.

Если заявитель не сразу указал все государства Союза в качестве государств признания, он вправе в любой момент дополнить их перечень, и процедура приведения в соответствие в этих государствах-членах начнется в течение 5 рабочих дней со дня обновления перечня. Если лекарственный препарат был зарегистрирован на территории данных государств-членов до 31 декабря 2020 г., регистрационное удостоверение выдается на остаточный срок действия регистрационного удостоверения, установленный референтным государством, чтобы впоследствии процесс подтверждения регистрации происходил одновременно во всех государствах признания.

Далее обратимся к пункту 175 Правил регистрации Союза, который характеризует досье, предоставляемое в референтное государство в целях приведения в соответствие. Третий подпункт первого абзаца и второй абзац указанного пункта детализируют требования, предъявляемые к оформлению досье на приведение в соответствие. В числе прочего заявителю необходимо предоставить:

...модули 1–3 регистрационного досье лекарственного препарата в электронном виде в соответствии с приложениями №1–5 к настоящим Правилам и модуль 1 регистрационного досье лекарственного

препарата на бумажном носителе в случае, если лекарственный препарат предназначен для обращения на территории государства-члена, в котором он зарегистрирован.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения в соответствии с пунктом 36 настоящих Правил², в этом случае представляются в модулях 4–5 регистрационного досье лекарственного препарата в виде соответствующих отчетов без обязательного их приведения в соответствие с требованиями Союза к **оформлению отчетов** о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата.

При этом важно уловить различия в формулировках, приводимых в пунктах 171 и 175 Правил регистрации Союза, поскольку они определяют комплектность досье на приведение в соответствие, что особенно важно для держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах по национальным правилам, поскольку наши национальные правила в некоторых аспектах отличаются от международно признанных научных требований, предъявляемых к подтверждению безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов. Итак, пункт 171 Правил регистрации Союза предъявляет требования к комплектности, тогда как пункт 175 – требования к оформлению, дополнительно оговаривая ненужность переоформления отчетов о доклинических и клинических исследованиях. Вместе с тем пункт 175 не содержит указаний о ненужности самих отчетов, поскольку они необходимы в соответствии с пунктом 171 Правил регистрации Союза. Более того, пункт 176 Правил регистрации Союза устанавливает, что:

² Упоминание пункта 36 в пункте 175 направлено исключительно на описание возможных разновидностей клинических исследований и не означает, что во время приведения в соответствие должен выполняться критерий локальности клинических исследований. Это следует из текста самого пункта 36, сфера применения которого ограничивается процедурой регистрации и не распространяется на процедуру приведения в соответствие.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства-члена осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов <...> **до направления** материалов регистрационного досье <...> на экспертизу в течение 14 рабочих дней...

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена **отклоняет заявление** на приведение регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза в случае непредставления недостающих материалов регистрационного досье лекарственного препарата по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Таким образом, указанный пункт определяет действия регулятора в случае неполноты досье на приведение в соответствие. В частности, если по результатам валидации досье обнаружится нехватка определенной документации, которая должна была быть представлена, то заявление о приведении в соответствие будет отклонено еще до начала экспертизы. Следует обратить внимание, что в рамках такой проверки проводится различие между тремя характеристиками досье на приведение в соответствие: (1) полнотой, (2) комплектностью и (3) правильностью оформления. Полноту и комплектность можно рассматривать в некоторой степени в качестве синонимов, тогда как оформление определяет исключительно форму представления документов.

Таким образом, обобщая положения пунктов 171, 175 и 176 Правил регистрации Союза, можно заключить, что заявитель обязан предоставить **комплектное** досье в соответствии с требованиями приложения №1 к Правилам регистрации Союза, включая необходимый объем доклинических и клинических данных в зависимости от регуляторной категории лекарственного препарата. При этом **оформление** в соответствии с указанным

Следует обратить внимание, что в рамках такой проверки проводится различие между тремя характеристиками досье на приведение в соответствие: (1) полнотой, (2) комплектностью и (3) правильностью оформления.

приложением подлежит исключительно документация модулей 1–3. Следует учитывать, что досье может быть признано комплектным без доклинических и клинических исследований, если на то есть соответствующее и достаточное научное обоснование.

Поскольку валидации необходимо будет подвергнуть большое число досье, то в некоторых случаях не удастся добиться полного выполнения требований к комплектности, установленных приложением №1, и такие некомплектные досье будут отклоняться без экспертизы. Это даст возможность постоянно загруженным экспертным подразделениям сосредоточиться на экспертизе комплектных досье, не отвлекаясь на лекарственные препараты с заведомо недостаточным объемом документов.

Кроме того, следует отметить, что успешное прохождение первоначальной валидационной фазы не препятствует отказу на любом другом этапе процедуры при последующем рассмотрении досье на основании несоответствия законодательству или отсутствия удовлетворительных обосновывающих данных.

ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ

В пунктах 177–180 Правил регистрации Союза затрагиваются вопросы экспертизы **комплектных** досье на приведение в соответствие. Характер и объем экспертизы определяются пунктом 178, который делает важное уточнение относительно экспертизы приводимых в соответствие лекарственных препаратов. Во втором абзаце пункта сказано, что:

При проведении экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата в рамках процедуры приведения регистрационного досье лекарственного препарата

в соответствии с требованиями Союза переоценка соотношения «польза – риск» не проводится...

Для правильной интерпретации этого пункта следует учитывать следующее:

1. Экспертиза любого лекарственного препарата предполагает проведение нескольких видов оценок с принятием окончательного решения на основании обобщения их результатов.

2. К выполняемым в ходе экспертизы оценкам относятся: (1) оценка административных документов, (2) оценка качества, (3) оценка безопасности и (4) оценка эффективности.

При этом целесообразно отказаться от действующего в рамках национальных правил регистрации некорректного разделения экспертизы качества и экспертизы соотношения ожидаемой пользы и возможного риска применения [2], поскольку риски с точки зрения качества необходимо учитывать при оценке пользы и рисков препарата и не сводить оценку соотношения пользы и риска только к анализу безопасности и эффективности. Такой интегративный подход соответствует определению риска, приведенному в Правилах регистрации Союза: «риски, связанные с применением лекарственного препарата – любые риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата в отношении здоровья пациентов или населения, или риски, ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду», и согласуется с трактовкой риска, принятой в Европейском союзе, США, Японии, Канаде, ряде других государств, а также ВОЗ.

3. Поскольку в соответствии с пунктом 41 Правил регистрации Союза «экспертиза лекарственных препаратов проводится для получения научной оценки качества, безопасности

и эффективности лекарственных средств и соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов...», то, несмотря на ненужность переоценки соотношения «польза – риск», оценка качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата все равно должна быть проведена.

В частности, необходимо будет подтвердить безопасность и эффективность каждого показания к применению, включаемого в общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП), приводимого в соответствие.

Кроме того, необходимость документирования и подтверждения безопасности и эффективности вытекает из предусмотренной тем же пунктом 175 необходимости представления и оформления в соответствии с модулем 2. Напомним, что среди прочего модуль 2 включает разделы 2.4 «Доклинический обзор», 2.5 «Клинический обзор», 2.6 «Доклинические резюме» и 2.7 «Клинические резюме». При этом в соответствии с приложением №1 к Правилам регистрации Союза обзоры должны содержать критическую оценку/анализ доклинических и клинических данных и исследований (собственных и литературных – в зависимости от регистрационной группы), а также обоснование стратегии исследования при необходимости отклонения от соответствующих требований, в т. ч. необходимо ответить на все вопросы относительно эффективности и безопасности, которые возникли в процессе разработки и которые не получили объяснения. Резюме же (разделы 2.6 и 2.7) должны представлять собой фактические резюме собственных ³ доклинических и клинических сведений, включенных в модуль 4 или 5. Это еще раз подтверждает тезис о необходимости представления комплектного досье в соответствии с требованиями приложения №1 к Правилам регистрации Союза, но без необходимости переоформления документов

в случае исследований, проведенных в период, предшествующий внедрению в регулирование надлежащих практик.

Важно учитывать, что приложение №1 к Правилам регистрации Союза содержит лишь общие требования, предъявляемые к составлению регистрационного досье. Детальные требования к видам и объему исследований, критериям оценки, достигаемым целям и т. д. содержатся в многочисленных документах, составляющих право Союза, включая документы, находящиеся в разработке. Кроме того, учитывая, что в ближайшее время не представляется возможной транспозиция всех применимых документов ICH, ВОЗ, ЕМА, FDA и т. д., содержащих принятые регуляторным сообществом

организаций, составляющих научные стандарты разработки, производства и обеспечения качества, а также подтверждения безопасности и эффективности лекарственных препаратов, следует соотносить с оригинальным текстом и заложенным в него смыслом, невзирая на возможные погрешности, возникшие при переносе регуляторных норм в документы Союза, т. к. документы Союза разрабатываются на основании принципа гармонизации.

Поскольку процедура приведения в соответствие носит точечный характер, то с помощью нее не представляется возможным решить все накопившиеся проблемы. Именно поэтому Правилами регистрации Союза предусмотрены дополнительные правовые инструменты.

Важно учитывать, что приложение №1 к Правилам регистрации Союза содержит лишь общие требования, предъявляемые к составлению регистрационного досье.

научные критерии безопасности, эффективности и качества, разработчикам лекарств и регуляторам целесообразно также обращаться к первоисточникам, чтобы отвечать современным научным требованиям, предъявляемым к разработке соответствующих групп лекарственных препаратов, поскольку научные стандарты безопасности, эффективности и качества не имеют национальных границ, носят универсальный характер и основаны на современных научных знаниях в области биологии человека, фармакологии, материаловедения и производственных процессов. Такой подход в полной мере соответствует духу Соглашения, закрепляющего использование международных норм при выработке политики в области регулирования обращения лекарственных препаратов (статья 3). Более того, научные положения документов Союза, основанные на документах ICH, ЕМА, FDA, ВОЗ, других

КОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ ПОЛНОМОЧИЯ

Фармацевтическое право Союза предоставляет регуляторам широкий спектр инструментов для обеспечения приемлемой безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов, попадающих на рынок Союза, на всем протяжении их жизненного цикла. Воспользоваться такими инструментами регуляторы могут и в рамках процедуры приведения в соответствие. В частности, раздел VII «Установление пострегистрационных мер (регистрация на условиях)» Правил регистрации Союза наделяет регуляторов полномочиями вводить дополнительные условия выхода на рынок и нахождения на нем сверх тех, что изложены в приложении №1 к Правилам регистрации Союза, в Правилах надлежащей производственной практики Союза, и сверх стандартных фармаконадзорных требований. Так, пункт 116 Правил регистрации Союза разрешает регуляторам в рамках регистрации

³ В случае лекарственных препаратов с хорошо изученным применением – сведений из литературы.

и осуществления процедур, связанных с регистрацией⁴, выдвигать одно или несколько дополнительных требований. Такими требованиями являются:

- включение в систему управления рисками определенных мер для обеспечения безопасного применения лекарственного препарата;
- проведение пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата;
- установление дополнительных требований к регистрации лекарственного препарата и подаче сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях;
- проведение пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата, при необходимости – исследования различных аспектов эффективности лекарственного препарата, которые не могут быть исследованы до начала реализации лекарственного препарата;
- другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

При этом такие требования/условия подлежат отражению в информации о лекарственном препарате и Едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Союза, что повышает прозрачность принимаемых уполномоченными органами решений и позволяет лучше отслеживать лекарства, находящиеся на рынке на условии соблюдения дополнительных требований.

В развитие положений пункта 116 пункт 117 Правил регистрации Союза обязывает держателя регистрации **ежегодно** подтверждать

соблюдение дополнительных требований, выдвинутых на основании пункта 116. Такое подтверждение держатель обязан осуществлять с помощью процедуры ежегодной переоценки соотношения «польза – риск», в рамках которой уполномоченный орган обязан переоценивать это соотношение в условиях, согласованных в ОХЛП. Таким образом, несмотря на то что в рамках процедуры приведения в соответствие регулятор был не вправе переоценить соотношение «польза – риск» даже при наличии на то оснований, уже спустя год – в случае решения в рамках приведения в соответствие о регистрации на условиях – он может это сделать в рамках процедур раздела VII Правил регистрации Союза либо вовсе отменить регистрационное удостоверение, если установленные дополнительные требования не были выполнены держателем регистрационного удостоверения.

Более того, в рамках вышеупомянутой переоценки – в соответствии с пунктом 118 Правил регистрации Союза – регулятор вправе обязать держателя регистрационного удостоверения провести:

а) пострегистрационные исследования безопасности лекарственного препарата в случае наличия опасений по поводу рисков данного лекарственного препарата <...>

б) пострегистрационные исследования эффективности лекарственного препарата, если понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра.

Таким образом, пункт 118 Правил регистрации Союза дает регуляторам возможность пересмотреть не только безопасность,

но и эффективность лекарственного препарата по одному, нескольким или всем показаниям к применению, в т. ч. на основании того, что «понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра». Эта норма особенно актуальна для старых лекарств, эффективность которых при многих показаниях с позиций современных знаний в области клинической медицины подвергается сомнению⁵.

При этом сама ежегодная процедура переоценки соотношения «польза – риск» должна выполняться в соответствии с процедурой, детально описанной в разделе VIII «Подтверждение регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата» Правил регистрации Союза. В пункте 146 указанного раздела приводятся основания для отказа в сохранении регистрации, в числе которых:

а) **сохранение следующих серьезных рисков для здоровья, связанных с применением лекарственного препарата на момент подтверждения регистрации (перерегистрации): доказанное неблагоприятное соотношение «польза – риск» или выявленное отсутствие терапевтической эффективности при соблюдении условий применения лекарственного препарата, описанных в утвержденной ОХЛП;**

<...>
недостовверные или **неактуализированные** данные регистрационного досье, сопровождающие заявление на подтверждение регистрации (перерегистрацию);

<...>
в) **невыполнение** держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору или **обязательств в рамках процедуры регистрации на условиях.**

Наконец, раздел X «Приостановка, отзыв (отмена) регистрационного удостоверения, или ограничение применения, или внесение изменений в условия регистрационного

⁴ В соответствии с пунктом 1 Правил регистрации Союза собирательная формулировка «процедуры, связанные с регистрацией» используется для обозначения любой из следующих процедур: подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье, экспертизы, приведения в соответствие, приостановки и отмены регистрации, ограничения применения лекарственного препарата и выдачи дубликата регистрационного удостоверения.

⁵ См. также статью Р.Р. Ниязов, А.Н. Васильев и др. Проблемы прорывной терапии и ускоренной регистрации в России и ЕАЭС. Ремедшум. 2018 г., №21, с. 6–20. doi: 10.21518 / 1561-5936-2018-11-6-20, в которой описывается некоторая несогласованность между процедурами условной регистрации и регистрации на условиях, введенных в Правила регистрации Союза.

удостоверения» Правил регистрации Союза замыкает регуляторный цикл. Так, пункт 159 предусматривает, что:

Уполномоченный орган приостанавливает действие регистрационного удостоверения или ограничивает применение лекарственного препарата в следующих случаях:

- не подтверждено положительное соотношение «польза – риск» при переоценке соотношения «польза – риск», проводимой ежегодно уполномоченным органом (экспертной организацией) в соответствии с пунктом 117 настоящих Правил;

<...>

- не выполнены держателем регистрационного удостоверения обязательств в соответствии с пунктами 116 и 118 настоящих Правил, установленные уполномоченным органом (экспертной организацией). При этом вслед за приостановкой может – на основании пункта 160 Правил регистрации Союза – последовать отмена регистрационного удостоверения, если держателем регистрационного удостоверения не будут выполнены требования об исправлении сложившейся ситуации.

Тем самым формируется полноценный регуляторный цикл, а уполномоченные органы получают действенный инструмент в отношении лекарственных препаратов с недоказанной безопасностью или эффективностью. При этом Правила регистрации Союза являются сбалансированными, поскольку дают держателям регистрационных удостоверений возможность соответствующим образом реагировать на выдвигаемые дополнительные требования и отстаивать свои интересы в рамках цивилизованных процедур снятия разногласий.

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ

Информация о лекарственном препарате является важным аспектом приведения в соответствие. Под информацией о лекарственном препарате (product information,

labeling) в регуляторных документах обычно понимается совокупность сведений, сопровождающих лекарственный препарат, адресованных потребителю и медицинскому работнику и предназначенных для правильного назначения и применения лекарственного препарата, чтобы обеспечить положительное соотношение «польза – риск». Информация о препарате включает (1) общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП), предназначенную для медицинского работника, (2) листок-вкладыш (ЛВ), предназначенный для потребителя (син.: инструкция по медицинскому применению), и (3) маркировку – информацию, наносимую на упаковку препарата. Указанные три документа подлежат представлению в составе модуля 1, т.е. требуют оформления в соответствии с пунктами 171 и 175 Правил регистрации Союза.

Оценка ОХЛП и неразрывно связанного с ней листка-вкладыша во время экспертизы в рамках приведения в соответствие может привести к опротестованию части или всех показаний к применению и других условий применения (например, возрастного диапазона, режима дозирования и т.п.) без прямого затрагивания модулей 4 и 5. Очевидно, что в случае опротестования всех показаний к применению лекарственный препарат не может быть одобрен в рамках процедуры приведения в соответствие.

Кроме того, требования к ЛВ и ОХЛП, оформленные в качестве самостоятельного документа Союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии №88 от 3 ноября 2016 г., предусматривают совпадение ОХЛП и ЛВ воспроизведенных, биоаналогичных и гибридных лекарственных препаратов с таковыми оригинального/референтного лекарственного препарата. При этом, принимая во внимание, что для воспроизведенных, гибридных

и биоаналогичных лекарственных препаратов оригинальными/референтными признаются истинные оригинальные препараты⁶ (т.е. лекарства, впервые разработанные и выведенные на мировой фармацевтический рынок, безопасность и эффективность которых подтверждена данными, приведенными в приложении №1 к Правилам регистрации Союза), любое отличие в ОХЛП или ЛВ приводимого в соответствие воспроизведенного, биоаналогичного или гибридного препарата потребует соответствующего научного обоснования. В зависимости от характера отличий они могут обосновываться исключительно (1) технологией производства (например, различия в составе вспомогательных веществ или упаковке), гибридной лекарственной препарат в отношении дозировки или лекарственной формы; (2) предоставленными доклиническими и клиническими данными, достаточными для подтверждения безопасности и эффективности в отношении показаний, не заявленных в ОХЛП оригинатора; (3) объемом трансфера показаний для биоаналогичных лекарственных препаратов; (4) действием правовых ограничений в отношении объектов интеллектуальной собственности, связанных с исключительным правом на результаты клинических исследований; (5) собственными данными фармаконадзора в отношении частоты развития тех или иных нежелательных реакций и профиля безопасности лекарственного препарата и т.д.

ЗАМЫСЕЛ СОЗДАНИЯ ЕДИНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СОЮЗА И РАЗУМНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРАВА

Осмысляя правовые положения о приведении в соответствие требованиям Союза, можно отметить некоторую кажущуюся противоречивость ряда норм, содержащихся в разделе XIII Правил регистрации Союза. Для правильного понимания

⁶ Соответствующие положения приведены в Правилах регистрации Союза, Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов Союза и Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств Союза.

необходимо не только рассматривать их в контексте остального содержания Правил регистрации Союза и других документов, принятых в рамках Соглашения, но также учитывать общий замысел создания единого рынка лекарственных препаратов Союза, который сформулирован в преамбуле Соглашения:

Государства – члены Евразийского экономического союза <...>

признавая, что лекарственные средства относятся к социально значимой продукции <...>

ставя целью укрепление здоровья населения государств-членов путем обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарственным средствам <...> признавая целесообразность проведения скоординированной политики в сфере обращения лекарственных средств с учетом взаимной заинтересованности в обеспечении гарантий безопасности, эффективности и качества лекарственных средств для жизни и здоровья людей, охраны окружающей среды, жизни и здоровья животных и растений, предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей...

Таким образом, применяя Правила регистрации и другие документы фармацевтического права Союза на практике, необходимо всегда исходить из базовых целей, которые закреплены в Соглашении. Ими являются охрана здоровья населения путем обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарствам.

Вместе с тем, признавая, что Правила регистрации Союза предоставляют регуляторам достаточный арсенал средств обеспечения такого доступа, следует **обдуманно** подходить к использованию жестких регуляторных рычагов. В первую очередь, необходимо отказаться от формального подхода к оценке комплектности досье на приведение в соответствие и воздержаться от неизбирательного требования дословного соблюдения стандартов подтверждения безопасности и эффективности без учета значения

лекарственного препарата для здравоохранения и международного медицинского опыта его применения. Такой подход полностью согласуется с замыслом Соглашения, которое нацелено на сохранение на рынке ценных для здравоохранения лекарственных препаратов.

Очевидно, что категория «ценный для здравоохранения» носит в некоторой степени субъективный характер, и перед командой экспертов, работающих с очередным досье на приведение в соответствие, всякий раз будет вставать вопрос о полезности лекарственного препарата для пациентов и медицинских работников. Однако следует помнить, что эксперты и уполномоченные органы государств – членов Союза, принимающие решение, не находятся в вакууме, важны активные коммуникации с клиническими обществами, включая зарубежные. В отношении большинства действующих веществ существует значительный опыт применения при различных медицинских состояниях, у различных категорий людей, при различных путях введе-

придерживаться продвигаемого ВОЗ подхода о признании результатов экспертизы авторитетных лекарственных регуляторов [2]. Причем признание результатов экспертизы можно распространить и ретроспективно на приводимые в соответствие лекарственные препараты. Например, можно принять подход, который бы определял глубину оценки безопасности и эффективности в рамках приведения в соответствие, возможности установления пострегистрационных мер, назначения пострегистрационных исследований эффективности и пересмотра соотношения «польза – риск». Такой подход может заключаться в проверке факта наличия действующего вещества (или комбинации веществ) приводимого в соответствие лекарственного препарата в реестре одобренных лекарств FDA [3], EMA [4], MHRA [5] и CBG [6]. При этом необходимо учитывать путь введения (возможно, и лекарственную форму), показания к применению, дозы и режимы дозирования. Отсутствие действующего вещества хотя бы в одном из указанных

[...необходимо всегда исходить из базовых целей, которые закреплены в Соглашении. Ими являются охрана здоровья населения путем обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарствам]

ния и режимах дозирования. Кроме того, не следует игнорировать опыт других стран. Общеизвестно, что сильные с научной точки зрения регуляторные ведомства существуют в США, ЕС в целом и в его отдельных государствах-членах (Соединенное Королевство, Германия, Нидерланды, Швеция), в Австралии, Японии и т.д., к результатам экспертизы которых прислушиваются эксперты иных регуляторных органов (безусловно, есть исключения, но в целом присутствие большинства лекарственных препаратов на их рынке обосновано с научной точки зрения). Так, принимая решение о глубине экспертизы, вполне уместно

четыре реестров должно повлечь за собой более глубокую экспертизу вопросов безопасности и эффективности (доклинических и клинических исследований). Если действующее вещество включено хотя бы в один из указанных четырех реестров (или других реестров, выбранных на основании качества научной экспертизы соответствующих регуляторов, ведущих такие реестры), но путь введения, показания к применению или режимы дозирования приводимого в соответствие лекарственного препарата отличаются от указанных в них, регуляторам государств-членов следует принять меры для максимально возможной

гармонизации с указанными эталонными реестрами.

Ориентироваться на зарубежные реестры, очевидно, следует только в отношении профилей безопасности и эффективности действующего вещества, но не его качества и качества лекарственного препарата, его содержащего. Качество каждого лекарственного препарата устанавливается и подтверждается в индивидуальном порядке на основании конкретных используемых исходных и сырьевых материалов, конкретной технологии производства, стратегии контроля и т.д. По этой же причине оценка качества лекарственного препарата должна всегда осуществляться в индивидуальном порядке на основании данных, представленных заявителем. Именно поэтому модуль 3 «Качество» подлежит полноценной экспертизе (в т. ч. с полным переоформлением документации по качеству) в рамках приведения в соответствие.

При этом важно учитывать, что клинические исследования для обоснования биоэквивалентности, а также доклинические и клинические исследования для обоснования био-

сталкиваться с формально неполным/некомплектным досье, например в случае таких старых лекарств, как парацетамол, гепарин, атенолол, амитриптилин и т.д., для которых могут отсутствовать многие доклинические и клинические исследования (в т. ч. может неоставаться административной документации в административном модуле 1.8.2), то отклонение такого досье по формальным признакам будет противоречить замыслу создания единого рынка лекарств с доказанными безопасностью, эффективностью и качеством. В данном случае под «старыми лекарствами» понимаются отнюдь не любые лекарственные препараты, производимые из давно известных активных (действующих) веществ. Речь идет о *лекарственных препаратах*, которые были зарегистрированы 25–30 и более лет назад, т. е. в тот период, когда только начинали формироваться международно признанные редакции правил надлежащих практик и стандартов разработки и оценки безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов. Вместе с тем считать таблетки парацета-

во время разработки и регистрации. Часть доклинических исследований требуется для обоснования начала клинической разработки, другие исследования нужны для обоснования продолжения клинической разработки, третьи – для обоснования регистрации [7–10]. Клинические исследования ранних фаз (безопасность и переносимость, определение диапазона доз, другие исследования IIa-фазы), как правило, необходимы для подготовки к подтверждающим исследованиям, поэтому сами по себе они не служат подтверждением безопасности и эффективности. Вместе с тем ненужность результатов тех или иных исследований в досье на приведение в соответствие должна быть обоснована (в модулях 2.4 и 2.5 соответственно). Например, при наличии клинического опыта становятся ненужными доклинические исследования общетоксических свойств, фармакологической безопасности и местной переносимости [9, 11]. Опыт применения на рынке также делает ненужными клинические исследования ранней безопасности и переносимости, проверки концепции и некоторых других. Вместе с тем следует помнить, что клинический опыт применения не может заменить недостающие данные о генотоксичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности или данные о лекарственных взаимодействиях, влиянии на интервал QT и т.д. Однако и здесь нужен индивидуальный подход, поскольку, к примеру, исследования канцерогенности не требуются для краткосрочно применяемых лекарств, а исследования репродуктивной токсичности не требуются в случае лекарственных препаратов, предназначенных для применения у женщин без детородного потенциала [13].

Таким образом, отсутствие каких-либо данных не должно автоматически становиться причиной отказа от приведения в соответствие. Следует отказаться от формального подхода и стремиться к реализации принципов,

Отсутствие действующего вещества хотя бы в одном из указанных четырех реестров должно повлечь за собой более глубокую экспертизу вопросов безопасности и эффективности (доклинических и клинических исследований).

аналогичности – это исследования, которые направлены на подтверждение не безопасности и эффективности некоторого действующего вещества самого по себе, а на подтверждение качества воспроизведенного или биоаналогичного препарата, а точнее, качества, сопоставимого с качеством референтного препарата, в частности структурных и функциональных характеристик молекулы и готового препарата, поэтому они требуют соответствующей переоценки, так же как и документация модуля 3.

Таким образом, если при приведении в соответствие эксперты будут

мола в дозировке 200 мг, которые какой-либо производитель подает на регистрацию в 2019 г., «старым лекарством» можно только с точки зрения данных о безопасности и эффективности. Однако с точки зрения качества это новый (!) лекарственный препарат, и качество его предшественников не дает никаких сведений и гарантий в отношении того, что данный лекарственный препарат данного производителя будет удовлетворять потребителей своим сопоставимым качеством.

В связи с этим следует помнить, что доклинические и клинические исследования играют разную роль

заложенных Соглашением. В первую очередь, целесообразно ориентироваться на зарубежные реестры для понимания, какого рода лекарственный препарат приводится в соответствие (в т. ч. показания и условия его применения). Кроме того, следует учитывать принципы иерархии доказательств и проявлять готовность принимать научную аргументацию, обосновывающую отсутствие определенных данных. В случае воспроизведенных и биоаналогичных препаратов всегда необходимо располагать данными, подтверждающими биоэквивалентность и биоаналогичность, ибо соответствующие доклинические и клинические исследования подтверждают сопоставимость по качеству, которая служит основанием для экстраполяции профилей безопасности и эффективности с референтного препарата на воспроизведенный/биоаналогичный препарат. Повторимся, что сами по себе исследования биоэквивалентности/биоаналогичности не подтверждают ни безопасность, ни эффективность.

Другими словами, дух закона, сформулированный в Соглашении и выраженный в многочисленных документах, принятых в развитие его положений, предполагает нахождение на фармацевтическом рынке лекарств с доказанной безопасностью, эффективностью и качеством, что соответствует не только интересам охраны здоровья населения, но и развитию науки и инноваций в фармацевтике и биотехнологии, а также способствует повышению конкуренции, сохранению оптимального уровня цен на лекарства и повышению отдачи от здравоохранения за счет устранения неэффективных технологий восстановления и поддержания здоровья. При этом следует помнить, что вся система фармацевтического права Союза является результатом последовательной и непрерывающейся работы не только регуляторов пяти государств – членом Союза, но и представителей отечественной

фармацевтической отрасли, равно как и зарубежных компаний, а также исследователей и ученых, которые на протяжении многих лет работают в составе рабочей группы по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках Союза. Документы, создаваемые рабочей группой с целью реализации заложенных Соглашением принципов, проходят сложную процедуру согласований, включая общественное обсуждение, и выражают консенсуальную позицию регуляторов, отрасли и ученых Союза. Теперь проделанная работа должна подкрепляться взвешенным принятием соответствующих мер в рамках планомерной добросовестной работы и регуляторов, и фармацевтической отрасли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармацевтическое право Союза, основанное на Соглашении, принятых и планируемых к принятию документах, призвано устранить противоречия в подходах к регулированию обращения лекарственных препаратов, действующих в рамках национальных правил государств-членов, гармонизировать их с международными стандартами с учетом современного понимания этиологии и патофизиологии заболеваний, достижений фармакологии, технологий производства, материаловедения, биостатистики и т.д. Согласованы и реализуются два подхода, призванные изменить сложившуюся ситуацию: (1) проспективный, предусматривающий соответствие новых регистрируемых лекарственных препаратов новым правилам, и (2) ретроспективный, предполагающий доведение ранее зарегистрированных лекарственных препаратов до соответствия новым требованиям.

Очевидно, что сегодня на рынке присутствуют лекарственные препараты, не имеющие прочной доказательной базы применения при некоторых или даже всех состояниях, отраженных в их инструкциях по медицинскому применению.

В связи с этим государствами – членами Союза был создан цивилизованный механизм выведения с рынка лекарств с недоказанной, сомнительной эффективностью или безопасностью. Этот механизм предполагает не только разовый пересмотр регистрационных досье с оценкой безопасности и эффективности всех ранее зарегистрированных лекарственных препаратов, но и планомерную систематическую работу по непрерывной переоценке баланса пользы и рисков лекарственных препаратов в случае возникновения серьезных сомнений в клинической целесообразности их применения. Хочется надеяться, что процедура приведения в соответствие позволит, например, еще раз внимательно рассмотреть лекарственные препараты, зарегистрированные по национальной норме «более 20 лет» без каких-либо клинических исследований, даже если с научной точки зрения были нужны исследования биоэквивалентности *in vivo*, а также повторно убедиться в качестве воспроизведенных лекарственных препаратов.

Предвидя большой объем работы для всех участников рынка, держатели регистрационных удостоверений и регуляторы уже сейчас должны начать продумывать стратегию приведения в соответствие, прорабатывать имеющиеся пробелы, думать о проблеме недостающих доклинических и клинических данных.

Подводя итог, хочется призвать все заинтересованные стороны руководствоваться здравым смыслом, а не пытаться сохранить старые препараты/их показания на рынке путем манипулирования процедурами приведения в соответствие в надежде, что уполномоченные органы не заметят, пойдут на поводу у заявителей, соглашаясь с их доводами, и т.п. В Союзе созданы четкие правовые инструменты, призванные не допустить выход на рынок лекарств, не соответствующих современным требованиям безопасности, качества и эффективности.



ИСТОЧНИКИ

1. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.
2. Васильев А.Н., Реутская Л.А., Байдуллаева Ш.А., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. Качество лекарственных препаратов. Суть вопроса и зарубежный опыт. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2014;9:14-24.
3. Collaborative Procedure in the Assessment and Accelerated National Registration of Pharmaceutical Products and Vaccines Approved by Stringent Regulatory Authorities. Who Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 11 (2018; 54 pages). URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23456en/> (дата обращения: 26.04.2019).
4. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration (2019). URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (дата обращения: 26.04.2019).
5. Medicines Search. European Medicines Agency (2019). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (дата обращения: 26.04.2019).
6. Medicines Information: SPC & PILs. UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2019). URL: <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/#retainDisplay> (дата обращения: 26.04.2019).
7. Geneesmiddeleninformatiebank. College ter beoordeling van geneesmiddelen (Medicines Evaluation Board of the Netherlands). URL: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/?p=111:1:0::RP:1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL (дата обращения: 26.04.2019).
8. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2009. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (ICH M3 (R2)). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf (26.04.2019).
9. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2011. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (ICH S6 (R1)). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf (26.04.2019).
10. Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов (проект). Правовой портал Евразийского экономического союза (Публичное обсуждение в рамках оценки регулирующего воздействия). URL: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0102688/ria_23112017 (26.04.2019).
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»: главы 5.3 и 5.4. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации (2019). URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116/> (дата обращения: 26.04.2019).
12. Non-clinical documentation for mixed marketing authorisation applications. European Medicines Agency (2005). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-documentation-mixed-marketing-authorisation-applications> (дата обращения: 26.04.2019).
13. Васильев А.Н., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В., Драницына М.А., Куличев Д.А. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2017; 7-8:6-18.



VI **Общероссийская конференция с международным участием**
КОНТРАВЕРСИИ
неонатальной медицины и педиатрии
 СОЧИ
 гранд-отель «Жемчужина»

Неонатология

Становление перинатальной паллиативной помощи • Нутрициология в неонатологической практике. Новые рекомендации ВОЗ по продолжительности естественного вскармливания. Банки донорского грудного молока в РФ • Пребывание недоношенного с родителями в ОРИТ — междисциплинарное решение широкого спектра проблем. Обучение родителей как залог успеха выхаживания детей с ОНМТ и ЭНМТ • *Noli nocere!* Безопасные технологии респираторной поддержки • Противовирусный контроль, эпидемиологическая безопасность

Педиатрия

Микромиру — мир! Поиск компромисса в диалоге с микробиотой • Подводные камни практической иммунопрофилактики — 2019 • Азбука борьбы с полипрагмазией. Юридические аспекты рациональной фармакотерапии • Аллергические заболевания и их лечение в XXI веке • Редко встречаемые и орфанные заболевания: от трудного диагноза к адекватно организованной терапии

Организационные вопросы

Клиническая работа в контексте клинических рекомендаций — итоги первой половины 2019 года • Преемственность неонатальной и амбулаторной педиатрической службы — как обеспечить? • Непрерывное медицинское образование: виден берег в реорганизации процесса! • Традиционная переключка перинатальных центров. Обсудим наиболее эффективные подходы в отечественных реалиях • Контраверсии юридической ответственности и правовой защиты в педиатрии

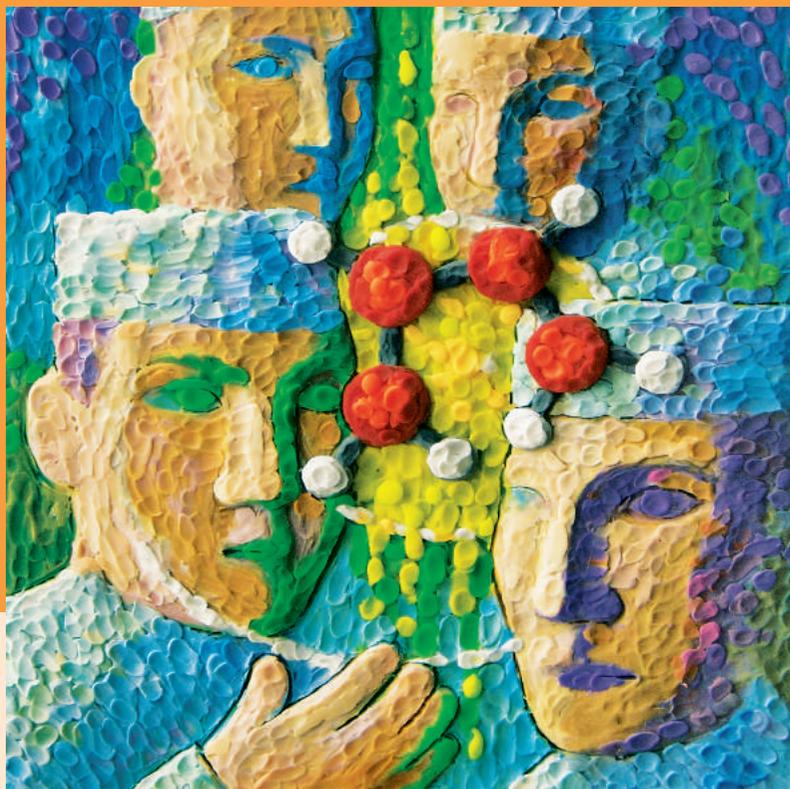
Одновременно

12 —Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
СОЧИ — СЕНТЯБРЬ
 «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»
 7-10 сентября 2019 года



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайты: praesens.ru, neoped.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Фейсбуке: www.facebook.com/stpraesens; профиль в Инстаграме: [Instagram.com/statuspraesens](https://www.instagram.com/statuspraesens)

РЕКЛАМА



14.03.06. Фармакология,
клиническая фармакология

14.04.03. Организация
фармацевтического дела

ФАРМФОКУС

Российский и зарубежный рынки

- Номенклатура генотерапевтических лекарственных препаратов: международный опыт
- «Диабетическая полинейропатия – очень распространенное заболевание, прогрессирование которого можно предотвратить». Интервью с Гагиком Галстяном
- Диабетическая полинейропатия: от проблемы к решению
- Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов киназы анапластической лимфомы для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической формой немелкоклеточного рака легкого с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (ALK)

А.А. МОХОВ¹, д.ю.н., профессор, В.А. МЕРКУЛОВ², д.м.н., профессор, Е.В. МЕЛЬНИКОВА², к.биол.н., П.И. ПОПОВ³, к.биол.н., В.В. ДУДЧЕНКО², к.м.н., К.А. КОШЕЧКИН², к.б.н., А.А. ЧАПЛЕНКО², А.Н. ЯВОРСКИЙ⁴, д.м.н., профессор

¹ Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина (МГЮА). Kutafin Moscow State Law University (MSAL)

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Scientific center for expert evaluation of medical products

³ Российский университет дружбы народов. Peoples' friendship University of Russia

⁴ Пушчинский государственный естественно-научный институт. Pushchino State Institute of Natural Science

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-22-26>

Номенклатура генотерапевтических лекарственных препаратов: международный опыт *

Разработка инновационных генотерапевтических лекарственных препаратов для персонализированной терапии становится мегатрендом развития биомедицины и мирового биофармацевтического рынка. В связи с этим актуален вопрос о формировании национальной номенклатуры этих препаратов. В статье сделана попытка обобщить имеющийся международный опыт. Проведенный анализ свидетельствует о целесообразности гармонизации национальной номенклатуры генотерапевтических лекарственных препаратов с системой международных непатентованных наименований, разработанной ВОЗ.

Расшифровка генома человека и применение генетических технологий позволяют выявить гены, ответственные за проявления различных патологических состояний, и вскрыть причины многих тяжелых

Ключевые слова:

генотерапевтические лекарственные препараты, номенклатура, законодательная и нормативно-правовая база, обращение лекарственных препаратов

SUMMARY

Keyword: gene therapy drugs, nomenclature, legislation and regulatory framework, drug circulation.

The development of innovative gene therapy drugs for «personalized» therapy is becoming a megatrend of Biomedicine and the global biopharmaceutical market. Due to the question of the creation of the national nomenclature of these drugs is essential one. The article attempts to summarize the existing international experience in the development of the nomenclature of drug products for gene therapy, as well as to formulate national approaches to the nomenclature of drug products for gene therapy. The analysis shows the feasibility of harmonization of the national nomenclature of gene therapy drugs with the system of international nonproprietary names developed by WHO.

A.A. MOKHOV¹, Dr. of Sci. (Law), Prof., **V.A. MERKULOV²**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., **E.V. MELNIKOVA²**, Cand. of Sci. (Bio.), **P.I. POPOV³**, **V.V. DUDCHENKO²**, Cand. of Sci. (Med.), **K.A. KOSHECHKIN²**, Cand. of Sci. (Bio.), **A.A. CHAPLENKO²**, **A.N. YAVORSKY⁴**, Dr. of Sci. (Med.), Prof.

¹ Kutafin Moscow State Law University (MSAL)

² Scientific center for expert evaluation of medical products

³ Peoples' friendship University of Russia

⁴ Pushchino State Institute of Natural Science

NOMENCLATURE OF GENE-THERAPY DRUGS: INTERNATIONAL EXPERIENCE

и ранее неизлечимых болезней человека. На основе этих знаний активно разрабатываются методы ранней генодиагностики болезней и комплексные им генотерапевтические лекарственные препараты, что открывает эру персонализированной медицины, когда лечение каждого пациента проводится с учетом его генетических особенностей. Соответственно, разработка инновационных генотерапевтических лекарственных препаратов для персонализированной терапии становится мегатрендом развития биомедицины и мирового биофармацевтического рынка. В результате в мире создается новая инновационная отрасль биофармацевтической промышленности под названием «индустрия ДНК», продукция

* Статья подготовлена при финансовой поддержке РФФИ НИР «Правовое регулирование геномных исследований и внедрение их результатов в медицинской практике» (18-29-14063/18).

которой – генно-инженерные лекарственные препараты – уже в ближайшее время изменит парадигму современной медицины.

Все указанные мировые тенденции в полной мере относятся к Российской Федерации, которая является активным участником мирового процесса развития биомедицины, определив развитие генетических технологий в качестве одного из своих национальных приоритетов.

Правовой основой развития этих направлений деятельности является Указ Президента Российской Федерации «О развитии генетических технологий в Российской Федерации» от 28 ноября 2018 г. № 680 и внесение генотерапевтических лекарственных препаратов в число объектов регулирования федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В соответствии с указом президента формируется Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2027 годы (далее – Программа). Реализация этой Программы может стать ярким примером того, как фундаментальная наука становится не только источником технологических инноваций, но и, что особенно важно, фактором укрепления здоровья нации и экономического роста. Благодаря целенаправленной государственной поддержке Программа открывает перспективу быстрого развития отечественных высокотехнологических биофармацевтических компаний, которые будут обладать долгосрочным потенциалом роста и успешно конкурировать с зарубежными компаниями не только на российском, но и на мировом рынке генотерапевтических лекарственных препаратов. Важным шагом в этом направлении явилась подготовка ведущими учеными нашей страны Рекомендаций по организации производства, оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований генотерапевтических лекарственных препаратов [1].

Для того чтобы Программа была реализована и ее основные направления

имели ожидаемый эффект, необходимо своевременно уделять внимание не только вопросам организации и стимулирования собственно научных исследований на определенном направлении, но и организационно-правовым аспектам, учитывающим в системной связи и единстве все элементы жизненного цикла новых биомедицинских технологий и создаваемых на их основе инновационных продуктов (от разработки до внедрения, последующего продвижения и сопровождения медицинского применения продукта).

Одним из элементов системы разработки, государственной регистрации, производства, продвижения и медицинского применения генотерапевтических лекарственных препаратов является формирование национальной номенклатуры и ее гармонизация с международными требованиями. В данной статье сделана попытка обобщить имеющийся в этой сфере международный опыт. Анализ информационных источников позволяет сделать вывод, что разработка генотерапевтических лекарственных препаратов относится к прорывным направлениям мирового инновационного процесса в сфере биомедицины и биофармацевтики.

Так, по состоянию на начало 2019 г. результат поиска по словосочетанию «genetherapy» на сайте *clinicaltrials.gov* содержит сведения о 3 830 клинических исследованиях, в которых приводится ссылка на генную терапию [2].

Актуальность проблемы создания препаратов клеточной и генной терапии и разработки их номенклатуры подтверждается заявлением Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (FDA), озвученным в январе 2019 г. его полномочным представителем Скоттом Готтлибом и директором Центра биологической оценки и исследований Питером Марксом, о новой стратегии FDA, направленной на развитие безопасных и эффективных методов клеточной и генной терапии [3]. Они

сообщили о значительном увеличении количества препаратов клеточной и генной терапии, как находящихся на ранних стадиях разработки, так и подаваемых на регистрацию в виде заявлений на новый исследуемый лекарственный препарат (IND). Число зарегистрированных препаратов для клеточной и генной терапии будет расти в ближайшие годы, отражая значительный научный прогресс и клинические перспективы инноваций в этой области. FDA планирует к 2020 г. принимать более 200 IND заявлений в год на препараты клеточной и генной терапии, основываясь на том, что общее количество заявлений, находящихся в настоящее время на рассмотрении в Управлении, более 800. К 2025 г. FDA с учетом текущих регистрационных портфелей и клинической успешности этих инновационных продуктов прогнозирует зарегистрировать от 10 до 20 препаратов в год. В связи с этим FDA намечает расширить экспертную группу, занимающуюся оценкой заявлений на регистрацию лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии, и дополнительно включить в нее около 50 клинических экспертов, которым будет поручено осуществлять надзор за клиническими исследованиями, процессом разработки и осуществлять экспертизу этих лекарственных препаратов.

FDA констатирует поворотный момент в развитии этих технологий и их применении, аналогичный периоду конца 1990-х гг., когда шла ускоренная разработка препаратов на основе антител и включение моноклональных антител в современные схемы лечения.

В настоящее время лекарственные препараты для генной терапии обладают потенциалом лечения ранее неизлечимых заболеваний и способностью кардинально изменять течение многих тяжелых болезней. Для реализации этого потенциала FDA планирует в 2019 г. разработать новые руководства и осуществить другие изменения в структуре

ТАБЛИЦА 1 Схема наименования веществ для генной терапии на основе плазмид, вирусных векторов и бактерий с использованием двух слов

	Префикс	Инфикс	Суффикс
СЛОВО 1 (генный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Для обозначения используемого гена при наличии используются существующие инфиксы для биологических препаратов или аналогичные инфиксы как для белка, который кодируется геном, например: -цима-/cima- цитозин-дезаминаза -ермин-/ermin- фактор роста -кин-/kin- интерлейкин -лим-/lim- иммуномодулятор -лип-/lip- липаза липопротеина человека -мул-/mul- множественный ген -стим-/stim- колониестимулирующий фактор -тима-/tima- тимидинкиназа -тису-/tisu- подавление опухоли	-(гласная буква) ген/ -(з.б.)gene например, -(o)ген/ -(o)gene
СЛОВО 2 (клеточный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Для обозначения типа вирусного вектора, например: -адено-/adeno- аденовирус -кана-/cana- вирус оспы канареек -фоли-/foli- вирус оспы кур -ерпа-/erpa- вирус герпеса -ленту-/lenti- лентивирус -морбиллу-/morbilli- парамиксовирус кори -парво-/parvo- аденоассоциированный вирус -ретро-/retro- другой ретровирус -вакци-/vaci- вирус вакцины	-век/-vec (нереплицирующийся вирусный вектор) -репвек/ -репвек (реплицирующийся вирусный вектор)
		Для обозначения типа бактериального вектора, например: -лис-/lis- <i>Listeriamonocytogenes</i>	-бак/-bac (бактериальный вектор)
			-плазмид/ -plasmid (плазмидный вектор)

разработки лекарственных средств. Одним из таких изменений будет предоставление ускоренного рассмотрения и одобрения заявлений для лекарственных препаратов усовершенствованной терапии регенеративной медицины (RMAT), дающих значимое терапевтическое преимущество по сравнению с доступными методами лечения серьезных или угрожающих жизни заболеваний или состояний. Также планируется подготовка серии клинических руководств, в том числе документов по разработке лекарственных препаратов для генной терапии наследственных заболеваний крови, таких как гемофилия, и нейродегенеративных заболеваний.

Особое внимание FDA уделено созданию новых руководств по эффективной разработке и применению терапии CAR-T (англ. Chimeric antigen

receptor for T-Cell, пер. «химерный рецептор антигена Т-клеток»), не требующих дорогостоящих новых клинических исследований и предлагающих способы обеспечения безопасности и эффективности новых препаратов с помощью доступных технологий и исследований, а также (в некоторых случаях) с проведением ограниченных клинических исследований для внесения изменений. Вместе с тем FDA отмечает случаи нарушения регуляторных требований и директив разработчиками лекарственных препаратов для генной терапии, создающие проблемы безопасности для пациентов. В связи с этим FDA планирует принять в 2019 г. дополнительные меры для исключения препаратов, которые представляют значительный риск и потенциально могут причинить вред пациенту.

Еще одним новым подходом, предлагаемым FDA, является объединение нескольких спонсоров, включая академических исследователей, которые не могут самостоятельно провести индивидуальное клиническое исследование. Это позволит провести разработку инновационного дизайна исследования, с помощью которого можно провести исследование, следуя общему протоколу, и затем объединять свои клинические данные, чтобы продемонстрировать безопасность и эффективность лекарственного препарата. Препарат, в свою очередь, производится с использованием общего производственного протокола и спецификаций качества для общих клинических целей, но адаптирован для лечения, осуществляемого различными исследователями и учреждениями. Таким образом, у спонсоров появится

возможность получить статистически достоверные данные, позволяющие сформировать заявку на регистрацию нового лекарственного препарата. В руководстве, которое FDA планирует выпустить, будут более четко изложены рекомендуемые процедуры для реализации этого нового подхода.

Новые методы, основанные на применении генов, обладают огромным потенциалом для лечения некоторых трудноизлечимых заболеваний. Одновременно с этим новые возможности создают и новые

потенциальные риски. FDA направляет свои усилия как на уменьшение этих потенциальных рисков, так и на дальнейшее развитие самих инновационных методов лечения.

Для реализации программы внедрения лекарственных препаратов для генной терапии ВОЗ в 2017 г. представила номенклатурные схемы для передовых видов лечения (препараты для генной терапии, препараты для клеточной терапии, препараты для генной терапии на основе клеток и препараты для терапии на основе вирусов) – *Nomenclatures*

chemes for advanced therapies (substances for gene therapies, substances for cell therapies, substances for cell-based gene therapies and virus-based therapies) [4]. В этих схемах ВОЗ предложены следующие правила присваивания наименований препаратам для генной терапии.

Изначально в 2005 г. участники экспертной группы МНН формально утвердили номенклатурную схему препаратов для генной терапии, состоящую из двух слов и позволяющую осуществлять присвоение непатентованных наименований.

ТАБЛИЦА 2 Схема наименования генетически модифицированных препаратов для генной терапии на основе клеток

	Префикс	Инфикс		Суффикс
СЛОВО 1 (генный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Для обозначения используемого гена при наличии используются существующие инфиксы для биологических препаратов, например: -цима-/- <i>cima</i> - цитозин-дезаминаза -ермин-/- <i>ermin</i> - фактор роста -кин-/- <i>kin</i> - интерлейкин -лим-/- <i>lim</i> - иммуномодулятор -лип-/- <i>lip</i> - липаза липопотеина человека -мул-/- <i>mul</i> - множественный ген -стим-/- <i>stim</i> - колониестимулирующий фактор -тима-/- <i>tima</i> - тимидинкиназа -тису-/- <i>tisu</i> - подавление опухоли		-(гласная буква) <i>ген</i> / -(з.б.) <i>gene</i> например, -(о) <i>ген</i> / -(о) <i>gene</i>
СЛОВО 2 (векторный компонент)	Произвольный для получения благозвучного и отличительного наименования	Инфикс 1: Обработка ^{а)}	Инфикс 2: Тип клеток	-цел/- <i>cel</i> (клетка)
		Для обозначения, если применимо, вида обработки, которой подвергнуты клетки, с использованием, где это возможно, существующих инфиксов для обработки ^{б)} , например: -фус-/- <i>fus</i> -слияние клеток	Для обозначения основного типа клеток ^{с)} с использованием, где это возможно, существующих инфиксов для типов клеток ^{д)}	

^{а)} Хотя для одного МНН могут существовать более одного вида обработки, следует избегать, где это возможно, длинных наименований. – ^{б)} В случае таких видов обработки, как наращивание клеток и активация клеток (цитокинами/лекарственными препаратами и т. п.), инфикс не требуется, и такая информация указывается в описании. – ^{с)} Остаточные клетки, которые не участвуют в предназначенной функции, не указываются. – ^{д)} Инфиксы, отражающие тип/источник клеток [5]:

хондрциты:	-хо(н)-/- <i>co(n)</i> -
клетки первичного канатика:	-кор-/- <i>cor</i> -
дифференцированные стволовые клетки (не входящие в какую-нибудь другую категорию):	-дефитем-/- <i>defitem</i> -
дендритные клетки:	-ден-/- <i>den</i> -
эндотелиальные клетки:	-энд(о)-/- <i>end(o)</i> -
гепатоциты:	-еп(а)-/- <i>ep(a)</i> -

фибробласты:	-фи(б)-/- <i>fi(b)</i> -
инсулоциты:	-исле-/- <i>isle</i> -
кератиноциты:	-кер(а)-/- <i>ker(a)</i> -
лимфоциты/моноциты/антиген-представляющие клетки (лейкоциты):	-лей-/- <i>leu</i> -
мезенхимные стромальные клетки:	-местро-/- <i>mestro</i> -
миобласты:	-мио(б)-/- <i>mio(b)</i> -
клетки яичника:	-ова-/- <i>ova</i> -
клетки плаценты:	-пла(ц)-/- <i>pla(c)</i> -
почечные тубулярные клетки:	-рен-/- <i>ren</i> -
ретикулярные эпителиальные клетки:	-рет-/- <i>ret</i> -
стволовые клетки:	-тем-/- <i>tem</i> -
клетки яичка:	-теси-/- <i>tesi</i> -
опухолевые клетки:	-ту-/- <i>tu</i> -
уротелиальные клетки:	-ур-/- <i>ur</i> -

В 2016 г. была представлена обновленная схема наименования препаратов для генной терапии с использованием векторов на основе последовательностей рекомбинантных нуклеиновых кислот (ДНК-векторов, например, плазмидной ДНК, «оголенной» (депротеинизированной) или комплексной), генетически модифицированных микроорганизмов (бактериальных векторов) или вирусов (репликационно-дефектных, репликационно-компетентных или репликационно-условных (с зависимой от условий репликацией) вирусных векторов) (табл. 1). Эта схема не применяется для генной терапии, основанной на введении генетически модифицированных клеток, хотя для производства этих клеток может использоваться вектор *ex-vivo* или *in-vitro*.

В случае наименования препаратов для генной терапии на основе неплазмидной ДНК второе слово в наименовании не используется.

В 2016 г. участники экспертной группы МНН формально утвердили гармонизированную номенклатурную схему МНН/USAN препаратов для генной терапии на основе клеток, позволяющую осуществлять присвоение непатентованных наименований для таких препаратов. Следует упомянуть, что наименования, которые были присвоены до утверждения данной схемы, могли быть разработаны на основе других правил.

В таблице 2 представлена схема наименования генетически модифицированных препаратов для генной терапии на основе клеток, за исключением минимально модифицированных гемопоэтических элементов и комбинаций веществ, для которых не присваиваются наименования.

Информация об обработке и/или модификации и вид лечения на основе клеток (т.е. аллогенное, аутогенное и ксеногенное) указываются в описании к препарату.

В качестве примеров использования номенклатурных схем в таблице 3 представлен перечень лекарственных препаратов для генной

ТАБЛИЦА 3 Лекарственные препараты для генной терапии, зарегистрированные FDA

Торговое наименование	МНН	Разработчик
IMLYGIC	Talimogenelaherparepvec	BioVex, Inc., подразделение Amgen Inc.
KYMRIAH	Tisagenlecleucel	Novartis Pharmaceuticals Corporation
LUXTURNA	Voretigeneparvovec	Spark Therapeutics Inc.
YESCARTA	Axicabtageneclisoleucel	KitePharma Inc.

терапии, зарегистрированных FDA, с утвержденными торговыми и международными непатентованными наименованиями [6].

Для Российской Федерации, делающей первые шаги в исследуемом направлении, необходим учет изложенного международного опыта и выработанных рекомендаций, что позволит, во-первых, создавать «полноценные» инновационные продукты, имеющие экспертный потенциал, во-вторых, разрабатывать и реализовывать эффективные механизмы контроля в отношении поступающих на национальный рынок из других стран генотерапевтических лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о целесообразности гармонизации национальной номенклатуры генотерапевтических

лекарственных препаратов со схемой, рекомендованной ВОЗ.

При реализации Указа Президента «О развитии генетических технологий в Российской Федерации» от 28 ноября 2018 г. №680 и Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы необходимо учитывать эти современные мировые тенденции. Унифицированный подход к выбору наименований генотерапевтических лекарственных препаратов облегчит вывод высокотехнологичной биофармацевтической продукции отечественных производителей на зарубежные рынки, а также упростит научную экспертизу, государственную регистрацию, а также контроль за обращением зарубежных продуктов, осуществляемый российскими регуляторными органами.



ИСТОЧНИКИ

1. Рекомендации по организации производства, оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований генотерапевтических лекарственных препаратов. М.: «Лаборатория знаний», 2018, 95 с.
2. <http://clinicaltrials.gov>.
3. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M. D. and Peter Marks, M. D., Ph.D., Director of the Center for Biologics Evaluation and Research on new policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies. <https://www.fda.gov/NewsEvents/>

4. Newsroom/PressAnnouncements/ucm629493.htm.
5. Nomenclature schemes for advanced therapies (substances for gene therapies, substances for cell therapies, substances for cell-based gene therapies and virus-based therapies) https://www.who.int/medicines/services/inn/Nomenclature_schemes_advanced_therapies_201707.pdf.
6. Олефир Ю.В. и др. Номенклатура биомедицинских клеточных продуктов. Ремедиум. 2017; 3: 6–11.
7. FDA. Approved Cellular and Gene Therapy Products <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/default.htm>.



ФАРМПРОБЕГ 2019

ОБЪЕДИНЯЯ ФАРМСООБЩЕСТВО

27 МАЯ — 3 ИЮНЯ

**Казань — Н. Новгород — Московская обл. —
Калуга — Владимирская обл. — Ярославль —
В. Новгород — С.-Петербург**



РЕКЛАМА

Подробности на www.pharmprobeg.ru

Гагик ГАЛСТЯН:

«Диабетическая полинейропатия – очень распространенное заболевание, прогрессирование которого можно предотвратить»

Одним из наиболее частых и опасных осложнений сахарного диабета (СД) признана диабетическая полинейропатия (ДПН) – болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон и приводящая пациента к инвалидности.

О мерах, позволяющих снизить риск заболеваемости, возможностях современной диагностики и терапии ДПН мы решили поговорить с Гагиком ГАЛСТЯНОМ, заведующим отделением диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, профессором, д.м.н.

? *Уважаемый Гагик Радикович, ДПН – тяжелое заболевание, развивающееся на фоне СД и существенно ухудшающее качество жизни больных. Каковы его основные особенности и насколько высока распространенность?*

– ДПН гетерогенна по своей природе, она поражает разные отделы периферической нервной системы (ПНС), в структуру которой входят различные типы нервных волокон: тонкие немиелинизированные, толстые миелинизированные и волокна со средним уровнем миелинизации. Что касается распространенности заболевания, то эти данные значительно варьируют из-за сложности диагностики и методов, которые используются для верификации диагноза. Согласно некоторым научным публикациям, частота выявления ДПН в среднем колеблется в пределах от 30 до 65%. Более точной оценки не существует, поскольку большие эпидемиологические исследования с участием пациентов разных возрастных групп, с разной длительностью течения сахарного диабета, не проводились. В то же время можно определенно сказать, что ДПН – это очень распространенное заболевание. Оно реже встречается в дебюте СД и намного



Профессор Г.Р. Галстян

чаще – до 90% – среди людей, давно страдающих СД. Наиболее высок риск ДПН в возрастной группе старше 65 лет.

? *В какой степени грамотная профилактика может предотвратить развитие ДПН?*

– Прежде чем говорить о профилактике ДПН, следует определить факторы, влияющие на ее развитие. Гипергликемия, нарушение углеводного обмена – ведущий, но не единственный фактор риска, особенно

если речь идет о СД II типа. На формирование ДПН также могут влиять артериальная гипертензия, избыточный вес, дислипидемия, курение и злоупотребление алкоголем. Все вышеперечисленные факторы являются модифицируемыми. Для профилактики мы рекомендуем больным нормализовать уровень сахара в крови, артериальное давление, обмен липидов.

Важно отметить, что снижение веса очень существенно улучшает прогноз ДПН. Проводилось исследование с участием больных с преддиабетом, в рамках которого оценивали толщину нервных волокон в коже. Выяснилось, что у пациентов, страдающих ожирением, толщина нервных волокон уменьшена, т.е. имеются начальные признаки нейропатии. После снижения веса происходит даже реиннервация, увеличивается количество нервных окончаний. Двигательная активность также способствует нормализации функционирования ПНС. Некоторые виды физических упражнений, например упражнения на баланс, на удержание равновесия, существенным образом улучшают состояние больных с нейропатией. Ряд исследований показали, что такие занятия повышают скорость распространения нервных импульсов.

Что касается лекарственной профилактики, то пациентам с СД в обязательном порядке назначают статины. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о целесообразности применения фибратов. Масштабное клиническое исследование, проведенное в Австралии, показало, что фибраты в определенной степени снижают риск возникновения микрососудистых осложнений.

? Чем опасно данное заболевание?

– Одним из осложнений ДПН является т.н. стопа Шарко – диабетическая нейроостеоартропатия, развитие которой может привести к нарушению костного скелета стопы (страдают связочный аппарат, сухожилия), а затем патологическому изменению формы стопы и коллапсу ее свода. У пациентов могут возникать мелкие, малотравматичные переломы, открытые незаживающие раны. На фоне сниженной чувствительности больные их не ощущают, в то время как процесс травматизации становится постоянным. Из-за незаживающих трофических язв стопы может потребоваться ампутация нижних конечностей. Поэтому при отсутствии специфического лечения пациента ожидает длительная нетрудоспособность или стойкая инвалидизация.

На фоне нейропатии также ухудшается работа сигнальной системы по распознаванию гипогликемии. Это очень важно, особенно на фоне постоянного приема инсулина или сахароснижающих препаратов. Такие больные могут умереть во сне из-за продолжительной гипогликемической комы, которую не почувствовал организм. Кроме того, ДПН может приводить к развитию сердечной недостаточности, нарушениям ритма сердца. У больных существует риск внезапной сердечной смерти.

? Каковы ключевые проявления ДПН? В чем заключаются основные подходы к ее диагностике?

– Ключевыми проявлениями ДПН могут быть болевые ощущения, но они появляются не всегда. Это зависит от стадии нейропатии. На ранних стадиях болевой синдром выражен сильнее, на поздних – боль носит более замаскированный характер. Она может напоминать такие ощущения, как удары тока, «ползание мурашек», онемение.

Иногда боль ограничивает движения или вовсе делает их невозможными. В такой ситуации очень важны активные расспросы больных на приеме у врача. Разработаны специальные опросники, которые помогают понять, есть ли у пациента болевая нейропатия. Если она подтверждается, врач должен определить интенсивность этих болей и степень тяжести заболевания. Это могут быть как начальные стадии развития диабетической полинейропатии, так и более тяжелые состояния.

Кроме того, необходимо исследовать разные виды чувствительности – вибрационную, тактильную, температурную. Для этого разработан специальный инструментарий. Он очень простой в применении, но им нужно уметь пользоваться. Для диагностики ДПН также применяются методы объективизации, но они, как правило, оценивают функцию толстых миелинизированных волокон, (например, нейромиография), тогда как ПНС состоит не только из нервных волокон, покрытых миелином.

Состояние немиелинизированных нервных волокон оценить очень сложно. Существующие диагностические методы имеют большую вариабельность. Условным золотым стандартом является панч-биопсия, но ее проводят в редких случаях. Между тем в исследовательских целях этот метод применяется, с его помощью оценивают плотность и разветвленность нервных волокон. Разработан и используется метод конфокальной микроскопии. С помощью специального прибора врач может увидеть на роговице глаза мелкие нервные волокна. Этот метод неинвазивный, безболезненный, слегка дискомфортный из-за соприкосновения геля с роговицей. В реальной клинической практике он практически не используется из-за своей дороговизны, поскольку нуждается в определенном оборудовании, специальной программе и персонале, обученном интерпретировать увиденное.

? Что включает современная фармакотерапия заболевания? Какие препараты применяются для патогенетического и симптоматического лечения?

– В случае ДПН, сопровождающейся выраженным болевым синдромом, назначают антиболевую симптоматическую терапию адьювантными анальгетиками. По сути, это симптоматическое лечение с патогеническим компонентом, влияющее на механизмы формирования нейропатической боли. Данная терапия включает применение препаратов, которые снижают возбудимость нервного волокна, – противосудорожные ЛС (препараты первой линии – габапентин, прегабалин), а также некоторые селективные антидепрессанты, в частности ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин, который является классическим антидепрессантом, но среди показаний указана и диабетическая полинейропатия). Также могут использоваться местные средства (мази), среди которых есть препараты 1, 2 и 3-й линии. Если необходимый терапевтический эффект не достигается, используют малые опиаты. Часть пациентов при умеренных проявлениях ДПН принимают препараты тиоктовой (альфа-липовой) кислоты.

И наконец, разработаны электрофизиологические методы лечения, т.н. Frem's-терапия. Метод основан на проведении электростимуляции токами разной частоты. Но его доказательная база невелика, потому что по объективным причинам крупных исследований не проводилось. В то же время в ряде серьезных исследований показано, что ношение качественной ортопедической обуви снижает риск образования ран стопы. Пациентам также доступны «умные» стельки с сенсорами, которые позволяют модифицировать стопу в зависимости от приходящей нагрузки. В развитии данного направления терапии я вижу большие перспективы.

Беседовала **Ирина Широкова**,
«Ремедиум»



Юлия ПРОЖЕРИНА, к.б.н., «Ремедиум»

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-30-33>

Диабетическая полинейропатия: от проблемы к решению

Сахарный диабет (СД) является острой неинфекционной эпидемией современного мира. Неуклонный рост числа больных, а также поздняя диагностика заболевания определяют высокую актуальность этой проблемы. Одним из самых опасных осложнений СД является диабетическая полинейропатия (ДПН), для замедления прогрессирования которой важна грамотно подобранная фармакотерапия [1].

Согласно определению, ДПН – хроническое осложнение СД, представляющее собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон. ДПН является одним из наиболее распространенных поздних осложнений СД и главной причиной развития язв стоп. Повреждение нервных волокон в ряде случаев предшествует развитию других осложнений СД и может выступать в качестве первого клинического признака нарушения углеводного обмена. ДПН не только ухудшает качество жизни больных СД, но и приводит к увеличению инвалидизации и смертности.

По данным литературных источников, ДПН развивается в различные сроки практически у всех больных СД. При этом вероятность появления ДПН зависит от большого числа факторов. Существует множество теорий относительно причин и механизмов развития ДПН, но на данный момент наиболее актуальны четыре из них: метаболическая, сосудистая, наследственная и дизиммунная [1].

На сегодняшний день нет методов, позволяющих полностью излечить ДПН. Однако ряд подходов позволяет контролировать течение заболевания и улучшать

его прогноз. Важно осуществлять профилактические мероприятия, направленные на предупреждение образований трофических изменений и язв на диабетической стопе. Они включают визуальный осмотр ног и рутинную подиатрическую помощь. Подтвержденным методом лечения, способным замедлять прогрессирование диабетической нейропатии, является эффективный контроль над гликемией у пациентов с инсулинзависимым СД [2], т.к. основным патогенетическим фактором развития ДПН считается гипергликемия [1].

SUMMARY

Keywords: *diabetic polyneuropathy, diabetes, treatment, alpha-lipoic acid*

Diabetes mellitus (DM) is a challenging non-infectious epidemic of the modern world. A steady increase in the number of patients and late diagnosis of the disease predestine the high relevance of this problem. Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most dangerous complications of diabetes. Choosing the right-pharmacotherapy is important to correctly slow down the progression of DPN [1].

Julia PROZHERINA, Cand. of Sci.(Biol.), Remedium

DIABETIC POLYNEUROPATHY: FROM PROBLEM TO SOLUTION

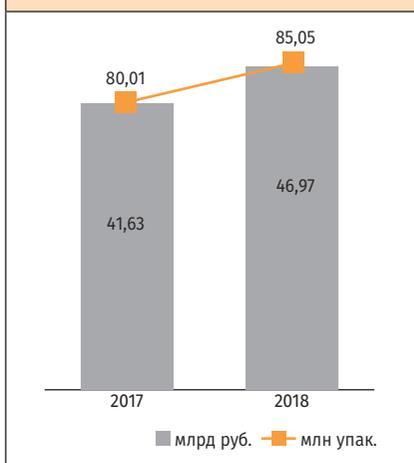
Ключевые слова:

диабетическая полинейропатия, диабет, лечение, альфа-липоевая кислота

На фоне адекватного контроля уровня глюкозы в крови проявления ДПН могут подвергаться частичному регрессу. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при лечении СД, является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). С другой стороны, важно избегать выраженных колебаний уровня сахара в крови, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на нервные волокна. Повторные эпизоды тяжелой длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии могут быть причиной появления или усиления полиневропатии. Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением полиневропатии четко выявляется у пациентов с СД 1-го типа, в то же время у больных СД 2-го типа ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось доказать, что более интенсивная терапия СД 2-го типа замедляет прогрессирование полиневропатии. Таким образом, оптимизация контроля гипергликемии не решает всех проблем, хотя она, безусловно, необходима. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные звенья патогенеза ДПН [3].

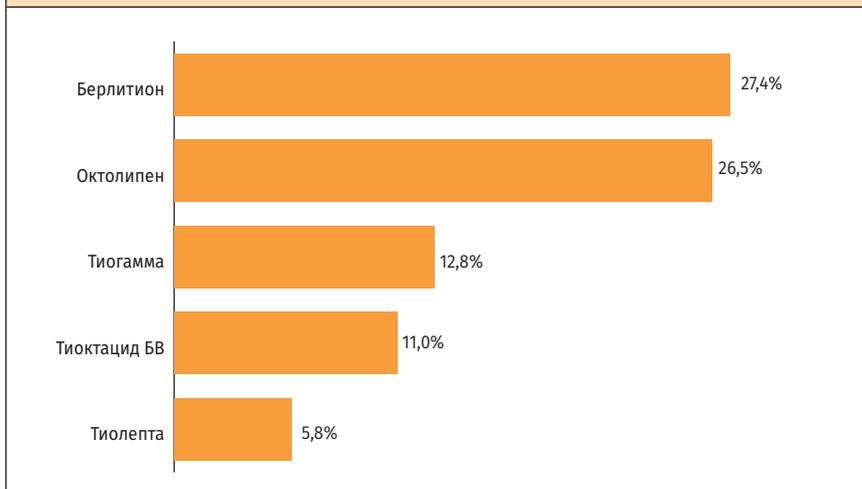
В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен целый ряд препаратов, предназначенных

РИСУНОК 1 Динамика рынка ЛП, применяемых для лечения сахарного диабета и его осложнений



Источник: IQVIA

РИСУНОК 2 Топ-5 препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты по итогам 2018 г., % руб.



Источник: IQVIA

для лечения больных СД. Эти средства относятся к разным фармакологическим группам и предназначены как для контроля уровня глюкозы в крови, так и для устранения осложнений этого заболевания. Согласно данным компании IQVIA, в 2018 г. объем рынка препаратов, предназначенных для лечения СД и его осложнений¹, достиг 46,97 млрд руб. в ценах закупки, или 85,05 млн упаковок (рис. 1). По сравнению с 2017 г. данный сегмент вырос на 12,8% в стоимостном и на 6,3% в натуральном выражении. На рынке препаратов, применяемых для лечения СД, наиболее востребован метформин, возглавляющий рейтинг международных

непатентованных наименований и демонстрирующий положительный прирост продаж к 2017 г. Высока потребность в препаратах гликлазида и глибенкламида, а также его комбинации с метформинном (табл.). В то же время одним из самых быстрорастущих ЛП рейтинга топ-5 является тиоктовая (альфа-липоевая) кислота. Она занимает 4-е место в общем рейтинге продаж в натуральном выражении среди всех препаратов, предназначенных для лечения СД и его осложнений (табл.), что свидетельствует о высокой востребованности средств этого состава на рынке.

Лечение с применением тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты

не только относится к патогенетическим подходам терапии, но и считается «золотым стандартом» патогенетического лечения ДПН [4]. Доказано, что одним из ключевых патогенетических механизмов формирования ДПН является оксидативный стресс, приводящий к повреждению эндотелия сосудов и нервных волокон. На сегодняшний день среди всех лекарственных средств, позиционируемых как антиоксиданты, только препараты альфа-липоевой кислоты имеют доказательную базу клинической эффективности при ДПН. Альфа-липоевая кислота – липофильный антиоксидант, восстанавливающийся при введении в организм до дигидролипоевой кислоты, которая, в частности, нейтрализует свободные радикалы, супероксиды [5]. Результаты метаанализа клинических исследований (КИ) подтвердили эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты при ДПН в дозе 600 мг/сут в форме внутривенных инфузий в течение 3 нед. По итогам совещания экспертов в области лечения ДПН в Торонто в 2009 г. альфа-липоевая кислота – единственный препарат, который можно

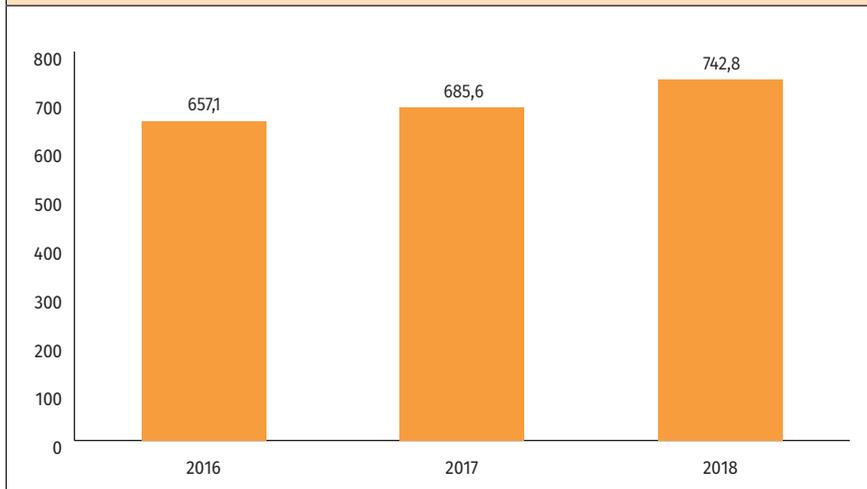
ТАБЛИЦА Топ-5 МНН, применяемых для лечения сахарного диабета и его осложнений, упак.

№	МНН	Объем продаж, млн упак.		Прирост, % упак.
		2017	2018	
1	Метформин	28,8	33,0	14,6%
2	Гликлазид	14,8	14,8	-0,1%
3	Метформин + глибенкламид	6,5	5,3	-18,3%
4	Тиоктовая кислота	4,1	4,4	7,7%
5	Глибенкламид	4,0	3,6	-10,6%

Источник: IQVIA

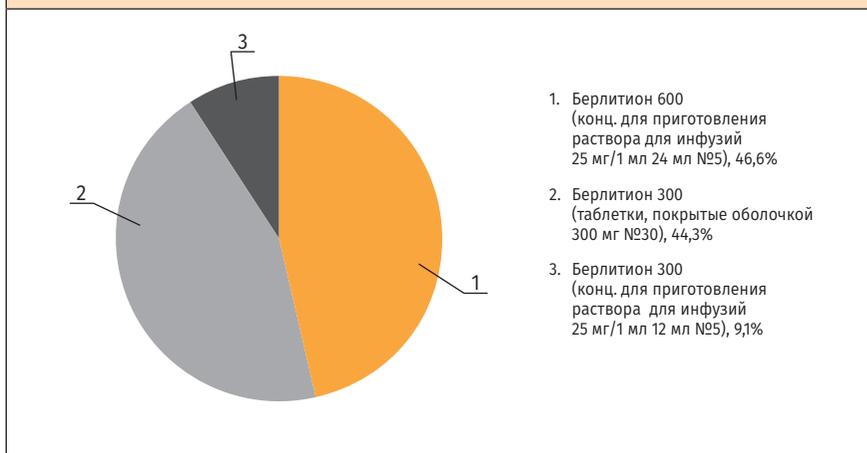
¹ Учитывались объемы продаж препаратов EPHMRA-группы A10.

РИСУНОК 3 Динамика продаж препарата Берлитион за 2016–2018 гг., млн руб. в ценах конечного потребления



Источник: розничный аудит IQVIA

РИСУНОК 4 Долевое соотношение объемов продаж в структуре бренда Берлитион® по торговым наименованиям с учетом форм выпуска, % руб.



Источник: IQVIA

относить к патогенетической терапии ДПН [5]. Именно благодаря своим свойствам альфа-липоевая кислота включена в рекомендации Международной диабетической федерации (IDF) как средство этиопатогенетической терапии по лечению диабетической стопы [6]. Приказом 1577н МЗ РФ² препараты тиоктовой кислоты рекомендуются в качестве метаболической терапии диабетической полинейропатии в суточной дозе 600 мг.

Среди препаратов на основе альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты наибольший объем продаж в стоимостном выражении приходится на бренд Берлитион® (доля 27,4% в руб. в 2018 г., рис. 2). По итогам 2018 г. было реализовано порядка 990 тыс. упаковок препарата Берлитион® на сумму свыше 686 млн руб. в ценах закупки, или 780 млн руб. в ценах конечного потребления. Более 90% объема его продаж приходится на розничный сегмент

рынка. Отметим, что на протяжении последних 3 лет продажи препарата Берлитион® в аптечном секторе устойчиво растут (рис. 3).

Бренд Берлитион® представлен на рынке в виде двух торговых наименований – Берлитион® 300 (таблетки и концентрат для приготовления раствора для инфузий) и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий), различающихся по количеству действующего вещества. В структуре бренда наибольший объем реализации составляет Берлитион® 600–46,6% в руб., еще порядка 44,3% занимает Берлитион® 300 в таблетированной форме. Наконец, оставшиеся 9,1% – Берлитион® 300 в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (рис. 4).

Препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты прошли проверку временем и доказали свою эффективность у многих сотен тысяч пациентов. Разработаны четкие показания к их назначению. Лечение препаратом Берлитион® хорошо сочетается с любыми современными сахароснижающими препаратами. В связи с этим больным не приходится изменять тактику лечения СД, а лишь корректировать дозы препаратов из-за свойства тиоктовой кислоты снижать гипергликемию. Также тиоктовая кислота совместима с гипотензивными средствами, которыми часто приходится лечить артериальную гипертензию у больных СД, в частности с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (АII): их широко применяют как при СД1, так и при СД2 [7].

Берлитион® показан больным СД 1-го типа или СД 2-го типа с диабетической нейропатией любой формы: сенсомоторной симметричной или фокальной, автономной нейропатией с поражением разных систем – кардиальной, гастроинтестинальной, урогенитальной, при этом распространенность процесса не играет существенной роли: тиоктовую кислоту необходимо назначать и при полинейропатии,

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №1577н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической полинейропатии».

и при очаговом поражении нервных волокон [7].

Эффективность тиоктовой кислоты при ДПН подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых КИ, ключевыми из которых считаются ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I и NATHAN II. Показано, что 3-недельный курс внутривенного введения тиоктовой кислоты уменьшает позитивные сенсорные симптомы и другие клинические проявления полиневропатии. По результатам исследования SYDNEY I, проведенного в России, подтверждена клиническая эффективность трехнедельного курса внутривенного введения альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут. Исследование NATHAN II также подтвердило эффективность трехнедельного курса внутривенного введения препарата.

По результатам исследований ALADIN II, SYDNEY II, NATHAN I на фоне применения таблетированной формы альфа-липоевой кислоты

отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности симптомов ДПН [5].

Учитывая результаты КИ, была разработана оптимальная схема лечения препаратами альфа-липоевой кислоты (Берлитион®). При ДПН их назначают внутривенно в дозе 600 мг ежедневно. После окончания курса внутривенных инфузий альфа-липоевую кислоту принимают перорально по 600 мг 1 раз в день натощак. Терапию проводят повторными курсами по 3 мес. [4, 8].

Для лечения ДПН может применяться широкий спектр лекарственных средств с разным механизмом действия, как симптоматического, так и патогенетического действия. В то же время препараты альфа-липоевой кислоты, в частности Берлитион®, – единственные лекарственные средства, рекомендованные в качестве патогенетической терапии ДПН [5], эффективность и высокий профиль безопасности которых доказаны в контролируемых КИ.



ИСТОЧНИКИ

1. Хорева О.В., Артемова Н.А., Хорева Е.А. Диабетическая полинейропатия. 2017. <https://science-education.ru/pdf/2017/3/26480.pdf>.
2. Черненко И.И. Диабетическая полинейропатия как грозное осложнение диабета (клинический случай). International Trends in Science and Technology. 2017;5:53-59.
3. Левин О.С. Диабетическая полинейропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. Клиницист. 2013;2:54-62.

4. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии. Журнал неврологии и психиатрии. 2018;1:103-109.
5. Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. Медицинский совет. 2015;7:18-22.
6. IDF Clinical Practice Recommendations (CPR) on the Diabetic Foot – 2017.
7. Терещенко И.В. Берлитион® – залог успеха в лечении полинейропатии. Поликлиника. 2014;5:21-24.
8. Инструкция по применению к препарату Берлитион®.

Ноябрь

III Общероссийская конференция
с международным участием

29–30 ноября 2019 года
Москва



FLORES VITAE

Поликлиническая
педиатрия

- Десятилетие детства в РФ: задачи, проблемы, перспективы.
 - Амбулаторно-поликлиническая педиатрия — передний край борьбы за здоровье детей.
 - Стратегия борьбы с распространением антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года: между протоколами и здравым смыслом. Рациональное назначение антибиотиков как вопрос выживания человечества.
 - Питание детей: спорное и бесспорное. Контраверсии естественного и искусственного вскармливания.
 - Часто болеющие дети — подходы к ведению и оздоровлению в критериях доказательной медицины.
 - Аллергические заболевания: что возможно с современных позиций? Антигенспецифическая иммунотерапия и перспективы преодоления иммунной нетолерантности.
- Латентный железодефицит и анемия: от своевременной диагностики к эффективной коррекции.
 - «Синдром прорезывания зубов»: излюбленная маска острых заболеваний раннего возраста.
 - «Подводные камни» практической иммунопрофилактики. Новое в национальном календаре прививок.
 - Диспансеризация: как извлечь максимум пользы с минимумом сложностей?
 - Паллиативная помощь в педиатрии: вылечить — нельзя, помочь — можно.
 - Роль медицинских сестёр в оказании педиатрической помощи — прицел на будущее.
 - Ответственность между неонатальной и амбулаторной педиатрической службой.

NEW! Школы дифдиагноза

Лихорадка • кашель • судороги • боль в животе • рвота • сыпь • ожирение • одышка

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, гостиничный комплекс «Измайлово», корпус «Гамма-Дельта» (Измайловское ш., д. 71, корп. 4 Г-Д)



НППБ
инициатива



StatusPraesens
pro familia





MARC



РУДН

+7 (499) 346 3902

ova@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens

РЕКЛАМА

Д.Ю. БЕЛОУСОВ¹, А.Е. ЧЕБЕРДА¹, Е.В. АФНАСЬЕВА¹, М.В. ЖУРАВЛЕВА^{3,4}, Д.Д. САКАЕВА²

¹ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан», Россия

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-34-44>

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов киназы анапластической лимфомы

для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической формой немелкоклеточного рака легкого с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (ALK)

АКТУАЛЬНОСТЬ. Высокая эффективность ингибиторов киназы анапластической лимфомы для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической формой немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – ALK), а также их высокая стоимость делает актуальной оценку клинико-экономической целесообразности их применения в РФ. Цель. Оценка эффективности затрат при применении ингибиторов киназы анапластической лимфомы – церитиниба и кризотиниба, а также оценка финансовых последствий применения препарата церитиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения. **МЕТОДОЛОГИЯ.** Проведены анализы «затраты – эффективность», «затраты – полезность», а также анализ влияния на бюджет с использованием результатов согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching adjusted indirect comparison – MAIC) и на основе модели Маркова, которая оценивает длительность выживаемости без прогрессирования (ВВП), число сохраненных лет жизни (Life years – LY), число сохраненных лет жизни с поправкой на качество (quality adjusted life years – QALY) и прямые медицинские затраты. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Стоимость лечения церитинибом в течение года (1,36 млн руб.) ниже на 55% стоимости лечения кризотинибом (3,03 млн руб.). Общие трехлетние прямые затраты на одного пациента на церитинибе (2,13 млн руб.) ниже на 41%, чем затраты на кризотинибе (3,60 млн руб.). Учитывая, что применение церитиниба характеризовалось более длительной ВВП, более высокими значениями LY и QALY, то с точки зрения анализа «затраты – эффективность» и анализа «затраты – полезность» схема с церитинибом признана предпочтительной по отношению к схеме с кризотинибом. Увеличение доли использования церитиниба в целевой популяции численностью 240 больных до 45% при одновременном снижении применения кризотиниба в течение трех лет приведет к экономии бюджета до 56,5 млн руб. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Значимые клинико-экономические преимущества церитиниба по сравнению с кризотинибом говорят о целесообразности расширения назначения препарата церитиниб в 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, транслокация гена ALK, церитиниб, кризотиниб, ингибитор киназы анапластической лимфомы, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого – наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование (ЗНО). В мире ежегодно регистрируется около 1,6 млн новых случаев рака легкого и умирает около 1,3 млн человек, что составляет 13% всех заболевших злокачественными новообразованиями и 18% умерших от них. В 2025 г. данные показатели, согласно прогнозам, составят 2,2 и 1,9 млн человек соответственно. В развитых странах заболеваемость раком легкого составляет 47,4 на 100 000 у мужчин и 27,8 на 100 000 у женщин, в развивающихся странах – 18,6 и 11,1 на 100 000 у мужчин и женщин соответственно [1].

В Российской Федерации заболеваемость раком легкого является одной из самых высоких в мире. В структуре онкологической заболеваемости ЗНО рак трахеи, бронхов, легкого

занимает третье место (10,1%), у мужчин – первое место (17,6%) [2]. В 2016 г. ЗНО трахеи, бронхов, легкого было диагностировано в 60 467 случаях, показатель заболеваемости составил 41,23 на 100 000 человек [2]. Всего на учете с данным диагнозом в 2016 г. состоял 137 381 человек, показатель распространенности заболевания составил 93,8 на 100 000 человек [3]. Рак легкого является наиболее распространенной причиной смерти вследствие онкологических заболеваний в РФ: в структуре смертности от ЗНО наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%), у мужчин – 26,5% (первое место), у женщин – 6,8% (четвертое место) [2]. ЗНО трахеи,

бронхов, легкого относится к патологиям с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, летальность в течение года с момента установления диагноза в РФ в 2016 г. достигла 50,6% [3]. Порядка 92% в структуре ЗНО органов дыхания (ЗНО трахеи, бронхов, легкого) приходится на рак легкого [4]. В морфологической структуре рака легкого свыше 80% опухолей представлено немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [5]. К моменту установления диагноза более 70% всех пациентов имеют распространенную форму заболевания. Выбор варианта лечения НМРЛ в настоящее время определяется молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Третьей

по распространенности клинически значимой мутацией является активирующая мутация гена киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – ALK), выявляемая у 3–5% пациентов с НМРЛ [8, 9]. Дикий ген ALK в нормальных условиях кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор ALK, передающий внутрь клетки активирующий сигнал, включая PI3K и JAK-киназы [10]. В настоящее время известно, что ALK приобретает онкогенные свойства различными путями – через мутации гена ALK с повреждением его функции, через гиперэкспрессию специфического ALK-белка или чаще через транслокацию участков хромосом с образованием функционально активного химерного гена. Гиперэкспрессия химерного гена ALK сопровождается патологической активацией ALK-рецептора и соответствующих сигнальных путей. Однажды возникшая неконтролируемая пролиферация в клетке неизбежно приводит к ее опухолевому перерождению. Таким образом, несмотря на относительно небольшую распространенность, активация ALK для данной группы пациентов играет ключевую роль в онкогенезе и развитии опухоли [11, 12].

Первый высокоэффективный таргетный препарат для лечения распространенного ALK-позитивного НМРЛ кризотиниб был зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration – FDA) в 2011 г. на основании результатов II фазы клинического исследования. Препарат принадлежит к классу высокоселективных ингибиторов тирозинкиназы, которые блокируют передачу сигналов в ядро клеток вследствие подавления ALK-гибридного белка, что приводит к остановке роста опухоли или ее уменьшению.

В 2014 г. появился высокоселективный ингибитор тирозинкиназы следующего поколения – церитиниб. FDA ускоренно одобрило церитиниб для лечения пациентов с метастатическим ALK-позитивным НМРЛ,

SUMMARY

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK gene translocation, Ceritinib, Crizotinib, anaplastic lymphoma kinase inhibitor, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Based on both the high effectiveness of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in treatment of advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer and high medication costs, the pharmacoeconomic analysis of ceritinib and crizotinib in Russia is needed. **Objective:** to conduct a cost-effectiveness analysis and budget impact analysis of 1st line treatment (ALK inhibitors – ceritinib vs crizotinib) of advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in Russian healthcare circumstances. **Methods:** To conduct cost-effectiveness analysis (including cost-utility analysis) and budget impact analysis, a Markov model was developed. Using results of matching adjusted indirect comparison (MAIC), the model compared progression-free survival, life years (LY), quality adjusted life years gained (QALY) and treatment costs. Cost-effectiveness analysis considered direct medical costs (costs of medication treatment with ceritinib and crizotinib; costs of adverse event management; costs of inpatient and outpatient treatment due to progression of the disease). Budget-impact analysis considered only medication treatment with ceritinib and crizotinib costs. Time horizon was limited to local state budget planning approach – three years. The number of patients for budget impact analysis was derived from local statistics. **Results:** Annual cost of treatment with ceritinib (1,36 Mln. RUB or \$20,8 thousands per patient) is 55% less than with crizotinib (3,03 Mln RUB or \$55,05 thousands per patient). Total costs of three-years' treatment with ceritinib (2,1 Mln. RUB or \$32,5 thousands per patient) is 41% less than with crizotinib (3,6 Mln. RUB or \$55,05 thousands per patient). Lower costs together with higher PFS, LY and QALY led to dominant cost-effectiveness of ceritinib in comparison with crizotinib. In case of concurrent increasing of using ceritinib in clinical practice up to 45% and decreasing of using crizotinib down to 25%, the total medication cost savings in group of 240 patients will be up to 56,5 Mln RUB or \$864,5 thousands. **Conclusion:** Dominant cost-effectiveness and significant budget savings of ceritinib in comparison with crizotinib is the rationale for increasing prescribing of the former in 1st line treatment of advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in Russia.

Belousov D.Yu.¹, Cheberda A.E.¹, Afanasieva E.V.¹, Zhuravleva M.V.^{3,4}, Sakaeva D.D.²

¹LLC Center for pharmacoeconomics research, Moscow, Russian Federation

²State autonomous clinical oncology center of Ministry of Health in Bashkortostan Republic, Bashkortostan republic, Russian Federation

³Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

PHARMAECONOMIC ANALYSIS OF ALK INHIBITORS IN TREATMENT OF ADVANCED OR METASTATIC ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ранее получавших кризотиниб и не ответивших на лечение. В 2017 г. FDA одобрило церитиниб для применения в первой линии лечения метастатического ALK-позитивного НМРЛ.

Учитывая, что в РФ кризотиниб и церитиниб включены в перечень ЖНВЛП, могут применяться по одинаковым показаниям, но имеют различающуюся зарегистрированную предельно-отпускную цену, возникает необходимость анализа клинико-экономической целесообразности закупа того или иного лекарственного препарата для лечения ALK-позитивного НМРЛ в рамках государственного финансирования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования является оценка эффективности затрат при применении ALK-ингибиторов – церитиниба и кризотиниба, а также оценка финансовых последствий применения препарата церитиниб в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения при длительном назначении.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследования. Для оценки клинико-экономической целесообразности использования церитиниба и кризотиниба в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK использовали методы клинико-экономического анализа «затраты – эффективность» и «затраты – полезность».

Для оценки финансовых последствий применения церитиниба в первой линии терапии при продолжительном лечении ALK-позитивного НМРЛ при частичном замещении терапии кризотинибом был использован метод анализа влияния на бюджет (АВБ), где начальным состоянием является текущая практика лечения российских пациентов

с ALK-позитивным НМРЛ ингибиторами киназы анапластической лимфомы, а увеличение доли церитиниба в последующие годы моделирования определялось целевыми показателями.

Для проведения настоящего клинико-экономического анализа была разработана Марковская модель, в которой оцениваются средняя длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП), число лет жизни (*англ.* life years – LY), число лет жизни с учетом качества (*англ.* quality-adjusted life years – QALY) и прямые медицинские затраты на пациентов, получающих сравниваемые лекарственные препараты.

Клинико-экономический анализ был проведен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» и методическим рекомендациям, разработанным Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЦЭКМП МЗ РФ) [21–23].

Настоящее исследование проводилось с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации. Дисконтирование затрат и исходов заболевания производилось по дисконтной ставке 5% в год [23].

Учитывались прямые медицинские затраты, осуществляемые в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи [24], такие как затраты на таргетные препараты первой линии терапии пациентов с ALK-позитивным НМРЛ – церитиниб и кризотиниб, затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением и основным заболеванием, а также затраты на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами в ходе лечения ALK-позитивного НМРЛ.

Отдельно рассчитывали количество пациентов, которых возможно дополнительно пролечить на экономленные бюджетные средства (анализ упущенных возможностей).

Непрямое сравнение терапии. Поиск в литературных источниках продемонстрировал отсутствие

прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности ингибиторов киназы анапластической лимфомы церитиниба и кризотиниба, а также рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых рассматриваемые препараты сравнивались с общим контролем, что исключило возможность проведения стандартного контролируемого непрямого сравнения. В таких случаях для определения сравнительной эффективности применяется метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (*англ.* Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC) [25]. Данный метод представляет собой относительно новый статистический метод непрямого сравнения, при проведении которого первичные индивидуальные данные пациентов для одного из РКИ, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения, приводятся в соответствие с характеристиками пациентов, включенных в другое РКИ, а затем с помощью процедуры взвешивания сравниваются результаты применения интересующих лекарственных препаратов, но уже в сопоставимых группах больных [26].

В основу настоящего клинико-экономического анализа положено проведенное ранее согласованное скорректированное не прямое сравнение результатов применения церитиниба и кризотиниба [27], полученных в РКИ PROFILE 1014 [17] и ASCEND-4 [19].

В открытом рандомизированном исследовании 3-й фазы PROFILE 1014 участвовало 343 пациента с ALK-позитивным НМРЛ IIIB–IV стадии. Пациенты в первой группе получали перорально кризотиниб в дозе 250 мг дважды в сутки, пациенты в контрольной группе получали химиотерапию: пеметрексед 500 мг/м² внутривенно в комбинации с цисплатином (75 мг/м²) или карбоплатином АУС 5–6 каждые три недели, максимум 6 циклов, пациенты были рандомизированы в отношении 1:1. Медиана ВБП была значимо больше в группе кризотиниба – 10,9 мес. против 7,0 мес. в группе химиотерапии. Отношение

ТАБЛИЦА 1 Усредненные исходные параметры пациентов из исследований ASCEND-4 и PROFILE 1014 до и после проведения согласованного скорректированного непрямого сравнения [27]

	До МАIC			После МАIC		
	ASCEND-4 (церитиниб + платиновый дублет с поддержкой)	PROFILE 1014 (кризотиниб + платиновый дублет без поддержки)	P	ASCEND-4 (церитиниб + платиновый дублет с поддержкой)	PROFILE 1014 (кризотиниб + платиновый дублет без поддержки)	P
	N = 376	N = 343		ESS = 340	N = 343	
Возраст < 65 лет	78,5%	84,0%	0,060	84,0%	84,0%	1,000
Женщины	57,4%	61,8%	0,234	61,8%	61,8%	1,000
Раса – белые	53,7%	51,3%	0,518	51,3%	51,3%	1,000
Раса – азиаты	42,0%	45,8%	0,311	45,8%	45,8%	1,000
Курильщики	8,0%	4,4%	0,046*	4,4%	4,4%	1,000
Бывшие курильщики	30,9%	32,1%	0,725	32,1%	32,1%	1,000
Аденокарцинома	96,5%	93,9%	0,093	93,9%	93,9%	1,000
ECOG показатель 0 или 1	93,6%	94,8%	0,517	94,8%	94,8%	1,000
Метастатический процесс	96,3%	98,0%	0,181	98,0%	98,0%	1,000
Метастазы в мозг	30,6%	26,8%	0,266	26,8%	26,8%	1,000

рисков прогрессирования или смерти на кризотинибе составило 0,45 (95% ДИ (0,35–0,60), $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Отношение рисков смерти на кризотинибе составило 0,82 (95% ДИ (0,54–1,26), $p = 0,36$) [17].

В открытом рандомизированном исследовании 3-й фазы ASCEND-4 376 пациента с ALK-позитивным НМРЛ IIIB-IV стадии были рандомизированы на 2 группы: церитиниба ($n = 189$) и химиотерапии ($n = 187$). Пациенты в первой группе получали перорально церитиниб в дозе 750 мг/сут, пациенты в контрольной группе получали платиносодержащую химиотерапию цисплатином в дозе 75 мг/м² или карбоплатином AUC 5–6 + пеметрекседом 500 мг/м² каждые три недели, максимум 4 цикла, с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом. Медиана ВВП составила 16,6 мес. (95% ДИ (12,6–27,2)) в группе церитиниба и 8,1 мес. (95% ДИ (5,8–11,1)) в группе химиотерапии. Отношение рисков прогрессирования или смерти на церитинибе составило 0,45 (95% ДИ (0,42–0,73), $p < 0,00001$). Медиана общей

выживаемости составила 26,2 мес. в группе химиотерапии, медиана общей выживаемости в группе церитиниба достигнута не была. Отношение рисков смерти на церитинибе составило 0,73 (95% ДИ (0,50–1,08), $p = 0,056$) [19].

Индивидуальные исходные характеристики больных, участвовавших в РКИ ASCEND-4 [19], были проанализированы на предмет соответствия усредненным исходным характеристикам пациентов в исследовании PROFILE 1014 [27]. После этого была выделена группа пациентов, получавших церитиниб, чьи основные исходные характеристики были близки к таковым у пациентов, получавших кризотиниб. Сравнение базовых характеристик пациентов до и после анализа представлено в таблице 1 [27]. Таким образом, были получены сравнимые результаты лечения интересующими таргетными препаратами. Данные по эффективности препаратов сравнения (ВВП и общая выживаемость (ОВ)) до и после проведения согласованного скорректированного непрямого сравнения приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что коррективка исходной группы пациентов

исследования ASCEND-4 привела к существенному изменению показателя эффективности терапии у этих пациентов. Так, длительность медианы ВВП на терапии церитинибом у пациентов до корректировки была равна 16,6 мес., после – 25,2 мес. Отношение рисков прогрессирования и смерти на церитинибе и кризотинибе в скорректированных группах составило 0,64 (95% ДИ (0,47–0,87), $p = 0,004$). Медиана общей выживаемости в группах сравнения не была достигнута. Отношение рисков смерти на церитинибе и кризотинибе в скорректированных группах составило 0,82 (95% ДИ (0,54–1,27), $p = 0,376$) (табл. 2).

Моделирование. Разработанная модель Маркова предусматривает переход пациентов между тремя состояниями: 1) «без прогрессирования (терапия ингибиторами ALK)»; 2) «прогрессирование»; 3) «смерть» (рис. 1). Пациент, находящийся в одном из первых двух состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть. Состояние «смерть» является абсорбирующим (конечным), выход из него невозможен. Временной горизонт

ТАБЛИЦА 2 Эффективность церитиниба и кризотиниба до и после проведения согласованного скорректированного непрямого сравнения [27]

	До МАIC			После МАIC		
	Церитиниб (ASCEND-4)	Кризотиниб (PROFILE 1014)	p	Церитиниб (ASCEND-4)	Кризотиниб (PROFILE 1014)	p
	N = 189	N = 172		ESS = 171	N = 172	
ВБП						
Медиана (месяцы), 95% ДИ	16,6 (12,6; 27,2)	10,8 (8,5; 13,8)		25,2 (13,9, не достигнуто)	10,8 (8,5; 13,8)	
Отношение рисков (церитиниб по ср. с кризотинибом), 95% ДИ	0,68 (0,51; 0,91)		0,010	0,64 (0,47; 0,87)		0,004
ОВ						
Медиана (месяцы)	Нет данных	Нет данных		Нет данных	Нет данных	
Отношение рисков (церитиниб по ср. с кризотинибом), 95% ДИ	0,89 (0,59; 1,35)		0,590	0,82 (0,54; 1,27)		0,376

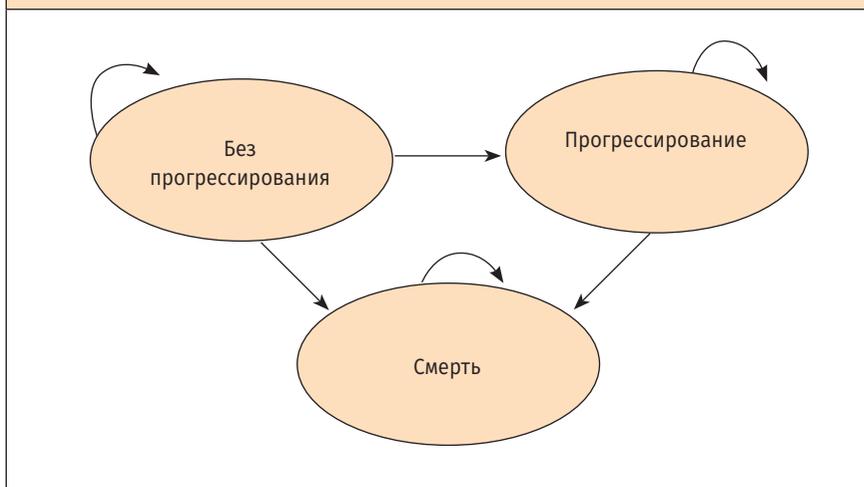
моделирования составил 5 лет. Длительность цикла в модели была принята равной 1 месяцу (30 дней). Вероятность прогрессирования и смерти для всех пациентов, получавших церитиниб, рассчитывалась на основании аппроксимированных кривых Каплана – Майера. Для целей настоящего клинико-экономического анализа использовались результаты аппроксимации [28], полученные на основании скорректированного непрямого сравнения церитиниба и кризотиниба [27]. Аппроксимацию кривых выживаемости из исследования

ASCEND-4 [19] авторы проводили путем построения параметрических моделей выживаемости с использованием экспоненциального, лог-логистического, логнормального распределения, распределения Вейбулла и распределения Гомперца. Параметры распределения, наиболее корректно описывающие исходные кривые, согласно критериям AIC и BIC, а также визуальному контролю, были получены для экспоненциального распределения кривых ВБП и ОВ. Вероятность прогрессирования и смерти для кризотиниба

рассчитывалась на основании соответствующей вероятности для группы, получавшей церитиниб, и показателя отношения рисков (OR) (hazard ratio) 0,64 (95% ДИ 0,47–0,87) и 0,82 (95% ДИ 0,54–1,27), отражавших отношение ВБП и ОВ для кризотиниба по сравнению с церитинибом (табл. 2).

Число лет жизни рассчитывалось как среднее значение длительности ОВ в сравниваемых режимах терапии. Длительность ОВ рассчитывалась как сумма лет жизни в состояниях «без прогрессирования» и «прогрессирование», которые, в свою очередь, рассчитывались как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле модели, умноженная на количество циклов.

Число сохраненных лет жизни с поправкой на качество рассчитывалось на основе сведений о продолжительности пребывания больных в состояниях «без прогрессирования» и «прогрессирование», а также коэффициентов полезности пребывания в этих состояниях. Для целей настоящего исследования коэффициент полезности в состоянии «без прогрессирования» составил для обоих препаратов 0,810, в состоянии «прогрессирование» – 0,641 [17, 19, 29].

РИСУНОК 1 Структура модели Маркова для изучения затрат и результатов применения ингибиторов ALK у больных с НМРЛ с транслокацией гена ALK

Затраты на лекарственную терапию, купирование НЯ и ведение пациентов рассчитывались как сумма соответствующих затрат на каждый цикл нахождения пациента в модели до наступления прогрессирования. Учитывая специфику течения заболевания и форму лекарственных средств (капсулы), ALK-ингибиторы церитиниб и кризотиниб, как правило, применяются в амбулаторных условиях, что было учтено в данном исследовании.

Согласно клиническим рекомендациям [13–15, 32], целевой группой являются российские пациенты старше 18 лет с диагнозом «местно-распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией гена ALK», которым ранее не назначалась противоопухолевая терапия. В силу особенностей проведения скорректированного непрямого сравнения, целевой группой в настоящем исследовании является исходная популяция пациентов исследования PROFILE 1014, с поправкой на данные о половозрастной структуре российских пациентов. Более подробные характеристики пациентов исследования PROFILE 1014 приведены в таблице 1. В модели использовались половозрастные данные российских пациентов с диагнозом «ЗНО трахеи, бронхов, легкого». Так, по данным за 2016 г., средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом «ЗНО трахеи, бронхов, легкого» в РФ составляет 65,6 года [2], что определило средний возраст пациентов, входящих в модель, – 66 лет. Доля мужчин в моделируемой популяции составила 79,5% и рассчитывалась как доля пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом «ЗНО трахеи, бронхов, легкого» в РФ за 2016 г. [2].

Критерием безопасности сравниваемых схем терапии служила частота развития НЯ 3–4-й степени. Для целей настоящего исследования при оценке безопасности применения исследуемых препаратов использовались сравнительные данные по частоте

выявления НЯ 3–4-й степени тяжести в первой линии терапии, встречающиеся при использовании ALK-ингибиторов церитиниба и кризотиниба с частотой более 5%. Вероятности НЯ, учтенные в Марковской модели, были рассчитаны в сетевом метаанализе [27] и представлены в таблице 3.

Для оценки клинико-экономической целесообразности использования церитиниба и кризотиниба в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK, учитывая различную клиническую эффективность и безопасность рассматриваемых схем таргетной терапии, был использован метод клинико-экономического анализа «затраты – эффективность». Сравнимые варианты терапии характеризуются различными значениями полезности (качество жизни пациентов) до наступления прогрессирования [17, 19, 29], поэтому, в соответствии с методическими рекомендациями [22], был также проведен анализ «затраты – полезность».

Временной горизонт моделирования составил 3 года. Результаты представляются отдельно также за первый год анализа.

В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK, такие как затраты на медикаментозную терапию, затраты на купирование НЯ, а также затраты на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами.

Общие затраты рассчитывались как сумма затрат каждого типа в состоянии «без прогрессирования» для каждого цикла нахождения в модели. При учете долгосрочных затрат в модели была использована та же ставка дисконтирования, что и при моделировании исходов, – 5% в год [22].

Расчет медицинских затрат. Цены на кризотиниб и церитиниб, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) и имеющие зарегистрированные предельные отпускные цены, рассчитывались с учетом НДС 10% (табл. 4).

Схема приема препаратов сравнения в первой линии соответствовала таковой в оригинальных РКИ [17, 19], российским рекомендациям и зарубежным рекомендациям [13–15, 32] и инструкциям по применению лекарственных препаратов [30, 31] и подразумевала прием следующих препаратов до наступления прогрессирования в первой линии:

церитиниб в дозе 450 мг/сут (3 капсулы по 150 мг);

кризотиниб в дозе 250 мг 2 р/сут.

Затраты на один цикл (30 дней) и 1 год терапии ALK-позитивного НМРЛ препаратами сравнения приведены в таблице 5.

Оба препарата обладают понижающими дозировками, которые назначаются при возникновении НЯ [30, 31]. Согласно инструкции, ежедневная доза церитиниба может быть снижена до 300 мг/сут, кризотиниба – до 200 мг 2 р/сут, а затем до 250 мг/сут [30, 31].

ТАБЛИЦА 3 Частота развития учтенных в Марковской модели НЯ 3–4-й степени с частотой > 5% в первой линии терапии ALK-позитивного НМРЛ [27]

Нежелательное явление	Частота возникновения, %	
	Кризотиниб	Церитиниб
Нейтропения	11,1	0,5
Диарея	2,3	5,3
Легочная эмболия	6,4	0,0
Рвота	1,8	5,3
Гипергликемия	0,0	6,3

ТАБЛИЦА 4 Цены на препараты, используемые для расчета затрат на лекарственную терапию

МНН	Форма выпуска	Цена ГРЛС, руб.	Цена за уп. (с НДС), руб.	Источник
Церитиниб	капсулы 150 мг №150	171 892,50	189 081,75	[36]
Кризотиниб	капсулы 250 мг №60	229 190,00	252 109,00	[36]

ТАБЛИЦА 5 Затраты на 1 цикл (30 дней) и 1 год таргетной терапии ALK-позитивного НМРЛ

Препарат	Суточная доза *, мг	Затраты на день терапии, руб.	Затраты на 1 цикл (30 дней) терапии, руб.	Затраты на 1 год терапии, руб.
Церитиниб	450	3 781,64	113 449,05	1 361 388,60
Кризотиниб	500	8 403,63	252 109,00	3 025 308,00

* Суточная доза согласно инструкции по медицинскому применению препаратов.

Важно отметить, что при назначении режима с кризотинибом для первоначальной коррекции дозы требуется другая дозировка препарата (200 мг вместо 250 мг), т.е. на этапе закупки кризотиниба необходимо обеспечивать доступность нескольких форм выпуска.

В случае коррекции дозы на режиме с церитинибом требуется лишь снизить число принимаемых таблеток (с трех до двух в сутки).

Ввиду отсутствия исчерпывающих данных о частоте снижения дозировки препарата церитиниб, а также малых объемов закупки кризотиниба дозировкой 200 мг в РФ в 2018 г., в настоящем исследовании не учитывалось снижение дозы препаратов. Все расчеты проведены на основании рекомендуемого режима дозирования из инструкции по медицинскому применению препаратов.

Расчеты показывают, что средняя стоимость годового курса лечения церитинибом составила 1,36 млн руб., кризотинибом – 3,03 млн руб. Таким образом, годовой курс лечения церитинибом оказался на 1,63 млн руб. (на 55,0%) дешевле курса лечения кризотинибом (табл. 5).

Согласно российским клиническим рекомендациям, периодичность

обследования больных в процессе лечения – 1 раз в 3 месяца или по клиническим показаниям [14]. Для расчета затрат исходили из норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями за счет средств обязательного медицинского страхования – 1 314,80 руб. [24].

Методика проведения анализа влияния на бюджет. В основе разработанной модели анализа влияния на бюджет (АВБ) лежит описанная выше Марковская модель. Временной горизонт моделирования при АВБ составил три года. Новые пациенты входили в модель один раз в начале года. При учете долговременных затрат (свыше одного года) в модели была использована ставка дисконтирования – 5% в год [23].

АВБ проводился для всех больных с диагнозом «ALK-позитивный НМРЛ», которым показана таргетная терапия. В 2016 г. в РФ выявлено 60 467 новых случаев ЗНО трахеи, бронхов, легкого [2]. В 40,9% случаев диагноз устанавливается на IV стадии заболевания с наличием отдаленных метастазов [3]. Согласно данным экспертного опроса,

молекулярно-генетическое тестирование на определение транслокации в гене ALK проводится 3 пациентам из 10. Предполагали, что каждый следующий год уровень диагностики будет повышаться на 10%. Предположительно, 80% впервые выявленных больных с ALK-позитивным НМРЛ получают таргетную терапию ингибиторами киназы анапластической лимфомы. Таким образом, в первый год моделирования целевая популяция больных составила 119 человек (табл. 6).

В настоящее время в РФ одобрены к применению оба ингибитора тирозинкиназы – кризотиниб и церитиниб. Препарат церитиниб был лишь недавно зарегистрирован для терапии ALK-позитивного НМРЛ в первой линии терапии, поэтому для целей настоящего исследования доля церитиниба в текущей практике взята равной 0%. Изменение долей применения ALK-ингибиторов церитиниба и кризотиниба в модели определялось целевыми показателями. Так, показатель ежегодного расширения практики назначения церитиниба в настоящем исследовании брался равным 15%. Таким образом, доля применения церитиниба возрастает с 15% на первом году до 45% на третьем году моделирования при частичном замещении кризотиниба в целевой популяции пациентов, получающих таргетную терапию в первой линии лечения ALK-позитивного НМРЛ (табл. 12).

Влияние на бюджет рассчитывалось как разница затрат на лекарственную терапию в текущей и моделируемой практиках для каждого года. Отдельно производился расчет возможного количества дополнительно пролеченных больных, если моделируемая практика в результате расчетов оказалась менее затратной. Количество пациентов определялось отношением экономии бюджета к затратам на одного моделируемого пациента в течение года.

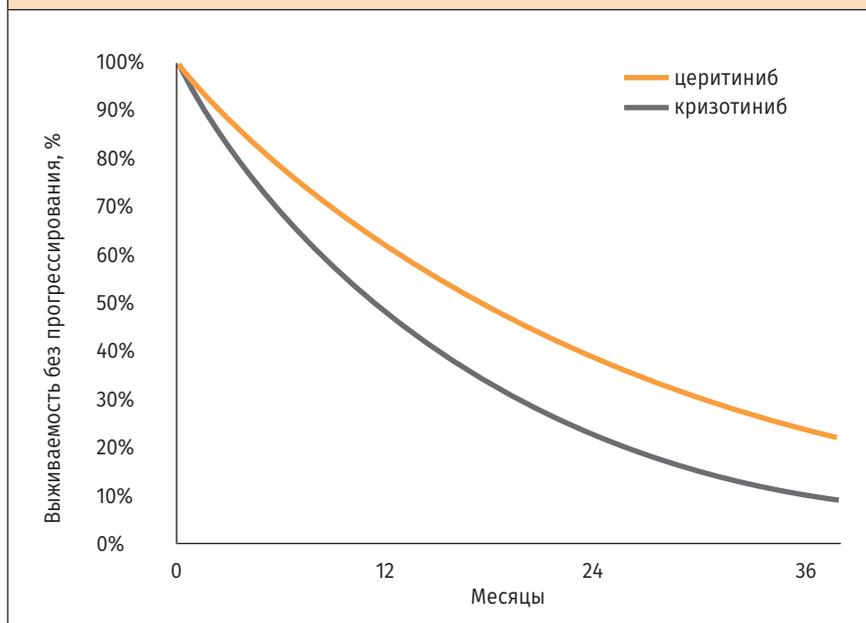
Методика анализа чувствительности. Проводился анализ чувствительности результатов анализа «затраты – эффективность»

ТАБЛИЦА 6 Расчет популяции впервые выявленных больных ALK-позитивным НМРЛ в РФ

Показатель	Значение	Источник данных
Число впервые выявленных больных ЗНО (рак трахеи, бронхов, легкого, чел.)	60 467*	[2]
Морфологическое подтверждение диагноза, %	76,2	[3]
Морфологическое подтверждение диагноза, чел.	46 076	
Доля ЗНО «рак легкого» в структуре ЗНО трахеи, бронхов, легкого	92,0%	[4]
Доля больных НМРЛ, %	85,0	[5]
Аденокарцинома легкого, %	40,0	[35]
Доля больных III и IV стадий, %	69,1	[3]
Количество пациентов с аденокарциномой IV стадии, чел.	9 959	
Доля пациентов с мутацией гена ALK, %	5	[8, 9]
Доля назначения молекулярно-генетической диагностики мутационного статуса гена ALK пациентам с НМРЛ, %	30	
Количество впервые выявленных больных с ALK-позитивным НМРЛ в первый год моделирования, чел.	498	
Доля назначения терапии ингибиторами киназы анапластической лимфомы, %	80	
Количество впервые выявленных больных с ALK-позитивным НМРЛ, которым показана таргетная терапия, чел.	119	
Ежегодное увеличение назначения молекулярно-генетической диагностики мутационного статуса гена ALK пациентам с НМРЛ, %	10	

* По данным за 2016 г.

РИСУНОК 2 Структура модели Маркова для изучения затрат и результатов применения ингибиторов ALK у больных с НМРЛ с транслокацией гена ALK



к изменению цен на лекарственные препараты и показатели эффективности, а также результатов АВБ к изменению цен на лекарственные препараты и численности целевой популяции пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа «затраты – эффективность». Эффективность сравниваемых схем терапии больных НМРЛ с транслокацией гена ALK рассчитывали по разработанной модели Маркова (рис. 1), опирающейся на не прямое сравнение альтернативных схем терапии [22, 23]. Аппроксимация кривых выживаемости для препаратов сравнения, выполненная в рамках данного исследования по методике согласованного скорректированного непрямого сравнения [27, 28], приведена на рисунке 2.

Средние значения расчетных параметров эффективности сравниваемых схем терапии (длительность ВБП), LY и QALY, полученные при горизонте моделирования в 3 года, представлены в таблице 7. Результаты моделирования терапии ALK-позитивного НМРЛ в первой линии показали, что терапия церитинибом является более эффективной, чем кризотинибом: церитиниб продемонстрировал значительное увеличение средней длительности ВБП (на 25%), LY на 5% и QALY на 8% по сравнению с использованием кризотиниба (табл. 7).

Результаты моделирования общих прямых медицинских затрат за 1 год терапии препаратами сравнения в расчете на одного пациента с ALK-позитивным НМРЛ приведены в таблице 8.

Общие прямые затраты при использовании препарата церитиниб в первой линии терапии НМРЛ с транслокацией гена ALK на промежутке в 1 год оказались на 50% ниже, чем затраты при применении кризотиниба.

Учитывая значимые различия в эффективности препаратов сравнения в первой линии терапии ALK-позитивного НМРЛ, а также

ТАБЛИЦА 7 Результаты моделирования исходов лечения ALK-положительного НМРЛ препаратами сравнения на трехлетнем промежутке

Показатель	Церитиниб	Кризотиниб
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 1-й линии терапии, годы	1,63	1,23
Сохраненные годы жизни (LY), годы	2,37	2,25
Сохраненные годы жизни с поправкой на качество, QALY	1,79	1,65

ТАБЛИЦА 8 Затраты на лечение ALK-положительного НМРЛ в первой линии препаратами сравнения за 1 год терапии в расчете на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента за 1 год	Церитиниб	Кризотиниб
Лекарственная терапия, руб.	1 099 789	2 186 954
Наблюдение за пациентом, руб.	4 249	3 801
Общие прямые затраты, руб.	1 104 038	2 190 756

ТАБЛИЦА 9 Затраты на лечение ALK-положительного НМРЛ в первой линии препаратами сравнения за 3 года терапии в расчете на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента за 3 года	Церитиниб	Кризотиниб
Лекарственная терапия, руб.	2 120 126	3 595 071
Наблюдение за пациентом, руб.	8 190	6 250
Общие прямые затраты, руб.	2 128 316	3 601 322

ТАБЛИЦА 10 Результаты анализа «затраты – эффективность» для терапии ALK-положительного НМРЛ препаратами сравнения в первой линии за 3 года в расчете на одного больного

Показатель на 1 пациента за 3 года	Церитиниб	Кризотиниб
Сохраненные годы жизни (LY), годы	2,36	2,24
Общие прямые затраты, руб.	2 133 982	3 608 996
Показатель «затраты – эффективность» (CER), руб/LY	902 559	1 608 490

ТАБЛИЦА 11 Результаты анализа «затраты – полезность» для терапии ALK-положительного НМРЛ препаратами сравнения в первой линии за 3 года в расчете на одного больного

Показатель на 1 пациента за 3 года	Церитиниб	Кризотиниб
Сохраненные годы жизни с поправкой на качество, QALY	2 133 982	3 608 996
Общие прямые затраты, руб.	2 133 982	3 608 996
Показатель «затраты – полезность» (CUR), руб/QALY	1 192 108	2 193 638

особенности бюджетного планирования в РФ, представляется важным оценить прямые медицинские затраты на терапию препаратами сравнения на трехлетнюю перспективу (табл. 9).

Общие прямые затраты при использовании препарата церитиниб в первой линии терапии НМРЛ с транслокацией гена ALK оказались на 41% ниже, чем затраты при применении кризотиниба на промежутке 3 года.

Результаты анализа затрат также показывают, что в зависимости от схемы и длительности терапии более 90% общих затрат составляют затраты на лекарственную терапию ALK-положительного НМРЛ. Таким образом, существенно меньшие затраты при использовании схемы терапии, включающей церитиниб, объясняются прежде всего значительно меньшей стоимостью церитиниба по сравнению со стоимостью кризотиниба. Интересно отметить, что затраты на наблюдение за пациентами в первой линии терапии оказались выше при использовании церитиниба, что объясняется существенно большей длительностью ВБП на церитинибе, в то время как затраты на коррекцию НЯ при использовании церитиниба оказались существенно ниже затрат, ассоциированных с использованием кризотиниба, что объясняется различиями в профилях безопасности сравниваемых схем.

Значения показателей «затраты – эффективность» (CER) по критерию «сохраненные годы жизни (LY) сравниваемых схем терапии за 3 года» приведены в таблице 10.

Значения показателей «затраты – полезность» сравниваемых схем терапии за 3 года лечения приведены в таблице 11.

Меньшие затраты, связанные с применением церитиниба, а также большая эффективность церитиниба привели к тому, что оба показателя «затраты – эффективность» по критерию «сохраненные годы жизни (LY)» и «затраты – полезность» при использовании

церитиниба оказались лучше (меньше), чем таковые при использовании кризотиниба, что говорит о преимуществе схем терапии, включающих церитиниб, а также о целесообразности его применения для терапии первой линии НМРЛ с транслокацией гена ALK.

Таким образом, церитиниб обладает более высокой эффективностью при меньших затратах на препараты, а, следовательно, с учетом того, что затраты на терапию таргетными препаратами составляют львиную долю в структуре прямых медицинских затрат и меньших общих прямых затрат, данная технология с точки зрения анализа «затраты – эффективность» и анализа «затраты – полезность» доминирует.

Результаты анализа влияния на бюджет. Результаты расчета затрат на лекарственную противоопухолевую терапию целевой популяции в текущей (терапия только кризотинибом) и моделируемой практиках (увеличение доли рынка церитиниба и снижение доли кризотиниба) приведены в таблицах 12, 13. Таким образом, результатом расширения практики применения препарата церитиниб в первой линии терапии НМРЛ с транслокацией гена ALK будет экономия бюджетных средств в размере 19,4 млн руб., или 7,5%, в первый год терапии и – при последовательном увеличении доли применения церитиниба с 15 до 45% – 56,5 млн руб., или 19,9%, на третьем году. Суммарная экономия бюджетных средств за 3 года составит 110,6 млн руб. на целевую популяцию пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получающих таргетную терапию в первой линии.

Проведенный анализ чувствительности показал, что преимущество (экономия бюджетных средств) церитиниба сохраняется вплоть до увеличения цены церитиниба в 2 раза или снижения цены кризотиниба в 2,3 раза. Была установлена прямо пропорциональная зависимость между изменением численности целевой популяции больных и размером снижения затрат,

ТАБЛИЦА 12 Распределение долей препаратов в моделируемой практике (сценарий 2)

Показатель	1-й год	2-й год	3-й год
Доля пациентов на терапии церитинибом, %	15	30	45
Доля пациентов на терапии кризотинибом, %	85	70	55

ТАБЛИЦА 13 Анализ влияния на бюджет

Общие затраты при использовании схемы терапии, млн руб.	1-й год	2-й год	3-й год
Сценарий 1 – текущая практика			
Церитиниб	0,0	0,0	0,0
Кризотиниб	259,5	271,9	284,8
Общий бюджет	259,5	271,9	284,8
Сценарий 2 – моделируемая практика			
Церитиниб	19,6	29,5	45,7
Кризотиниб	220,6	207,7	182,5
Общий бюджет	240,2	237,2	228,3
Сценарий 1 vs сценарий 2			
Экономия бюджетных средств, млн руб.	19,4	34,7	56,5
Экономия бюджетных средств, %	7,5%	12,8%	19,9%

сопровождающим расширением применения церитиниба.

ВЫВОДЫ

Результаты согласованного скорректированного непрямого сравнения продемонстрировали статистически значимые клинические преимущества применения церитиниба по сравнению с кризотинибом у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ в первой линии терапии. Большая длительность ВВП и ОВ на церитинибе обусловила разницу в LY и QALY, полученных на этапе моделирования. При этом как общие прямые медицинские затраты, так и затраты на лекарственную терапию церитинибом оказались значительно меньше затрат, ассоциированных с применением кризотиниба (на 41 и 55% соответственно).

Основываясь на том, что применение церитиниба сопровождалось большей эффективностью и меньшими затратами по сравнению с применением кризотиниба,

схема с церитинибом признана доминантной с позиции анализа «затраты – эффективность».

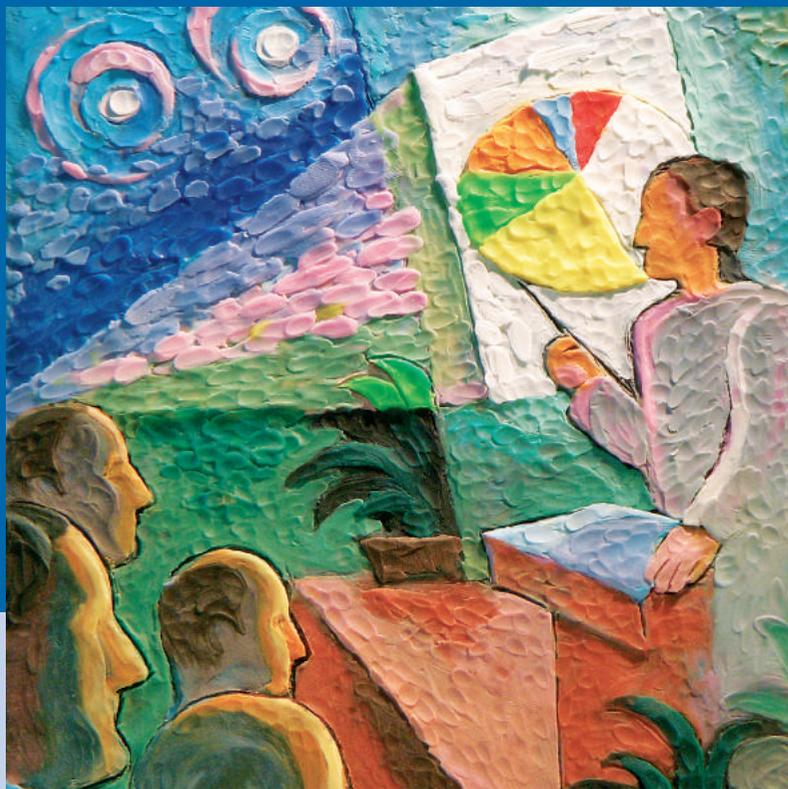
Анализ влияния на бюджет показал, что последовательное расширение практики применения церитиниба за счет уменьшения доли назначений кризотиниба приведет к экономии общего бюджета системы здравоохранения, выделяемого на пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получающих таргетную терапию, и позволит пролечить дополнительных больных на сэкономленные средства.

Таким образом, значимые клинико-экономические преимущества церитиниба по сравнению с кризотинибом говорят о целесообразности расширения доступности и практики применения церитиниба в 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения.



ИСТОЧНИКИ

- De la Cruz C.S., Tanoue L.T., Matthay R.A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin. Chest Med.* 2011;32 (4):605-44.
- Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2018.] (In Russ).
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2017.] (In Russ).
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30. doi: 10.3322/caac.21332.
- Peters S., et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012 October 1;23 (Issue suppl_7):vii56 – vii64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds226>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Lung Cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. 2011. Report No.: National clinical guideline 121. Ссылка: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/evidence/full-guideline-181636957>.
- Ramalingam S., Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions. *Oncologist.* 2008;13:5-13.
- Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in nonsmall-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363 (18):1693-703.
- Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future. *J. Natl Cancer Inst.* 2010;102 (10):672-5. doi: 10.1093/jnci/djq184.
- Webb T.R., Slavish J., George R.E., Look A.T., Xue L., Jiang Q. et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009;9 (3):331-56.
- Horn L., Pao W. EML4/ALK: Honing in on a new target in non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:4232-4235.
- Zhang X., Zhang S., Yang X. et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Molecular Cancer.* 2010;9:188-199.
- Клинические рекомендации. Рак легкого. МКБ 10: С34. Рубрикатор клинических рекомендаций (протоколов лечения) Министерства здравоохранения РФ. Год утверждения: 2014. Ссылка: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id = 900#/text>.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению больных немелкоклеточным раком легкого. Версия 2017. RUSSCO. Ссылка: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf.
- Клинические рекомендации. Рак легкого. МКБ 10: С34. Ассоциация онкологов России. Москва. Год утверждения: 2017. Ссылка: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf.
- Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Развитие 2012-2017. Ссылка: <http://cancergenome.ru/project/reports/2012-2017.pdf>.
- Solomon B., Mok T., Kim D., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2014;371 (23):2167-2177.
- Solomon B., Cappuzzo F., Felip E., et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non – Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34 (24):2858-2865.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. CLDK378A2301 [ASCEND-4]: A Phase III multi-center, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer – Full Clinical Study Report. Data cut-off date: June 24, 2016.
- Soria J.C., Tan D.S. W., Chiari R., et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2017;389 (10072):917-929.
- Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002.
- Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-ОД. Ссылка: <http://rosmedex.ru/osenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-ОД. Ссылка: <http://rosmedex.ru/osenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.
- Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».
- Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов (Проект) ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России.
- Signorovitch J.E., Wu E.Q., Yu A.P. et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:935-45.
- Li J. et al. Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls. *Current Medical Research and Opinion*, 2018. 7 с. doi: 10.1080/03007995.2018.1541443.
- Analysis Group, Inc. Technical Report: Global Cost-Effectiveness Model of Ceritinib as a First-Line Treatment of ALK Inhibitor Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) – Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. June 13, 2017.
- Chouaid C., Agulnik J., Goker E., et al. Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer. A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting. *Journal of Thoracic Oncology.* 2013;8 (8):997-1003.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зикади. Регистрационный номер: ЛП-004766. Ссылка: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 198737e9-7799-4c63-9445-5cea91117c57&t = .
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кскалкори. Регистрационный номер: ЛП-001917. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 1e513c36-42c5-42b3-99a2-65052ca5881a&t = 66471d55-b4e0-44a7-b805-46dcc200d45a.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. 2017; Version 8.
- Инструкция по группировке случаев, в т. ч. правила учета дополнительных классификационных критериев, и подходов к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подзаконному нормативу финансирования (письмо ФОМС от 25.01.2018 г. № 938/26-2 /и). Ссылка: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>.
- Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им М.М. Сеченова на платные услуги. Ссылка: <http://sechenovclinic.ru/about/?act = price>.
- Данные American Cancer Society. Ссылка: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/>.
- Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 24.02.2019).



14.04.03. Организация
фармацевтического дела

МЕНЕДЖМЕНТ

Менеджмент

- Совершенствование и сближение подходов к образованию как фактор гармоничного развития надлежащей клинической практики (GCP)
- Анализ соблюдения правил отпуска рецептурных лекарственных препаратов из аптек
- Методические подходы к разработке структурно-логической схемы персонализированного подбора лекарственных препаратов для онкологических больных

О.И. КУБАРЬ, СПб НИИЭМ имени Пастера, EFGCP, РФ
Ingrid KLINGMANN, EFGCP, Belgium
Christine de BALINCOURT, EORTC, EFGCP, Belgium
Heather SAMPSON, University of Toronto, Canada

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-46-63>

Совершенствование и сближение подходов к образованию как фактор гармоничного развития надлежащей клинической практики (GCP)

В статье представлен детальный анализ возможностей гармоничного развития надлежащей клинической практики (GCP) для формирования объективных стандартов международного взаимодействия в сфере обращения лекарственных средств и других изделий медицинского назначения. Отражено единство в вопросах сближения целей сотрудничества, признанных Евразийским экономическим союзом (ЕАЭС) и ведущими уполномоченными на то международными структурами, с целью обеспечения справедливого и всеобщего доступа к лучшим достижениям медицины. Показано значение и влияние квалификационного компонента проведения клинических исследований на качество результатов и обозначена их прямая зависимость с уровнем первичного и последующего образования. Сделан обзор современной системы подготовки специалистов, работающих в системе клинических исследований. Объективно выявлены лимитирующие и перспективные тенденции в образовании и тренинге по GCP. На основании современных разработок Европейского форума по надлежащей клинической практике (EFGCP) продемонстрирована возможность дифференцированного образования по GCP, ориентированная на различные уровни требуемых компетентностей в формате участия в клинических исследованиях. Представлен доступный арсенал образовательных возможностей и сформулированы перспективы достижения гармонизации и сближения в вопросах образования по GCP.

СТАНДАРТ GCP – ГАРАНТ СОТРУДНИЧЕСТВА В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛС

Современная стратегия сотрудничества в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) направлена на установление и динамичное развитие во всех странах единых, действующих в формате ICH¹ GCP правил разработки и испытания новых препаратов. Конечная цель данной стратегии заключается в создании

условий для взаимного признания результатов исследований и, как следствие, в обеспечении справедливого доступа к лучшим достижениям медицины для всех [4]. Ориентируясь на очевидные реалии такой политики, надлежит принять во внимание основные факторы разработки и исследования лекарств, заложенные в базовых принципах ICH GCP еще на этапе ее формирования в 1991 г., каковыми

Ключевые слова:

клинические исследования, надлежащая клиническая практика – GCP, политика ЕАЭС, сотрудничество, стандарт образования, дифференцированное образование, система тренингов по компетенции

являются: эффективность, безопасность, защита прав участников (этика) и качество. Именно приверженность этим принципам определила признание Евразийским экономическим союзом (ЕАЭС) стандарта ICH GCP в качестве эталона этического и научного планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта клинических исследований (КИ) на территории стран – участниц ЕАЭС [2, 3].

Необходимо отдать должное организациям, способствовавшим развитию механизма, философии и методологии стандарта GCP, определивших стабильность его авторитета в международной практике. В Европейском союзе (ЕС) в течение всего периода существования

¹ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов для человека.

ICH GCP значимой независимой организацией, последовательно совершенствующей стандарт GCP, является Европейский форум по качественной (надлежащей) клинической практике (EFGCP). Данный форум, действующий в формате дискуссионного мультидисциплинарного клуба, собрал, осмыслил и создал уникальный арсенал оригинальных разработок в области GCP, отражающих мнение и опыт всех вовлеченных в процесс КИ сторон: от регуляторных органов, разработчиков новых средств и экспертов по этике до исследователей и пациентов.

Ранее на страницах данного издания была представлена позиция EFGCP в вопросе взаимодействия с Российской Федерацией и другими странами постсоветского пространства в сфере КИ [1]. Многолетний и позитивный опыт осуществления билатеральных и многонациональных проектов, безусловно, может служить залогом успешного сотрудничества EFGCP как с отдельными странами – участницами ЕАЭС, так и в масштабе совместных усердений.

ОБРАЗОВАНИЕ В СФЕРЕ GCP: ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕЙ СОТРУДНИЧЕСТВА

В данной работе обсуждается одна из ключевых проблем GCP – совершенствование образовательного ресурса и сближение позиций в этом вопросе.

Для понимания возможности будущих совместных действий необходимо ориентироваться на важные позиции, достигнутые к настоящему времени. Принципиальным моментом является то, что современная картина проведения КИ с участием человека на всем пространстве правового поля ICH GCP складывается из обязательного соблюдения стандарта GCP, что закреплено на законодательном и административном уровнях и обеспечивает тождественный регламент этапов КИ. По данному вопросу не только существуют четкие договоренности между всеми сторонами, но и разработаны общие подходы и согласованные шаги для дальнейшего продвижения сотрудничества [5]. В то же время следует признать и наличие общих сложностей

и необходимости выработки единых решений для их преодоления. Так, если рассматривать критически саму структуру гармонизации практики КИ и системы фармакологического надзора в целом, то самым уязвимым звеном, безусловно, является человеческий фактор, т.е. характер деятельности лиц, проводящих исследования. Отсутствует унифицированная система подготовки и сертификации кадров, осуществляющих сами КИ, их организацию и контроль качества. Более того, в вопросах оценки качества КИ складывается парадоксальная ситуация, когда при обязательной сертификации исследователей до начала КИ в ходе всего ряда контрольных процедур (инспектирование, аудит и мониторинг) проводится анализ и выносится решение о соответствии GCP участвующих организаций, когда, по сути, следует оценивать и выносить решение о степени подготовки специалистов, проводящих КИ.

ХАРАКТЕРИСТИКА СУЩЕСТВУЮЩИХ ТЕНДЕНЦИЙ В ОБРАЗОВАНИИ

Говоря о различиях в степени и качестве подготовки, необходимо видеть и осознавать явные различия существующих систем обучения специалистов в области GCP, которые, в свою очередь, обусловлены разными установочными целями, требованиями, логистикой и комплексностью задач, стоящих перед обучающей/тренирующей и обучающейся/тренируемой сторонами. В настоящее время можно выделить следующие возможности получения знаний по GCP. Устоявшейся традицией на протяжении всего периода с введения стандарта GCP являются курсы по обучению персонала, вовлеченного в конкретные КИ, которые проводят крупные биофармацевтические компании – спонсоры КИ или их представители. Посещение такого тренинга исследователем является, как правило, обязательным предварительным условием для последующего его выбора/

SUMMARY

Keywords: clinical studies, good clinical practice - GCP, EAEU policy, cooperation, educational standard, differentiated education, training competence system.

The article presents a detailed analysis of the possibilities for the harmonious development of good clinical practice (GCP) to form objective standards for international cooperation in the circulation of medicines and other medical products. It reflects unity in the issues of bringing together the goals of cooperation recognized by the Eurasian Economic Union (EAEU) and the leading authorized international agencies in order to ensure fair and universal access to the best medical achievements. The authors showed significance and influence of the qualification component of clinical studies on the quality of the results and identified their direct dependence on the level of primary and subsequent education. A review of the modern training system for specialists dealing with the clinical studies. The article objectively identified limiting and future trends in GCP education and training. The possibility of differentiated GCP education focused on various levels of required competences in the format of participation in clinical studies has been demonstrated on the basis of the current developments of the European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP). The paper presented accessible arsenal of educational opportunities and formed the prospects for achieving harmonization and rapprochement in educational issues on the GCP.

O.I. KUBAR, SPb Paster NIIEM, EFGCP, RF

Ingrid KLINGMANN, EFGCP, Belgium

Christine de BALINCOURT, EORTC, EFGCP, Belgium

Heather SAMPSON, University of Toronto, Canada

IMPROVING AND BRINGING TOGETHER APPROACHES TO EDUCATION AS A FACTOR FOR THE HARMONIOUS DEVELOPMENT OF GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

назначения в качестве исследователя. При всей приближенности к предмету КИ и актуальности информации, получаемой на данных тренингах, очевидна ограниченность такой подготовки из-за минимальных требований к объему рассматриваемого материала, кроме того, в формате таких курсов не может быть полностью исключен конфликт интересов и коммерческая заинтересованность.

Другим примером подготовки могут служить курсы, проводимые под эгидой уполномоченных на то регуляторных органов. Положительной стороной данных курсов является то, что они, как правило, нацелены на обучение национальному стандарту GCP, проводятся на должном академическом уровне и предполагают получение слушателем сертификата, приемлемого для последующей аккредитации учреждения – организатора КИ, где данный специалист работает. Ограниченность данного процесса может заключаться в недоступности таких курсов для большинства вовлеченных в КИ специалистов разного уровня и профиля деятельности и доминирующем акценте на локальные приоритеты.

Следующим примером, дающим потенциально более широкие персональные возможности, являются независимые тренинги (школы,

системное профессиональное обучение в сфере медицины, фармацевтики, биологии и медицинской техники. Однако и в данном случае очевидны ограничения, связанные со спецификой учебных программ GCP в различных университетах (если в принципе таковые имеются), различиями по срокам и объему, исключительно теоретическим представлением студентов о сути КИ на момент их обучения в связи с отсутствием опыта участия в таковых.

На сегодняшний день КИ как учебный предмет лишь в незначительной степени изучают студенты-медики в Европе, и в большинстве стран ЕС нет обязательного требования по последипломному образованию врачей, выполняющих и/или принимающих на себя ответственность за КИ. Ситуация в странах – участницах ЕАЭС также весьма вариабельна и неоптимальна [6, 7].

Трудности основаны также на неоднозначной политике в отношении обязательности требований к наличию сертификата об обучении на тренинге для исследователей. В странах ЕС квалификационные стандарты для исследователей, как правило, расплывчаты и широко варьируют. Только в Швеции, Великобритании, Швейцарии, Венгрии и Литве сертификат GCP является нормативным требовани-

в соответствующей терапевтической области.

Имеет место еще одна особая проблема, которая связана с разработкой концепции повышения квалификации в области GCP, что до последнего времени было серьезным пробелом в данной сфере. В рамках существующей практики, закрепленной регуляторными документами целого ряда стран, включая страны – участницы ЕАЭС, специалисты, прошедшие базовое обучение GCP, должны обновить свой сертификат через 2–3 года, при этом нет упоминания о необходимости изменения качества подготовки. Такая неопределенность чаще всего оборачивается прохождением еще одного цикла базового тренинга, что не несет принципиально новой информации (кроме адаптации к новой редакции регуляторных норм), но требует затрат времени, усилий и средств, что вызывает разочарование и не дает стимула и развития.

СОЗДАНИЕ СОВРЕМЕННОЙ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ

Приведенные выше аргументы стали очевидным стимулом для разработки глобальной концепции обучения GCP на международном уровне [7, 8]. Из числа наиболее продуктивных примеров сотрудничества в данной сфере в Европейском регионе следует назвать проект «PharmaTrain», реализованный при участии EFGCP. Основное внимание проекта было уделено вопросам гармонизации и совершенствования последипломного образования в области фармации и медицины. Новизна решения данной проблемы в ходе реализации проекта заключалась в формировании структурированного подхода к обучению GCP на трех уровнях: базовое обучение GCP, обучение главных исследователей и обучение так называемых спонсоров-исследователей, лиц, которые одновременно являются авторами идеи, организаторами и исполнителями КИ.

Имеет место еще одна особая проблема, которая связана с разработкой концепции повышения квалификации в области GCP, что до последнего времени было серьезным пробелом в данной сфере.

семинары) по GCP. Однако в данном случае серьезные препятствия могут возникнуть из-за отсутствия системы сертификации программ таких курсов, гарантии признания их сертификата, а также обычно высокой стоимости занятий.

Безусловно, оптимальной системой получения базовых знаний по проведению КИ и усвоению стандартных требований GCP должно стать

ем для участия в КИ. В некоторых странах ЕС, таких как Германия или Италия, этические комитеты рассматривают наличие сертификата GCP как фактор пригодности будущего исследователя. Однако большинство комитетов по этике в Европе считают достаточным биографических данных исследователя (CV), документирующих его квалификационные полномочия

В свою очередь, выделение указанных уровней базируется на идеологии выявлении трех различных степеней компетентности, необходимых для проведения клинических исследований. Так, действительно, есть специалисты, которые исполняют конкретные функции только как члены команды исследовательского проекта; другие берут на себя ответственность как главные исследователи, а для третьих инициирование, организация и проведение КИ составляет неотъемлемый компонент профессиональной деятельности. На данном основании стало возможным точно определить три персонализированных и квалификационных уровня:

- Уровень 1: персонал проекта.
- Уровень 2: (главный) исследователь (ответственность за КИ в данном проекте).
- Уровень 3: спонсор-исследователь (общая ответственность за КИ). Важно подчеркнуть, что эти три уровня не являются застывшими и навсегда закрепленными за конкретными лицами, они представляют собой своеобразную лестницу повышения компетенции, когда существует возможность в перспективе переходить с одного уровня на более высокий с учетом изменения исследовательских полномочий и функций.

В целом результатом следования указанной выше дифференцировке стала подготовка учебного плана и соответствующих оценочных тестов для каждого из трех уровней обучения/тренинга.

1-й уровень охватывает базовые знания по GCP, которые можно считать общими и обязательными для различных субъектов исследовательской группы. В связи с этим целевая аудитория может быть смешанной и состоять как из медицинского (ко-исследователи, медицинские сестры, работники лаборатории), так и немедицинского персонала (административные лица, технические работники и др.). Базовый уровень знакомит слушателей со всеми ведущими материалами по ICH GCP с учетом современной ее редакции

R2, а также включает специальные данные по законодательству стран – участников тренинга. Главная задача базового курса сводится к объяснению того, как применять GCP в повседневной практике. За последние 3 года курс базового обучения был хорошо апробирован во многих странах ЕС с ориентацией на слушателей, проводящих КИ при широком спектре нозологических форм.

Если в отношении базового обучения все представляется сравнительно ясным, то в отношении обучения участников 2-го и 3-го уровней ситуация складывается иная.

Так, для слушателей 2-го уровня необходимы знания и навыки, связанные с правовыми и управленческими аспектами КИ, которыми обязан обладать главный исследователь в соответствии с требованиями, определенными стандартом ICH-GCP, международным законодательством и законодательством страны проведения исследования.

Поскольку уровень 3 предназначен для обучения категории исследователей, в отношении которых применяется термин «спонсор-исследователь», необходимо прежде всего указать на некоторую условность и неточность такого определения. В действительности спонсором в подобных случаях выступает учреждение (например, больница или университет), а не физическое лицо или группа лиц, которые являются авторами идеи и иницируют проведение данного КИ. Однако, казалось бы, логичное использование термина «инициатор-исследователь» тоже неоптимально, т.к. при этом сужен профиль и объем необходимых знаний, в связи с чем обозначение «спонсор-исследователь» более соответствует тому диапазону квалификационных полномочий и функций, которыми данный тип исследователя должен обладать. Примером курса для слушателей 3-го уровня, подготовленным EFGCP, может служить однодневный интерактивный семинар «Надлежащая клиническая



кроме того...

Проведение госзакупок упростят с 1 июля

1 июля вступает в силу закон «О внесении изменений в федеральный закон «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» №71-ФЗ. Документ разработан ФАС совместно с Минфином и Федеральным казначейством. Предусмотренные им изменения исключат цикличность и излишнее дублирование процессов в проведении закупок, позволят упростить и ускорить закупочный процесс и оптимизируют систему планирования, говорится на сайте ФАС. В частности, сроки рассмотрения заявок на участие в электронном аукционе сокращены с 7 до 3 дней, а сроки обжалования итогов аукциона – до 5 дней. При рассмотрении жалоб заказчику больше не требуется представлять документы на бумажном носителе, если они размещены в электронном виде на сайте ЕИС. «Принятый закон стал важным шагом в совершенствовании закупочного законодательства, но это только первый шаг. Уже ведется работа над повышением качества исполнения контракта, развитием новых быстрых способов закупок на электронных агрегаторах, введением новых возможностей для развития добросовестной конкуренции на закупках и комплексом мер по дальнейшему упрощению контрактной системы», – подчеркнул заместитель руководителя ФАС России Михаил Евраев.

Дешевые ЖНВЛП промаркируют бесплатно

Согласно Постановлению Правительства РФ от 8 мая 2019 г. №577, оператор системы мониторинга движения лекарственных средств не будет взимать плату за предоставление кодов маркировки для лекарств дешевле 20 руб., входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов (ЖНВЛП). Для более дорогих ЛС код маркировки будет стоить 50 коп. без учета НДС. Согласно документу, оператор начнет взимать плату за предоставление кодов маркировки с 1 июля.

практика: написание протокола КИ». Модули семинара включают принципы написания, вопросы этики и дизайна, статистические концепции, необходимые и достаточные для достижения научных целей КИ, и другие важные аспекты процесса. Следует особо подчеркнуть, что представленные три уровня обучения/тренинга значимо различаются по национальному и международному измерению знания законодательных норм. Так, содержание курсов включает в себя обязательное ознакомление с национальными нормами для 1-го уровня; обзор международных документов и знание национальных регуляторных норм для 2-го уровня; детальное знание международных и национальных документов и законов в области, регулирующей КИ, для слушателей 3-го уровня. Указанная градация также определена различным уровнем и диапазоном ответственности, возлагаемой на исследователя в ходе исполнения им трех различных миссий, включенных в типы: ко-исследователь, главный исследователь, спонсор-исследователь. Необходимо упомянуть о том, что специфическая комбинация знаний и навыков требуется для исследователей, проводящих I фазу КИ в специальных подразделениях с участием волонтеров. В этих ситуациях учебный подход адаптирован к необходимости получения углубленных академических знаний в области фармакологии, биостатистики и биоэтики.

Принципиальным условием проведения всех указанных курсов является обязательная оценка усвоения материала после окончания обучения посредством тестирования слушателей. При этом включение балловой системы экзаменационных тестов важно не только для слушателей. В равной мере оценка усвоения материала символизирует факт ответственности и преподавателя курса, она стимулирует к совершенствованию курса и/или стиля подачи учебного материала с учетом результатов тестирования. Итогом

курсов любого уровня является выдача сертификата соответствия. Лицам, не подтвердившим свои знания на основании теста, выдается сертификат слушателя (участника).

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА С EFGCP ПО ВОПРОСАМ ОБРАЗОВАНИЯ В ОБЛАСТИ GCP

Говоря о структуре и содержании учебных курсов, предлагаемых EFGCP, следует подчеркнуть, что в настоящее время они ориентированы не только на испытание лекарственных средств, но и на другие области, такие как испытание изделий медицинской техники, специфика которых может стать понятна при ознакомлении с конкретным модулем семинара [10]. В спектр семинаров EFGCP включен сравнительный модуль обучения по проведению КИ лекарственных средств и изделий медицинского назначения. В течение однодневного курса даются знания по специфике методологии таких КИ. В качестве введения рассматриваются вопросы классификации изделий медицинского назначения, дается оценка различий в терминологии, в правовом, этическом и качественном аспектах. Особо рассматриваются вопросы КИ медицинского оборудования, которые включают рандомизированные контролируемые исследования КИ (RCT – **randomized controlled trial**) и исследования на основе Больших данных. Проведение RCT должно быть обосновано целью и степенью инноваций. Обязательным моментом, существенным для усвоения материала, является заключительный практикум по сравнительному анализу процесса получения информированного согласия, сбора, оценки, отчетности и обязательств спонсора в соответствии с требованиями двух определяющих стандартов: ICH GCP и ISO. Фундаментом интеллектуальных наработок по КИ изделий медицинской техники является многолетняя деятельность специально

действующей в данном направлении рабочей группы EFGCP.

Необходимо отметить позитивный отклик базового курса обучения в сфере GCP на ранее упомянутую проблему дефицита обновленной информации. Именно понимание и признание данного дефицита стало ключевым фактором для разработки EFGCP концепции переподготовки, основанной на опыте и рекомендациях общей стратегии непрерывного профессионального развития («continues professional development – CPD»), адаптированной для биомедицинского сектора. Этот элемент органично вошел в модифицированный образовательный проект «LifeTrain», который призван создать всеобъемлющую платформу для обучения и профессиональной подготовки по всем дисциплинам, связанным с созданием и исследованием новых средств и методов для медицинской практики. В ходе выполнения проекта разработана крупнейшая в истории база данных с учебными курсами, основанная на концепции непрерывного образования, – CPD [11]. Идея проекта заключается в том, что лица, овладевшие базовой образовательной программой, не должны останавливаться на начальном уровне и обязаны постоянно углублять свои знания в различных областях, связанных с аспектами своей профессиональной среды и прогрессом в области GCP.

EFGCP взяла на себя инициативу по разработке концепции систематической программы повышения квалификации GCP и предлагает серию онлайн-модулей (вебинаров) и традиционных тренингов с непосредственным участием слушателей. Курсы имеют различную продолжительность и направленность, позволяя максимально интенсивно освещать конкретную тему в сфере GCP с учетом высокой профессиональной занятости и временными ограничениями участников [11].

Постоянным стимулом обновления программы семинаров служит прогресс медицинской науки и практики, что требует освещения вопросов

социально-этического влияния компьютерного моделирования, воздействия новаций на изменение структуры оказания медицинской помощи, концепции безопасности для пациентов, разработки лекарственных средств и медицинских изделий и их клинических испытаний.

Отдельный семинар включает подробное ознакомление с обновленным руководством ICH GCP E6 (R2), вступившим в силу в ЕС 14 июня 2017 г. и внедряемый в ЕАЭС. Фактически новая редакция сохраняет первоначальный текст 1996 г., но добавляет определения и вносит пояснения к нему. Добавлен всеобъемлющий раздел об обязанностях управления качеством на основе оценки риска. Для адекватного усвоения новой редакции разработана система интерактивного семинара, где не только представлен список всех изменений (дополнений), но, что наиболее важно, проходит обучение с целью разъяснения причин и последствий введения этих дополнений для системы управления качеством на практике.

Оригинальным содержанием наполнен однодневный курс с несколько интригующим названием «Сколько GCP необходимо?». В практическом плане этот курс чрезвычайно важен для подготовки исследователя и исследовательского проекта к контролирующим мероприятиям (к аудиту, инспекции), и, кроме того, он имеет специфический раздел по требованиям в отношении правильного использования GCP при сборе и оценке нежелательных явлений.

В целом образовательные возможности EFGCP открыто представлены на веб-сайте форума и, что чрезвычайно важно, находятся в постоянном, динамическом развитии и обновлении. В современный перечень включены следующие курсы (но он не ограничен ими):

- Интерактивное обучение по вопросам практического применения GCP для исследователей и исследовательской команды.

- Интерактивное обучение стандарту ICH-GCP (R2).
- Продвинутое обучение GCP для опытных исследователей.
- Курс подготовки к инспекции на соответствие GCP.
- Как цель исследования находит отражение в протоколе, соответствующем GCP.
- Тренинг по повышению квалификации в GCP по интегрированному дополнению ICH-GCP: обязанности спонсора, мониторинг рисков, интернет-управление сайтами исследования с использованием компьютеризированных систем в Европе и США.
- Современное управление рисками в клинических испытаниях.
- Онлайн-переподготовка по ICP-GCP (R2).

Все вышесказанное демонстрирует уникальный диапазон, открытость для сотрудничества и адаптационную приспособленность курсов EFGCP ко всем существующим аспектам КИ. Первый опыт проведения нами в Санкт-Петербурге в декабре 2018 г. двух однодневных семинаров – базового для исследовательской команды и отдельно для членов локального комитета

по этике – показал реальную возможность актуализации материала под регуляторный регламент, действующий в РФ, и успешное усвоение материалов курсов слушателями, что дает основание для продолжения практики сближения образовательных ресурсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, улучшение структуры образования и профессиональной подготовки для специалистов и ученых разных стран, занимающихся КИ, не только служит карьерному росту, но, что самое главное, и является гарантией качественного выполнения работ, ориентированных на обновление арсенала международного рынка лекарственных средств и медицинской техники. Все стороны, участвующие в организации и контроле КИ на национальном, региональном и глобальном уровнях, должны способствовать совершенствованию и сближению стандартов обучения с целью формирования прогрессивной системы оборота средств медицинского назначения.



ИСТОЧНИКИ

1. Кубарь О.И. Вклад Европейского форума по качественной клинической практике в совершенствование процесса проведения клинических исследований в России и других странах постсоветского пространства. Ремедиум. 2018;3:40–44.
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 84 «О порядках формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и информационных баз данных

- в сфере обращения лекарственных средств».
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».
 6. Состояние преподавания биоэтики в системах медицинского образования в государствах – участниках СНГ. Под ред. О.И. Кубарь, Г.Л. Микиртичан. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2010. 150 с.
 7. Requirements for the training of co-investigators, principal investigators and sponsor-investigators involved in clinical trials on therapeutic products // <http://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00089/01100/index.html?lang=en>.
 8. PharmaTrain Manual, 2011. // <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/pharmatrain>.
 9. <http://www.lifetrain.eu/>.
 10. <http://www.efgcp.eu>.

Т.Л. МОРОЗ, д.фарм.н., О.А. РЫЖОВА, к.фарм.н.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-52-55>

Анализ соблюдения правил отпуска рецептурных лекарственных препаратов из аптек

Цель исследования – провести анализ причин нарушения правил отпуска рецептурных лекарственных препаратов (РЛП) из аптечных организаций (АО). Исследовательская проблема. В Российской Федерации проблема рецептурного отпуска ЛП стоит очень остро. Население основную часть ЛП, кроме подлежащих предметно-количественному учету (ПКУ) и получаемых льготными категориями пациентов, приобретает в аптеках без рецепта врача, что приводит к распространению самолечения, следствием которого является снижение безопасности использования ЛП. Настоящая статья посвящена изучению уровня информированности фармацевтических специалистов по вопросам соблюдения требований действующих нормативных документов к отпуску РЛП из аптек. Методы. Исследование проведено методом анонимного анкетирования, которым было охвачено 100 фармацевтических специалистов, осуществляющих отпуск ЛП из аптек г. Иркутска. Результаты и обсуждение. Наиболее частым нарушением является отпуск РЛП без рецепта врача. Проведенное анкетирование специалистов показало, что только 33% опрошенных знают действующий нормативный документ по отпуску ЛП, 40% специалистов в качестве источника информации о ЛП назвали Интернет и 40% респондентов не считают необходимым отпускать РЛП строго по рецептам. 42% опрошенных не знают правил оформления рецептов на ЛП, содержащие наркотические, психотропные вещества и подлежащие ПКУ. В ходе анкетирования среди факторов, приводящих к нарушению правил отпуска ЛП, 67% респондентов отметили зависимость заработной платы от товарооборота и 57% – высокую конкуренцию между аптеками. Заключение. Повсеместное несоблюдение правил отпуска РЛП из аптек резко снижает безопасность их применения пациентами, приводит к дальнейшему распространению самолечения.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации в последние 20 лет проблема рецептурного отпуска лекарственных препаратов (ЛП) стоит очень остро. Население основную часть ЛП, кроме подлежащих предметно-количественному учету (ПКУ) и получаемых льготными категориями

пациентов, приобретает в аптеках без рецепта врача [1]. Удельный вес РЛП, отпускаемых без рецепта врача, составляет около 80% [2]. Таким образом, большинство населения РФ занимается самолечением, следствием которого является снижение безопасности использования ЛП [3]. Результаты

Ключевые слова:

рецептурные лекарственные препараты, правила отпуска из аптек, фармацевтические специалисты, самолечение

бесконтрольного применения ЛП часто бывают непредсказуемыми, а иногда и фатальными.

Цель работы: проанализировать причины нарушения правил отпуска РЛП из АО.

Материалы и методы. Анализ федеральных нормативных документов, регламентирующих назначение и отпуск ЛП из аптек; анкетирование фармацевтических работников аптек, осуществляющих отпуск ЛП. Исследование было проведено методом анонимного анкетирования, охватившего 100 фармацевтических специалистов. Исследование носит описательный характер.

Этическая экспертиза: протокол №6 от 28.06.2018 г. Комитета по этике научных исследований Иркутской МАПО.

Результаты и обсуждение. Приказ Минздрава от 11.07.2017 №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения» содержит основные требования к правильному отпуску (реализации) из аптек как рецептурных (РЛП), так и безрецептурных ЛП (БРЛП). Приказ предполагает, что все специалисты,

осуществляющие отпуск РЛП, хорошо знают правила их назначения, оформления рецептов и могут проводить фармацевтическое консультирование.

Требования к персоналу аптечных организаций по отпуску ЛП, утвержденные приказом Минздрава от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения», предусматривают соблюдение правил отпуска из аптек как рецептурных, так и безрецептурных ЛП, а также представление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента, их стоимости и проведение фармацевтического консультирования [4,5].

Наблюдаемые во всех аптеках нарушения положений приказа № 403н в части отпуска ЛП из аптек

обусловили выбор цели настоящего исследования.

Для достижения поставленной цели на первом этапе исследования была поставлена задача выяснить, обладают ли работники первого стола необходимыми знаниями о порядке отпуска ЛП.

Первая группа вопросов была связана с выяснением общих знаний о правилах назначения и отпуска ЛП. Незнание нормативных документов по назначению ЛП приводит к отказам в отпуске выписанных ЛП, конфликтам с больными и их родственниками, отпуску РЛП без рецепта врача и непредсказуемым результатам самолечения.

Проведенное анкетирование специалистов показало, что только 33% из них знают действующий нормативный документ, регламентирующий правила отпуска ЛП, – приказ № 403н; 47% опрошенных

назвали отмененный приказ № 785; по 10% специалистов указали приказы № 54н и 183н. Таким образом, 67% опрошенных указали недействующий документ.

На вопрос «Где можно найти информацию о правилах отпуска лекарственных препаратов?» 72% опрошенных ответили «в инструкции», 68% – «на упаковке», 40% специалистов в качестве источника информации назвали Интернет и 18% – Государственный реестр лекарственных средств.

Далее следовала группа вопросов, призванная уточнить понимание фармацевтическими работниками правил отпуска РЛП из аптек.

На рисунке 1 показаны результаты ответов на вопрос «Можно ли отпустить гипотензивный лекарственный препарат без рецепта?». 65% фармацевтических специалистов ответили, что можно, 16% – нет, 7% – не всегда, 13% – не знают.

На рисунке 2 представлены результаты ответов на вопрос «Можно ли отпустить антибактериальные лекарственные препараты по выписке медицинской организации?». Мнения разделились: 40% респондентов считают, что можно, 38% – нельзя, 10% – не всегда и 12% – не знают.

Полученные ответы говорят о том, что фармацевтические работники не видят принципиальной разницы в делении ЛП на рецептурные и безрецептурные: 65% опрошенных считают, что можно отпускать гипотензивные препараты без рецепта, несмотря на то, что в этой группе все ЛП – рецептурные. При этом 40% специалистов в принципе не считают необходимым отпускать РЛП строго по рецептам.

Причина сложившегося отношения к отпуску РЛП коренится в ФЗ от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств», где дано определение рецепта, характеризующее только его медицинское значение: «рецепт на лекарственный препарат – медицинский документ установленной формы,

SUMMARY

Keywords: *prescription medications, the rules of vacation medicines, pharmaceutical specialists*

The purpose of the study To analyze the causes of violations of the rules of prescription drugs from pharmacy organizations. **Research problem.** The problem of prescription drugs in the Russian Federation is very acute. The population of the Russian Federation the main part of medicines, except subject to subject-quantitative accounting and received preferential categories of patients, acquires in pharmacies without a doctor's prescription, which leads to total self-treatment of the population, the consequence of which is a decrease in the safety of the use of medicines. **This article is devoted to the study** of the level of awareness of pharmaceutical specialists on compliance with the requirements of existing regulations for the release of prescription drugs from pharmacies. **Methods.** The study was conducted by an anonymous survey of 100 pharmaceutical specialists engaged in the sale of medicines from pharmacies in Irkutsk. **Results.** The most frequent violation is the release of prescription medicines without a doctor's prescription. The survey of specialists showed that only 33% of respondents know the current regulatory document on the issue of medicines, 40% of specialists as a source of information about medicines called the Internet and 40% of respondents do not consider it necessary to release prescription drugs strictly according to prescriptions. 42% of respondents do not know the rules of registration of prescriptions for medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances and subject to subject-quantitative accounting. Among the factors that lead to violation of the rules of medicines, 67% of respondents named the dependence of wages on turnover and 57% – high competition between pharmacies. **Conclusion** The widespread non-compliance with the rules of prescription medicines from pharmacies dramatically reduces the safety of their use by patients, leading to the further spread of self-medication.

T.L. Moroz, O.A. Ryzhova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

ANALYSIS OF COMPLIANCE WITH THE RULES OF VACATION PRESCRIPTION MEDICINES FROM PHARMACIES

РИСУНОК 1 Отношение фармацевтических специалистов к отпуску гипотензивных лекарственных препаратов без рецепта

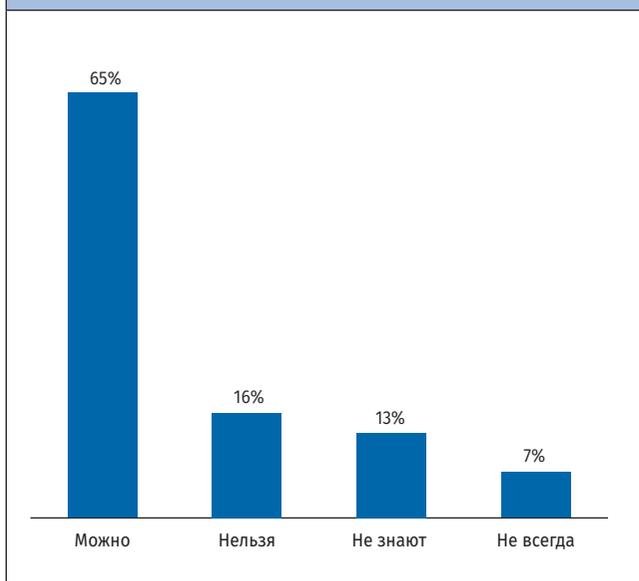
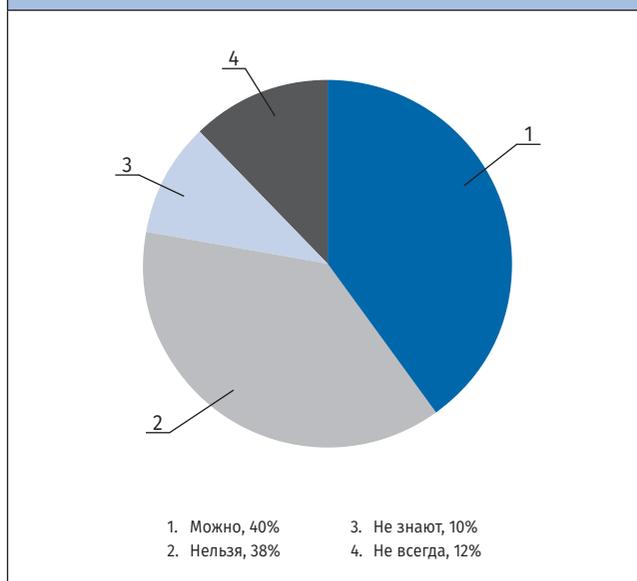


РИСУНОК 2 Отношение фармацевтических специалистов к отпуску антибактериальных лекарственных препаратов по выписке медицинской организации



содержащий назначение лекарственного препарата для медицинского применения, выданный медицинским работником в целях отпуска лекарственного препарата или его изготовления...».

В связи с неясной формулировкой в ФЗ-61 приходится вспомнить принятое ранее толкование понятия «рецепт»:

Рецепт – это письменное обращение врача (фельдшера) к фармацевту об отпуске больному лекарственных препаратов с указанием дозы и способа применения лекарств [6]. Рецепт является медицинским, юридическим и финансовым документом. Как ни странно, на вопрос о значении рецепта 100% опрошенных специалистов назвали только финансовое.

Следующая группа вопросов была ориентирована на проверку знаний фармацевтических работников о ЛП, отпускаемых строго по рецепту: наркотических и психотропных ЛП списка II, психотропных ЛП списка III и ЛП, подлежащих ПКУ. Постановка этих вопросов преследовала и еще одну цель – выяснить, почему в аптеках нередко отказывают больным в отпуске обезболивающих ЛП в то время, когда

на государственном уровне решается проблема повышения доступности обезболивания для людей с выраженным болевым синдромом любого генеза.

Второй вопрос был задан для выяснения мнения специалистов о возможности отпуска пластыря Дюрогезик по рецепту формы 148-1/у-88. 42% считают, что можно, 35% – нельзя, 17% – не всегда, 6% – не знают.

Полученные результаты показали, что аптеки нередко создают препятствия больным в получении трансдермальных терапевтических систем с наркотическими средствами списка II, а также ЛП, содержащих сочетание наркотических средств списка II с антагонистами опиоидных рецепторов (бупренофин + налоксон и оксикодон + налоксон) по рецептам, выписанным на бланке 148-1/у-88, требуя специальный рецептурный бланк на наркотическое средство формы 107/у-НП.

Следующий вопрос «Можно ли отпустить трамадол в ампулах по рецепту формы 148-1/у-88 в количестве 30 ампул?» был поставлен с целью выяснить, насколько фармацевтические работники знакомы с порядком назначения и отпуска ЛП,

подлежащих ПКУ, и с предельно допустимым количеством такого ЛП в 1 рецепте. 34% специалистов ответили, что можно, 28% – нельзя, 23% – не знают, 15% – не всегда.

Дело в том, что постоянно и повсеместно медицинские работники пытаются ограничить назначение, а аптечные работники – отпуск трамадола в различных лекарственных формах по двум причинам:

- многие медицинские и аптечные работники считают, что трамадол относится к наркотическим средствам, т.к. не знакомы с разделом II приказа Минздрава от 22.04. 2014 г. №183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»;
- ограничивают количество отпускаемых упаковок трамадола, не зная, что трамадол не имеет ограничений по предельно допустимому количеству ЛП в 1 рецепте (приложение №1 к приказу Минздрава от 20.12.2012 г. №1175н).

Ответы на группу этих вопросов показали, что фармацевтические работники не имеют четкого представления о действующих формах рецептурных бланков и правилах выписывания ЛП, не обращают

внимания на указание на упаковке и в инструкции ЛП о порядке отпуска ЛП из аптек; не знакомы с ЛП, подлежащими ПКУ. Отказы и ограничения в отпуске трамадола не позволяют многим пациентам использовать достаточно сильный анальгетик, не относящийся к наркотическим и психотропным лекарственным средствам.

Следует отметить, что приказ №403н не только не решил задачу соблюдения правил отпуска РЛП, но и создал новые проблемы в связи с неточностью некоторых формулировок, отсутствием пояснения необходимости или последовательности выполнения тех или иных действий.

В связи с этим были поставлены вопросы, касающиеся новелл приказа МЗ РФ №403н, связанных с отпуском некоторых групп ЛП, не относящихся к наркотическим и психотропным и не подлежащих ПКУ. На вопрос «Нужно ли оставлять в аптеке рецепт на Фенибут формы 107-1/у с указанием «хроническому больному?»» 63% опрошенных ответили, что не знают, 25% считают, что надо оставлять, 7% – что нет и 5% – что не всегда.

Прежде всего, это касается порядка отпуска антипсихотических и некоторых других групп ЛП по АТХ-классификации, не входящих в списки II и III наркотических средств и психотропных веществ и не подлежащих ПКУ, рецепты на которые оставляются в аптеке и хранятся в течение трех месяцев.

Неоднозначно воспринимаются все положения приказа №403н, связанные с отпуском этилового спирта и спиртосодержащих ЛП. Многие аптечные работники не знают, какое количество флаконов спиртосодержащих ЛП можно отпускать одновременно, есть ли ограничения по объему флаконов и т. д.

На вопрос об отпуске настойки календулы без рецепта 61% опрошенных ответили, что можно, 27% – нельзя, 7% – не знают, 5% – не всегда.

Заключительный вопрос анкетирования был задан для получения информации о факторах, которые приводят к нарушению фармацевтическими работниками правил отпуска ЛП. Ответы были следующими:

42% – желание помочь людям;

67% – зависимость заработной платы от товарооборота;

57% – высокая конкуренция между аптеками;

37% – нечеткое взаимодействие с медицинскими организациями;

15% – другое.

Таким образом, выявленное в результате анкетирования очень слабое знание фармацевтическими специалистами правил отпуска ЛП, неумение оценить правильность оформления рецепта, ошибки и необоснованные отказы в отпуске ЛП в основе своей имеют одну причину – необходимость постоянного наращивания объема продаж ЛП и стремление аптечных работников к росту собственной заработной платы, которая напрямую зависит от результатов личных продаж ЛП, что сводит на нет попытки государственного регулирования отпуска ЛП населению РФ. Нарушение действующих правил фармацевтическими специалистами, понимающими необходимость отпуска РЛП по рецептам врачей, часто зависит еще от двух факторов:

● желания помочь больному, удовлетворить его просьбу о приобре-

тении того или иного ЛП, чтобы облегчить состояние;

● отсутствия в медицинских организациях рецептурных бланков формы 107-1/у, нежелания, а в настоящее время еще и неумения выписывать рецепты.

Еще одна коллизия возникает в связи с тем, что далеко не все нуждающиеся больные посещают врача для осмотра и получения рецепта. Огромное количество населения не обращается к врачам по причине низкой доступности медицинской помощи, загруженности на работе и т. п. Эта категория больных занимается исключительно самолечением, используя свободно отпускаемые из аптек РЛП, со всеми вытекающими последствиями. Изменение данной ситуации невозможно без решения проблемы повышения доступности медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что более половины опрошенных специалистов не знакомы с действующими правилами отпуска рецептурных ЛП из аптек, не знают нормативные документы, не выполняют установленные требования в связи с непониманием условий их выполнения. Повсеместное нарушение правил отпуска рецептурных ЛП из аптек резко снижает безопасность их применения пациентами и приводит к дальнейшему распространению самолечения.



ИСТОЧНИКИ

1. Рыжова О.А., Мороз Т.Л. Организационные проблемы обеспечения безопасности лекарственных препаратов: монография. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. 132 с.
2. Сулейманов С.Ш. Юридические и этические аспекты ответственного самолечения. Московские аптеки. 2008;8:15–19.
3. Мошкова Л.В., Коржавых Э.А., Федина Е.А. Безрецептурный отпуск лекарственных средств в системе самопомощи и самопрофилактики. М.:

МЦФЭР, 2001. 314 с.

4. Рыжова О.А., Мороз Т.Л. Проблемы обращения безрецептурных лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке России. Вестник российского университета дружбы народов. Серия: медицина. 2013;6:115–119.

5. Рыжова О.А., Мороз Т.Л. Проблемы консультационного сопровождения безрецептурного отпуска лекарственных препаратов. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;5 (65):49–53.

6. Харкевич Д.А. Фармакология с общей рецептурой. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 357с.

С.М. ТАРАБУКИНА¹, к.фарм.н., Л.В. МОШКОВА², д.фарм.н., профессор, Я.В. ЧЕРТОВСКИХ³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Россия, г. Якутск

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия), Республиканская больница №3, Центр персонализированной медицины, г. Якутск, Россия

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-56-63>

Методические подходы к разработке структурно-логической схемы персонализированного подбора лекарственных препаратов для онкологических больных

Исследованы вопросы организации индивидуального подбора лекарственных препаратов для онкологических больных. Рассчитаны потенциальная экономическая эффективность применения молекулярно-генетических исследований при назначении лекарственных препаратов и эффективность затрат на примере противоопухолевых препаратов. Проведен социологический опрос медицинских работников по вопросам персонализированного подбора лекарственных средств в медицинской практике. Установлена статистическая связь между практикой назначения лекарственных препаратов по результатам фармакогенетического тестирования и такими показателями, как проведение мониторинга побочных эффектов, фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств в медицинских организациях. На основе результатов исследования разработана структурно-логическая схема взаимодействия между субъектами здравоохранения и системой лекарственного обеспечения при персонализированном подборе лекарственных препаратов для лечения онкологических больных.

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицинская наука открывает новые методы лечения в онкологии, определяет глобальные тренды в области борьбы с раком. Одним из мировых трендов, согласно резолюции Генеральной Ассамблеи ООН A/RES/70/1 и резолюциям Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA70.12 и WHA66.10, является применение персонализированных методов лечения и коррекции состояний, которые предусматривают индивидуальный подбор лекарственных препаратов (далее – ЛП), основанный на анализе генетических особенностей и иных биомаркеров.

Концепция «правильного препарата для правильного пациента в правильное время», изначально носившая название персонализированной медицины, в настоящее время единогласно утверждена мировым научным сообществом под названием «точная медицина». В США, Канаде и Франции уже представлены и реализуются национальные программы по точной медицине [1].

В нашей стране проводится работа по гармонизации существующих методов лечения с принятыми международными обязательствами в борьбе с онкологическими заболеваниями. Так, в 2018 г. утверждена Концепция развития предиктивной, превентивной

Ключевые слова:

лекарственные препараты, фармакогенетическое тестирование, фармакоэкономический анализ, мониторинг

и персонализированной медицины, что нашло отражение в приказе Министерства здравоохранения РФ №186 от 24.04.2018 г. [2]. Концепция дополняет и развивает план мероприятий («дорожную карту») Национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет» [3]. В Государственной программе РФ «Развитие здравоохранения до 2025 года» предусмотрены мероприятия по развитию и внедрению инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также основ персонализированной медицины [4].

В то же время следует отметить, что методы лечения и коррекции состояния пациента с индивидуальным подбором лекарственных препаратов пока еще не нашли широкого применения в медицинской практике. В Республике Саха (Якутия), несмотря на более чем 5-летний период существования на базе республиканской медицинской организации Центра персонализированной медицины, не анализируется накопленный опыт проведения молекулярно-генетических

исследований (далее – МГИ), не разработана единая система взаимодействия участников, контроля, мониторинга и анализа их деятельности, способствующая более эффективному использованию преимуществ индивидуального подбора лекарственных средств (далее – ЛС) по результатам МГИ.

До настоящего времени, к сожалению, не определен механизм мониторинга результатов МГИ, не детализирован алгоритм актуализации территориально-популяционного онкологического регистра (канцер-регистра) для определения потребности в ЛС у этой категории пациентов. При этом в структуре затрат на приобретение ЛС для льготной категории населения Республики Саха (Якутия) за последние 3 года неуклонно растет доля расходов на закуп ЛП, применяемых в онкологии.

В течение последних 10 лет в Республике Саха (Якутия) наблюдается постепенное и неуклонное повышение всех эпидемиологических показателей злокачественных заболеваний [5]. Они являются одной из основных причин смертности, и с увеличением продолжительности жизни актуальность проблемы их лечения будет нарастать [2].

Целью нашего исследования явилась разработка методических

основ персонализированного назначения противоопухолевых препаратов в системе организации лекарственного обеспечения (далее – ЛО) в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Центра персонализированной медицины ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №3». В исследовании были использованы статистические данные фармацевтических и медицинских организаций за 2016–2018 гг. из автоматизированной подсистемы льготного ЛО единой региональной медицинской информационной системы Республики Саха (Якутия) ТМ-РАС, ежемесячные отчеты Центра персонализированной медицины ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №3» за 2016–2018 гг., данные территориально-популяционного онкологического регистра (канцер-регистра) по состоянию на 01.01.2018 и результаты социологического опроса медицинских работников (100 анкет).

Далее был разработан алгоритм проведения исследований по изучению системы персонализированного назначения ЛП, представленный на рисунке 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно последовательному приложению методических подходов,

представленных на рисунке 1, был выполнен комплексный анализ организации фармакогенетического тестирования (далее – ФГТ) пациентов со злокачественными новообразованиями в Республике Саха (Якутия).

На начальном этапе были изучены материалы по развитию персонализированной медицины, рекомендованные ВОЗ, и результаты внедрения их на территории России. С этой целью проанализирована нормативно-правовая база, регламентирующая порядок проведения персонализированного назначения ЛП, изучены показатели деятельности и классификация ключевых генов, которые исследуются в Центре персонализированной медицины (далее – ЦПМ) в Республике Саха (Якутия). Рассчитана частота предоставления данной медицинской услуги пациентам с колоректальным раком, которые состоят на учете в территориально-популяционном онкологическом регистре (канцер-регистре) Республики Саха (Якутия).

В структуре МГИ наибольшее количество исследований проведено по определению K-Ras при колоректальном раке. Также проводятся исследования EGFR, BRCA при раке легких, B-Raf при меланоме. По наличию мутации в генах BRCA1/2 определяется наследственная предрасположенность женщин к раку молочной железы.

Анализ результатов МГИ за 2016–2018 гг. показал, что процент чувствительных к таргетной терапии по трем нозологиям составляет в среднем 30–35% (табл. 1).

В Республике Саха (Якутия) на конец 2017 г. состояли на учете с онкологическими заболеваниями 11 959 пациентов. Совокупный показатель распространенности составил 1241,1 на 100 тыс. населения, что на 2,7% больше, чем в 2016 г. (в 2016 г. – 11 617 больных, показатель 1208,5 на 100 тыс. населения). Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемостью, так и стабильным показателем выживаемости онкологических больных. Так, установлено, что 6 116 больных, или 51,1% всех больных

SUMMARY

Keywords: drugs, pharmacogenetic testing, pharmacoeconomic analysis, monitoring

The article investigated the issues of the arrangement of personalized selection of drugs for cancer patients. The potential economic efficiency of the use of molecular genetic studies for the prescription of drugs and the cost-effectiveness was calculated using antitumor drugs as an example. A sociological survey of medical professionals on personalized selection of drugs in medical practice was conducted. A statistical link has been established between the practice of prescribing drugs according to the pharmacogenetic testing results and such indicators as side effects monitoring, pharmacoeconomic analysis of the use of drugs in medical organizations. The structural-logical scheme of interaction between the subjects of healthcare and the drug provision system for personalized therapeutic drug management for cancer patients has been developed based on scientific research.

S.M. Tarabukina¹, Ph.D. in pharmacy, L.V. Moshkova², doctor of pharmaceutical Sciences, Prof Ya.V. Chertovskikh³

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Ammosov North-Eastern Federal University», Yakutsk, Russia

²Federal State Autonomous Education Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia

³State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia), Republican Hospital No. 3, Center for Personalized Medicine, Yakutsk, Russia

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF THE STRUCTURAL-LOGICAL SCHEME OF PERSONALIZED THERAPEUTIC DRUG MANAGEMENT FOR CANCER PATIENTS

ТАБЛИЦА 1 Показатели деятельности ЦПМ по МГИ за 2016–2018 гг. в онкологии

№ п/п	Исследуемый ген	Заболевание	Наличие чувствительности к таргетной терапии (чел.)	Отсутствие чувствительности к таргетной терапии (чел.)	Количество проведенных исследований (чел.)
1	K-Ras (экзон 2)	Колоректальный рак	(мутация не выявлена) 136	(мутация выявлена) 105	241
2	B-Raf (экзон 15)	Меланома	(мутация выявлена) 7	(мутация не выявлена) 14	21
3	EGFR (18-21 экзоны)	Аденокарцинома легких	(мутация выявлена) 18	(мутация не выявлена) 84	102
4	BRSA	Рак легких	(мутация выявлена) 28	(мутация не выявлена) 27	55
5	EGFR	Рак легких	(мутация выявлена) 127	(мутация не выявлена) 86	213
6	BRCA1/2	Предрасположенность к наследственному раку молочной железы	Предрасположенность выявлена (наличие мутации в генах BRCA1/2) -	Предрасположенность не выявлена (отсутствие мутации в генах BRCA1/2) 74	74

со злокачественными новообразованиями, находящихся под наблюдением онкологического учреждения, состоят на учете 5 лет и более, это практически соответствует уровню 2016 г. Показатели одногодичной летальности и пятилетней выживаемости регистрируются на уровне 2016 г. Показатель смертности от злокачественных новообразований по сравнению с 2016 г. увеличился на 4,5% [6].

Далее нами рассчитаны прямые медицинские затраты, связанные с непосредственным проведением МГИ. К прямым медицинским затратам были отнесены затраты на фармакотерапию, стоимость расходных материалов, необходимых для проведения МГИ, и фонд заработной платы сотрудников.

Для определения величины затрат по каждому виду ФГТ нами использовалась следующая формула:

$$Cost_i = Price_i \times F_i \times N_i,$$

где $Cost_i$ – затраты по проведению ФГТ в руб.;

$Price_i$ – номинальная стоимость (цена) единицы анализа ФГТ в руб.;

F_i – частота предоставления ФГТ в процентах;

N_i – количество предоставляемой услуги – ФГТ [7].

При проведении расчета затрат МГИ мутации гена K-Ras к моноклональным

антиEGFR-антителам (цетуксимаб, панитумумаб) при колоректальном раке использовался следующий алгоритм. Сначала была рассчитана частота предоставления данной медицинской услуги. Установлено, что данная величина может принимать значение от 0,01 до 1,0, где 1,0 означает, что 100% пациентов этот вид медицинской услуги предоставлен. Цифры менее 1,0 (десятые и сотые доли) означают, что настоящая услуга оказывается не всем пациентам. По данным канцер-регистра на 01.01.2018, с раком ободочной, прямой кишки, ректосигмоидного отдела, ануса, анального канала (C18-21) на учете состоят 469 мужчин, 683 женщины. За 2018 г. проведено в ЦПМ 177 исследований на определение мутации гена K-Ras. Следовательно, частота предоставления медицинской услуги составляет 0,25.

Таким образом, прямые затраты на проведение МГИ мутации гена K-Ras к моноклональным антиEGFR-антителам (цетуксимаб, панитумумаб) при колоректальном раке составили: $Cost_i = 16\,699,58 \times 0,25 \times 177 = 738\,956,41$ руб.

Далее в соответствии с общепринятой методикой проведен расчет потенциальной экономической эффективности МГИ с режимом введения раствора

таргетного ЛП 1-й линии – цетуксимаба 5 мг/мл – 20 мл при колоректальном раке.

По клиническим рекомендациям таргетная терапия 1-й линии раствором цетуксимаба при колоректальном раке предусматривает в среднем 12 введений по 5 мг/мл – 20 мл в течение 1 года. Стоимость 1 флакона ЛП около 16 тыс. руб. Стоимость 1 анализа ФГТ с учетом стоимости расходных материалов составляет 16 699,58 руб. Наличие чувствительности является показанием к назначению таргетных препаратов.

Моноклональные антиEGFR-антитела (цетуксимаб, панитумумаб) активны как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации K-Ras [8]. Потенциальная экономическая эффективность (ПЭЭ) = экономия – (минус) общие затраты на проведение МГИ, где экономия – это цена годового курса лечения цетуксимабом одного случая колоректального рака, умноженная на количество пациентов, которым не показана таргетная терапия, что установлено с помощью МГИ. Общие затраты на проведение МГИ определяются как цена одного исследования, умноженная на количество пациентов, которым проводится МГИ на определение изучаемого гена K-Ras.

ТАБЛИЦА 2 Расчет эффективности лечения при проведении МГИ и таргетной терапии

Технологии	Стоимость в рублях проведения МГИ и курса лечения цетуксимабом в год	Эффекты лечения (ожидаемая продолжительность жизни)
МГИ + таргетная терапия (панитумумаб) (без косвенных затрат) (1)	2 717 399,58	1,2
Таргетная терапия (панитумумаб) без МГИ (без косвенных затрат) (2)	2 700 000	0,5

Так, потенциальная экономическая эффективность за 2016 г. составила: $(194\,043,24 \times 47) - (16\,699,58 \times 119) = 7\,132\,782,26$ руб.

ПЭЭ за 2017 г.: $(194\,043,24 \times 58) - (16\,699,58 \times 122) = 9\,217\,159,16$ руб.

В общем виде формулу для расчета потенциальной экономической эффективности МГИ при назначении других таргетных препаратов можно представить в следующем виде:

ПЭЭ = Э - Зи, где

Э = ЦЛ×Ип; Зи = Цп×Ип, где

ПЭЭ - потенциальная экономическая эффективность;

Э - экономия;

ЦЛ - цена годового курса лечения;

Зи - затраты на МГИ; п - количество пациентов, которым не показана таргетная терапия;

Цп - цена одного МГИ;

Ип - количество пациентов в год, которым проведено МГИ [9].

Для подтверждения имеющейся потенциальной экономической эффективности МГИ нами проведен анализ эффективности затрат (АЭЗ) (cost-effectiveness analysis) на проведение МГИ на примере использования ЛП таргетной терапии 2-й линии панитумумаба, концентрата для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл - 20 мл. Таргетная терапия 2-й линии раствором панитумумаба при колоректальном раке предусматривала в среднем 12 введений по 100 мг/мл - 20 мл в течение 1 года. Стоимость 1 флакона ЛП - около 45 тыс. руб. Показателем эффекта лечения нами определена ожидаемая продолжительность жизни.

Анализ эффективности затрат позволяет сравнивать экономическую эффективность двух методов лечения по так называемому анализу прироста (incremental analysis - получение

дополнительных преимуществ за счет вложения дополнительных средств) [9].

Анализ эффективности затрат при сравнении двух альтернативных вариантов лечения вычисляется следующим образом:

$CER = ((DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)) / (Ef1 - Ef2)$, где

CER - показатель приращения эффективности затрат (показатель соотношения затрат и эффективности, демонстрирует, какие дополнительные вложения необходимы для достижения одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективной технологии); DC1 - прямые затраты при использовании технологии 1;

IC1 - косвенные затраты при использовании технологии 1;

DC2 и IC2 - соответственно, прямые и косвенные затраты при технологии 2;

Ef1 и Ef2 - эффекты лечения при использовании технологий 1 и 2 соответственно [9].

Далее была произведена экономическая оценка проведения МГИ при назначении препарата таргетной терапии 2-й линии (панитумумаба) при раке ободочной, прямой кишки, ректосигмоидного отдела, ануса, анального соединения C18-C21:

$CER = (2\,717\,399,58 - 2\,700\,000) / (1,2 - 0,5) = 23\,856$ руб. за 1,2 года спасения (продления) жизни (табл. 2).

Для оценки информированности медицинских работников в вопросах о роли генетических факторов в формировании ответа организма человека на ЛП проведены социологические исследования среди медицинских работников, имеющих право назначать и выписывать лекарственные препараты.

В анонимном анкетировании приняли участие 84 медицинских работника из разных медицинских организаций Республики Саха (Якутия). Среди них 40% составляют терапевты, по 10% - кардиологи и педиатры, менее чем по 10% - хирурги, клинические фармакологи, анестезиологи-реаниматологи.

Стаж работы менее 1 года был у 10%, свыше 1 года, но менее 5 лет - у 20%, свыше 5, но менее 10 лет - у 24%, свыше 10, но менее 15 лет - у 18%, более 15, но менее 20 лет - у 14%, свыше 20 лет - у 14% респондентов. Из опрошенных медицинских специалистов 68% работают в городской, 32% - в сельской местности.

В сельской местности 48% респондентов работают в центральных районных больницах, 30% - в участковых больницах, 22% - во врачебных амбулаториях и в отделениях общей врачебной (семейной) практики. В городской местности 51% респондентов работают в специализированных медицинских организациях, 49% - в поликлиниках.

Для оценки статистической значимости и тесноты связи показателей социологического опроса полученные результаты были сгруппированы в таблице сопряженности признаков (табл. 3).

Результаты ответов респондентов показали, что 28,5% респондентов не знают принципов персонализированного подбора ЛП с учетом генетических особенностей пациента. При этом 64% респондентов никогда не назначали ЛП по результатам анализа ФГТ.

В результате анализа парных признаков вопросов второго и третьего блоков таблицы 3 респонденты разделены на следующие группы:

ТАБЛИЦА 3 Результаты классификации вопросов анкеты для определения статистической значимости и тесноты связи показателей

		результаты оценки состояния ЛО в Республике Саха (Якутия)
		результаты оценки состояния ЛО в медицинской организации, где работает респондент
		результаты оценки соответствия ЛО потребностям медицинской организации, где работает респондент
1-й блок. Определение мнения респондента о влиянии правильного и эффективного подбора лекарственных препаратов на результативность лечения и качество жизни	⇒	организация мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций в медицинской организации, где работает респондент
2-й блок. Знаком ли респондент с принципами персонализированного подбора лекарственных препаратов с учетом генетических особенностей пациента	⇒	отношение медицинского работника к согласованию назначения лекарственного препарата с пациентом
		наличие сомнений у пациентов в безопасности и эффективности назначаемой лекарственной терапии
3-й блок. Опыт респондента в назначении лекарственных препаратов по результатам фармакогенетического тестирования	⇒	организация фармакоэкономического анализа потребления лекарственных препаратов в медицинских организациях, где работает респондент
		определение наличия резервных возможностей для улучшения ЛО в медицинских организациях
		оценка действующего законодательства в сфере обращения лекарственных средств

- респонденты, не знакомые с принципами персонализированного подбора ЛП с учетом генетических особенностей пациента;
- респонденты, знающие принципы персонализированного подбора ЛП с учетом генетических особенностей пациента;
- респонденты, имеющие опыт назначения ЛП по результатам ФГТ;
- респонденты, не имеющие опыта назначения ЛП по результатам ФГТ.

Для определения уровня наблюдаемой связи двух номинальных признаков по парам нами использован критерий независимости Хи-квадрат Пирсона [10, 11]. Наибольший уровень наблюдаемой связи двух номинальных признаков определен прикладной программой IBM SPSS Statistics 21-й версии в сопряженных парах следующих вопросов: «Назначали ли ЛП пациентам по результатам ФГТ?» и «Мониторинг побочных эффектов ЛС в МО» и «Назначали ли ЛП пациентам по результатам ФГТ?» и «Проводится ли ФЭ-анализ применения ЛС в вашей МО?» (табл. 4, 5).

Статистическая значимость, то есть значение критерия Хи-квадрата Пирсона $p < 0,05$, определена между парами «Назначали ли ЛП пациентам по результатам ФГТ?» и «Проводится ли ФЭ-анализ потребления ЛП в медицинских организациях?», а также «Назначали ли ЛП пациентам по результатам ФГТ?» и «Назначали ли ЛП пациентам по результатам ФГТ?» и «Мониторинг безопасности применения лекарственных препаратов». Результаты обработки данных опроса респондентов свидетельствуют о том, что врачи имеют опыт назначения ЛП по результатам ФГТ в тех медицинских организациях, где организовано проведение мониторинга безопасности применения ЛП и ФЭ-анализа применения ЛП. Результаты математических расчетов и показатели низкой информированности врачей о подборе ЛП по результатам ФГТ послужили основой разработки структурно-логической схемы взаимодействия различных звеньев системы здравоохранения при персонализированном подборе ЛП для лечения онкологических больных

(рис. 2). Схема объединяет в единый механизм взаимодействия все уровни системы здравоохранения, включая фармацевтические организации и аптеки, участвующие в реализации государственных программ бесплатного ЛО.

В основе разработанного нами методического подхода лежит принцип обязательности регистрации каждого онкологического больного, мониторинга состояния в территориально-популяционном онкологическом регистре (канцер-регистре). База данных должна постоянно пополняться не только за счет введения сведений о новых больных со злокачественными новообразованиями, но и за счет внесения дополнительной информации о состоянии ЛО и результатов ФГТ. Структурно-логическая схема взаимодействия различных уровней системы здравоохранения при персонализированном подходе к лечению онкологических заболеваний позволит изменить уровень информационной поддержки принятия решений в регионе, создать базу данных о больных со злокачественными

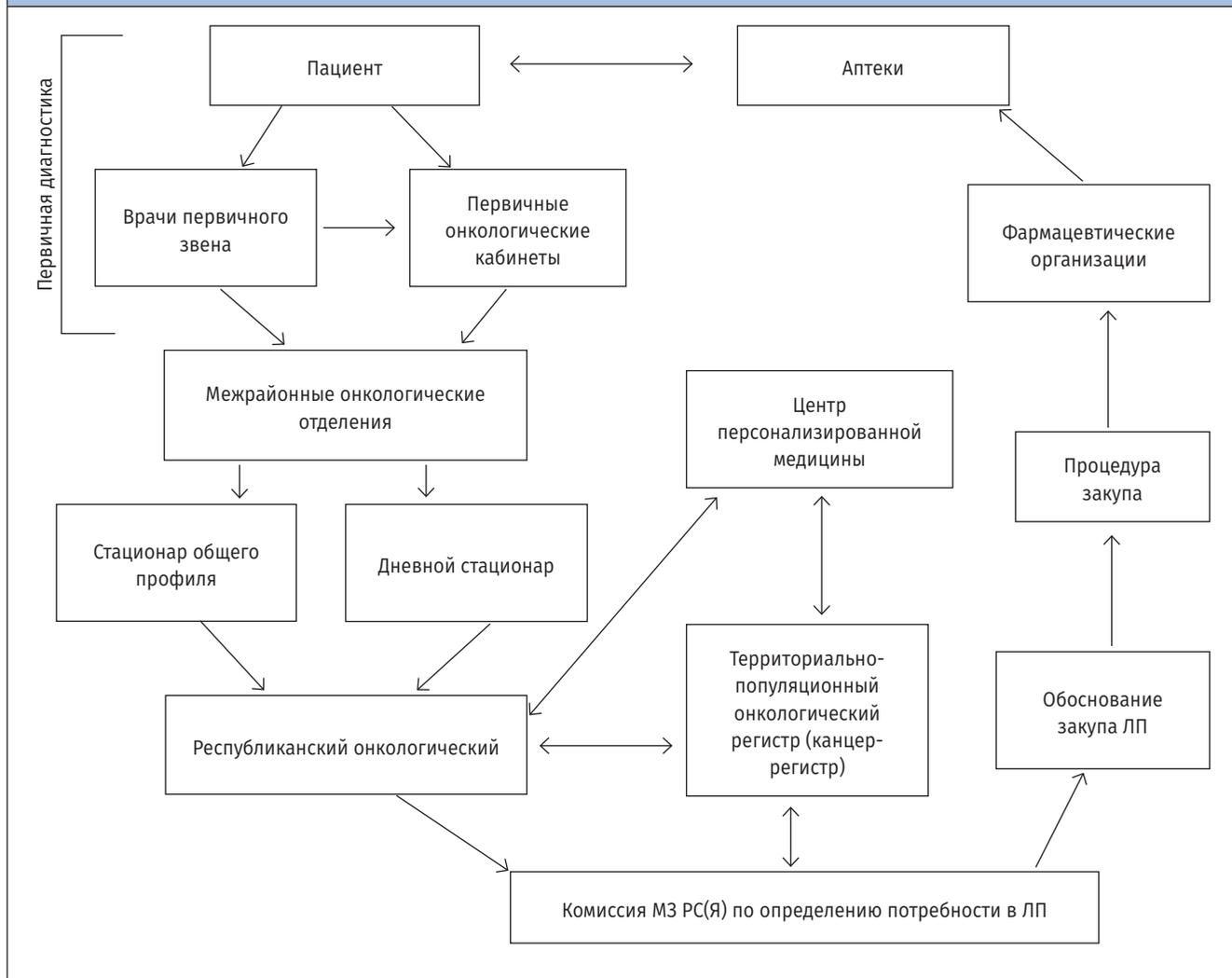
ТАБЛИЦА 4 Сопряженность между показателями при ответах на вопросы «Назначали ли ЛП пациентам по результатам ФГТ?» и «Мониторинг побочных эффектов ЛС в МО»

Назначение лекарственных препаратов			Мониторинг побочных эффектов ЛС в МО		Итого
			нет	да	
Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	нет	Частота	23 _а	19 _б	42
		Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	54,8%	45,2%	100,0%
		Мониторинг побочных эффектов ЛС в МО	85,2%	39,6%	56,0%
		Стандартиз. остаток	2,0	-1,5	
	да	Частота	4 _а	29 _б	33
		Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	12,1%	87,9%	100,0%
		Мониторинг побочных эффектов ЛС в МО	14,8%	60,4%	44,0%
		Стандартиз. остаток	-2,3	1,7	
Итого	Частота	27	48	75	
	Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	36,0%	64,0%	100,0%	
	Мониторинг побочных эффектов ЛС в МО	100,0%	100,0%	100,0%	

ТАБЛИЦА 5 Сопряженность между показателями при ответах на вопросы «Назначали ли ЛП пациентам по результатам ФГТ?» и «Проводится ли ФЭ-анализ применения ЛС в вашей МО»

			Проводится ли фармакоэконом. анализ применения ЛС в вашей МО?		Итого
			нет	да	
Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	нет	Частота	30 _а	15 _б	45
		Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	66,7%	33,3%	100,0%
		Проводится ли фармакоэконом. анализ применения ЛС в вашей МО?	85,7%	34,9%	57,7%
		Стандартиз. остаток	2,2	-2,0	
	да	Частота	5 _а	28 _б	33
		Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	15,2%	84,8%	100,0%
		Проводится ли фармакоэконом. анализ применения ЛС в вашей МО?	14,3%	65,1%	42,3%
		Стандартиз. остаток	-2,5	2,3	
Итого	Частота	35	43	78	
	Назначали ли ЛП пациентам по результатам фармакогенетического теста?	44,9%	55,1%	100,0%	
	Проводится ли фармакоэконом. анализ применения ЛС в вашей МО?	100,0%	100,0%	100,0%	

РИСУНОК 2 Структурно-логическая схема взаимодействия различных уровней системы здравоохранения при персонализированном подборе ЛП для лечения онкологических заболеваний



новообразованиями, которая станет источником полноценной информации для адекватного определения потребности в ЛП.

Следует отметить, что схема может применяться при персонализированном подборе ЛП и при других заболеваниях, а также для профилактических обследований пациентов.

Внедрение разработанной схемы, являющейся комплексным информационно-организационным инструментом социально ориентированной технологии организации обеспечения ЛП, будет способствовать совершенствованию ЛО в Республике Саха (Якутия) и повысит доступность лекарственной помощи онкологическим больным.



ИСТОЧНИКИ

1. Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р. и др. От персонализированной к точной медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13 (1). С. 69–79.
2. Приказ МЗ РФ от 24.04.2018 года «Об утверждении Концепции прецизионной, превентивной и персонализированной медицины».
3. Распоряжение Правительства РФ от 5.05.2018 года № 870-р «План мероприятий («дорожная карта») по совершенствованию законодательства и устранению административных барьеров в целях обеспечения реализации плана мероприятий («дорожная карта») национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет».
4. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 года № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».
5. Постановление Правительства Республики

Саха (Якутия) от 27 августа 2009 года № 354 «О концепции снижения смертности населения Республики Саха (Якутия) от предотвратимых причин и онкологических заболеваний на период до 2025 года».

6. Доклад «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2017 год». Якутск, 2017. С. 32.
7. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. Фармакоэкономика. 2016;2 (4).
8. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки. М., 2014:11–12.
9. Козловский В.И., Занько С.Н., Крылов Ю.В., Симанович А.В., Крылов А.Ю., Лесничая О.В., Крылов Е.Ю. и др. Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве. Монография. Витебск: ВГМУ, 2016. С. 191.
10. Дорогононько Е.В. Обработка и анализ социологических данных с помощью пакета SPSS. Учебно-методическое пособие. Сургут: издательский центр СурГУ, 2010. С. 36.
11. Дубина И.Н. Математические основы эмпирических социально-экономических исследований. Учебное пособие. Барнаул: издательство Алтайского университета, 2006.



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

X

М О С К В А

14–16 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2019**

М О С К В А

«Manage Pain»
International interdisciplinary
Conference

X Междисциплинарный
Международный конгресс
«Manage pain»



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



14.02.03. Общественное
здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация
фармацевтического дела

ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

Анализ

Ежемесячный обзор:
производство, инвестиции, финансы

Рейтинги

Ежемесячный обзор:
деловая активность предприятий отрасли

Светлана РОМАНОВА, «Ремедиум»

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-66-76>

Ежемесячный обзор: производство, инвестиции, финансы

Анализ деятельности предприятий отрасли проведен по данным государственной статистической отчетности: форма П-1 срочная (месячная), форма № П-2 «Сведения об инвестициях в нефинансовые активы» (квартальная), форма № П-3 «Сведения о финансовом состоянии организации» (месячная).

ПРОМЫШЛЕННОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ: ПРОИЗВОДСТВО ЗА 2018 ГОД

По данным Росстата, индекс физического объема по видам экономической деятельности с кодами 26.6 и 32.5 «Производство облучающего и электротерапевтического оборудования, применяемого в медицинских целях» и «Производство медицинских инструментов и оборудования» за 2018 г. оказался на уровне 142,4% и 96,2% соответственно по сравнению с предыдущим годом.

Выпуск медицинских изделий в стоимостном выражении

Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое.

Выпуск оборудования и приборов для облучения, реабилитации, электрического диагностического и терапевтического, применяемого в медицине по России, за 2018 г. увеличился по сравнению с 2017 г. в 1,43 раза (по агрегатному индексу) и составил 18,344 млрд руб. Динамика и структура выпуска медицинских изделий по федеральным округам России представлена в таблице 1 и на рисунках 1–6. Наибольший объем производства отмечался в Центральном федеральном округе – 12,043 млрд руб., или 65,65% от общего по России объема. Значительную долю

SUMMARY

Keywords: Medical devices, medical equipment, medical products, pharmaceutical industry, medical industry, enterprises, analysis, manufacture, investments, finance

Performance analysis of industry enterprises is conducted using the national statistics reports: Form No. P-1, term (monthly), Form No. P-2 Information on Investments in Non-Financial Assets (quarterly), Form No. P-3 Information on Company Financial Status (monthly).

Svetlana Romanova, Remedium.
**MONTHLY REVIEW:
PRODUCTION, INVESTMENT, FINANCE**

занимает также Северо-Западный федеральный округ – 9,01%. Необходимо отметить, что во всех федеральных округах, кроме Приволжского и Уральского наблюдалось увеличение выпуска медицинских изделий по сравнению предыдущим годом. Особенно существенный прирост производства отмечался в Северо-Западном федеральном округе, в 2,63 раза.

Инструменты и оборудование

Объем производства инструментов и оборудования медицинских увеличился по сравнению с 2017 г. в 1,11 раза и составил 29,669 млрд руб. Наибольший объем производства

Ключевые слова:

медицинские инструменты, медицинская техника, медицинские изделия, оборудование для облучения и диагностики, приборы для облучения и диагностики, медицинская промышленность, фармацевтическая промышленность, лекарственные средства, предприятия, анализ, инвестиции, финансовое состояние, финансовые результаты

отмечался в Центральном федеральном округе – 9,927 млн руб., или 33,46% от общего по России объема. Существенную долю занимает также Приволжский федеральный округ – 24,95%. Наибольшее увеличение выпуска медицинских инструментов и оборудования по сравнению предыдущим годом наблюдалось в Северо-Западном и Уральском федеральных округах, в 1,25 раза.

Доля инструментов и приспособлений терапевтических, аксессуаров протезов и ортопедических приспособлений в общем объеме выпуска инструментов и оборудования снизилась по сравнению с прошлым годом на 2,79 пункта и составила 37,74%, или 11,196 млрд руб. Удельный вес мебели медицинской, включая хирургическую, стоматологическую или ветеринарную в объеме производства данной группы уменьшился на 2,09 пункта до 6,81%, а объем выпуска снизился до 2,022 млрд руб.

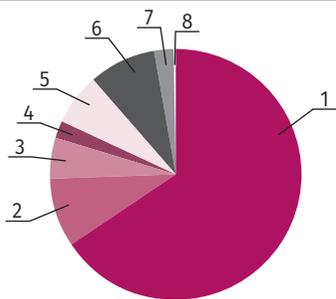
ТАБЛИЦА 1 Динамика выпуска медицинских изделий по федеральным округам России

Наименование федеральных округов	Объем производства		Темп роста, %	Уд. вес от общего объема, %		Отклонение, пункты
	2017 г.	2018 г.		2017 г.	2018 г.	
Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое, применяемые в медицинских целях, млн руб.						
Центральный федеральный округ	7508,955	12042,798	160,38	58,67	65,65	6,98
Северо-Западный федеральный округ	629,299	1652,102	262,53	4,92	9,01	4,09
Южный федеральный округ	801,959	945,224	117,86	6,27	5,15	-1,11
Северо-Кавказский федеральный округ	256,182	394,039	153,81	2,00	2,15	0,15
Приволжский федеральный округ	1574,387	1244,340	79,04	12,30	6,78	-5,52
Уральский федеральный округ	1663,534	1586,210	95,35	13,00	8,65	-4,35
Сибирский федеральный округ	363,394	479,111	131,84	2,84	2,61	-0,23
Всего по России:	12797,711	18343,823	143,34	100,00	100,00	0,00
Инструменты и оборудование медицинские, млн руб.						
Центральный федеральный округ	9447,063	9927,430	105,08	35,50	33,46	-2,04
Северо-Западный федеральный округ	4196,861	5240,672	124,87	15,77	17,66	1,89
Южный федеральный округ	395,549	433,673	109,64	1,49	1,46	-0,02
Северо-Кавказский федеральный округ	286,990	275,096	95,86	1,08	0,93	-0,15
Приволжский федеральный округ	6642,757	7403,805	111,46	24,96	24,95	-0,01
Уральский федеральный округ	2803,425	3501,091	124,89	10,54	11,80	1,27
Сибирский федеральный округ	2372,144	2415,019	101,81	8,91	8,14	-0,77
Дальневосточный федеральный округ	465,671	472,257	101,41	1,75	1,59	-0,16
Всего по России – всего, в т. ч.:	26610,460	29669,043	111,49	100,00	100,00	0,00
Инструменты и приспособления терапевтические; аксессуары протезов и ортопедических приспособлений	10783,958	11195,661	103,82	40,53	37,74	-2,79
Мебель медицинская, включая хирургическую, стоматологическую или ветеринарную, и ее части	2368,378	2021,765	85,36	8,90	6,81	-2,09
Посуда стеклянная для лабораторных, гигиенических или фармацевтических целей; ампулы из стекла, млн шт.						
Центральный федеральный округ	1689,377	1518,370	89,88	72,69	72,46	-0,22
Северо-Западный федеральный округ	0,019	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00
Южный федеральный округ	36,459	0,797	2,19	1,57	0,04	-1,53
Приволжский федеральный округ	487,969	430,716	88,27	21,00	20,56	-0,44
Уральский федеральный округ	110,299	145,430	131,85	4,75	6,94	2,19
Сибирский федеральный округ	0,005	0,006	107,41	0,00	0,00	0,00
Всего по России:	2324,127	2095,318	90,16	100,000	100,000	0,000
Автомобили скорой медицинской помощи, шт.						
Приволжский федеральный округ	1995,000	1322,000	66,27	100,00	100,00	0,00
Всего по России:	1995,000	1322,000	66,27	100,00	100,00	0,00
Шприцы, иглы, катетеры, канюли и аналогичные инструменты, млн шт.						
Центральный федеральный округ	433,226	529,660	122,26	54,20	63,45	9,26
Приволжский федеральный округ	362,416	300,722	82,98	45,34	36,03	-9,31
Уральский федеральный округ	3,478	3,953	113,66	0,44	0,47	0,04
Сибирский федеральный округ	0,259	0,386	149,31	0,03	0,05	0,01
Всего по России:	799,378	834,721	104,42	100,00	100,00	0,00
Обувь ортопедическая и стельки ортопедические, тыс. шт.						
Центральный федеральный округ	296520,564	355395,653	119,86	99,56	99,61	0,05
Северо-Западный федеральный округ	894,469	968,574	108,28	0,30	0,27	-0,03
Южный федеральный округ	37,139	35,254	94,92	0,01	0,01	0,00

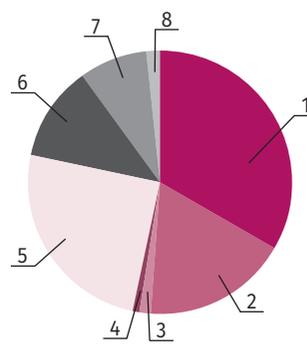
ТАБЛИЦА 1 (ОКОНЧАНИЕ) Динамика выпуска медицинских изделий по федеральным округам России

Наименование федеральных округов	Объем производства		Темп роста, %	Уд. вес от общего объема, %		Отклонение, пункты
	2017 г.	2018 г.		2017 г.	2018 г.	
Северо-Кавказский федеральный округ	33,541	34,778	103,69	0,01	0,01	0,00
Приволжский федеральный округ	104,969	100,881	96,11	0,04	0,03	-0,01
Уральский федеральный округ	117,517	129,182	109,93	0,04	0,04	0,00
Сибирский федеральный округ	98,443	100,501	102,09	0,03	0,03	0,00
Дальневосточный федеральный округ	32,849	31,529	95,98	0,01	0,01	0,00
Всего по России:	297839,491	356796,352	119,79	100,00	100,00	0,00
Линзы контактные; линзы для очков из различных материалов, тыс. шт.						
Центральный федеральный округ	0,100	0,100	100,00	0,07	0,10	0,02
Северо-Западный федеральный округ	96,500	65,300	67,67	68,39	62,31	-6,08
Приволжский федеральный округ	28,800	22,900	79,51	20,41	21,85	1,44
Уральский федеральный округ	7,700	7,000	90,91	5,46	6,68	1,22
Сибирский федеральный округ	8,000	9,500	118,75	5,67	9,06	3,40
Всего по России:	141,100	104,800	74,27	100,00	100,00	0,00
Очки для коррекции зрения, защитные или прочие очки или аналогичные оптические приборы, тыс. шт.						
Центральный федеральный округ	5115,644	5681,181	111,06	92,83	94,14	1,31
Северо-Западный федеральный округ	120,300	118,100	98,17	2,18	1,96	-0,23
Южный федеральный округ	70,514	51,019	72,35	1,28	0,85	-0,43
Северо-Кавказский федеральный округ	5,350	1,800	33,64	0,10	0,03	-0,07
Приволжский федеральный округ	48,389	39,407	81,44	0,88	0,65	-0,23
Уральский федеральный округ	65,700	66,300	100,91	1,19	1,10	-0,09
Сибирский федеральный округ	75,581	68,157	90,18	1,37	1,13	-0,24
Всего по России:	9,400	8,900	94,68	0,17	0,15	-0,02
Оправы и арматура для очков, защитных очков и аналогичных оптических приборов, тыс. шт.						
Центральный федеральный округ	12,000	11,067	92,23	100,00	100,00	0,00
Всего по России:	12,000	11,067	92,23	100,00	100,00	0,00

Источник: Росстат

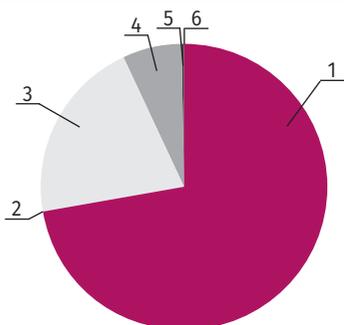
РИСУНОК 1 Доля федеральных округов России в объеме выпуска оборудования и приборов для облучения, реабилитации, электрического диагностического и терапевтического

1. Центральный федеральный округ, 65,65%
2. Северо-Западный федеральный округ, 9,01%
3. Южный федеральный округ, 5,15%
4. Северо-Кавказский федеральный округ, 2,15%
5. Приволжский федеральный округ, 6,78%
6. Уральский федеральный округ, 8,65%
7. Сибирский федеральный округ, 2,61%
8. Дальневосточный федеральный округ, 1,59%

РИСУНОК 2 Доля федеральных округов России в объеме выпуска инструментов и оборудования медицинских

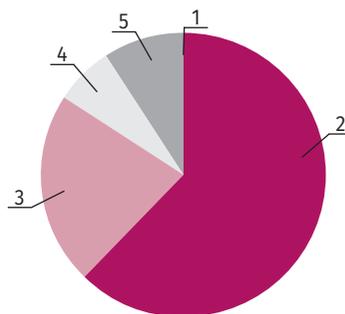
1. Центральный федеральный округ, 33,46%
2. Северо-Западный федеральный округ, 17,66%
3. Южный федеральный округ, 1,46%
4. Северо-Кавказский федеральный округ, 0,93%
5. Приволжский федеральный округ, 24,95%
6. Уральский федеральный округ, 11,80%
7. Сибирский федеральный округ, 8,14%
8. Дальневосточный федеральный округ, 1,59%

РИСУНОК 3 Доля федеральных округов России в объеме выпуска посуды стеклянной для лабораторных, гигиенических или фармацевтических целей; ампул из стекла



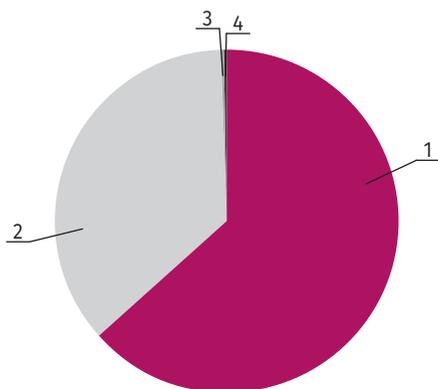
- | | |
|--|--|
| 1. Центральный федеральный округ, 72,46% | 4. Приволжский федеральный округ, 20,56% |
| 2. Северо-Западный федеральный округ, 0,000% | 5. Уральский федеральный округ, 6,94% |
| 3. Южный федеральный округ, 0,04% | 6. Сибирский федеральный округ, 0,0003% |

РИСУНОК 5 Доля федеральных округов России в объеме выпуска линз контактных; линз для очков из различных материалов



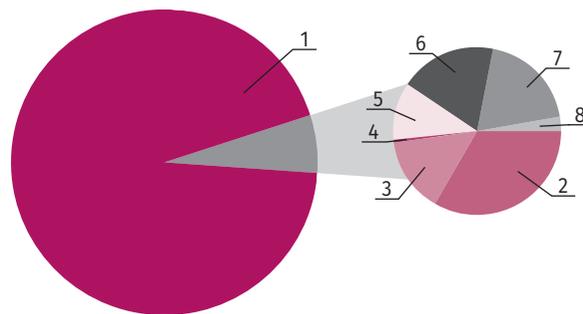
- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1. Центральный федеральный округ, 0,10% | 4. Уральский федеральный округ, 6,68% |
| 2. Северо-Западный федеральный округ, 62,31% | 5. Сибирский федеральный округ, 9,06% |
| 3. Приволжский федеральный округ, 21,85% | |

РИСУНОК 4 Доля федеральных округов России в объеме выпуска шприцев, игл, катетеров, канюль и аналогичных инструментов



- | |
|--|
| 1. Центральный федеральный округ, 63,45% |
| 2. Приволжский федеральный округ, 36,03% |
| 3. Уральский федеральный округ, 0,47% |
| 4. Сибирский федеральный округ, 0,05% |

РИСУНОК 6 Доля федеральных округов России в объеме выпуска очков для коррекции зрения, защитных или прочих очков или аналогичных оптических приборов



- | | |
|---|---|
| 1. Центральный федеральный округ, 94,14% | 5. Приволжский федеральный округ, 0,65% |
| 2. Северо-Западный федеральный округ, 1,96% | 6. Уральский федеральный округ, 1,10% |
| 3. Южный федеральный округ, 0,85% | 7. Сибирский федеральный округ, 1,13% |
| 4. Северо-Кавказский федеральный округ, 0,03% | 8. Дальневосточный федеральный округ, 0,15% |

Производство отдельных номенклатурных позиций

По всем номенклатурным позициям в натуральном выражении, включенным в Перечень номенклатуры Росстата наблюдалось снижение производства, кроме шприцев и игл, обуви и стелек ортопедических, а также очков для коррекции зрения, защитных очков

или аналогичных оптических приборов.

Посуда стеклянная для лабораторных, гигиенических или фармацевтических целей, ампулы из стекла

Выпуск посуды стеклянной для лабораторных, гигиенических или фармацевтических целей, а также ампул из стекла производствами отрасли снизился

в 1,11 раза по сравнению с 2017 г. и составил 2095,318 млн шт. Наибольший объем производства этой продукции отмечался в Центральном федеральном округе 1518,370 млн шт., или 72,46% от общего по России объема. Значительную долю занимает также Приволжский федеральный округ – 20,56%. При этом во всех федеральных округах отмечалось

снижение их производства, кроме Уральского и Сибирского.

Автомобили скорой помощи

По автомобилям скорой медицинской помощи отмечалось значительное снижение выпуска к уровню предыдущего года, в 1,51 раза. В отчетном периоде их произведено 1322 шт. По выпуску этого вида продукции отчитался только Приволжский федеральный округ.

Шприцы, иглы, катетеры, канюли и аналогичные инструменты

Производство изделий этой группы составило 834,721 млн шт., что в 1,04 раза выше уровня предшествующего года. Основной объем производства приходится на Центральный и Приволжский федеральные округа – 529,660 млн шт. и 300,722 млн шт. соответственно, или 63,45% и 36,03% от общего по России объема. При этом снижение производства этой продукции наблюдалось только в Приволжском федеральном округе, в 1,21 раза.

Обувь и стельки ортопедические

По обуви и стелькам ортопедическим отмечалось увеличение выпуска до 356,796 млн шт., или в 1,20 раза. Абсолютными лидерами по производству этой продукции являются предприятия Центрального федерального округа – 99,61% от общего по России объема, или 355,396 млн шт., которые увеличили выпуск по сравнению с 2017 г. в 1,20 раза.

Линзы контактные и линзы для очков

Линзы контактные, линзы для очков из различных материалов выпускались предприятиями пяти федеральных округов, производство которых снизилось к уровню предыдущего года в 1,35 раза, т.е. до 104,8 тыс. шт. Основной объем приходится на Северо-Западный округ, доля которого составила 62,31% от общего по России выпуска. При этом рост производства отмечался только в Сибирском федеральном округе, который увеличил выпуск линз в 1,19 раза.

Очки и аналогичные оптические приборы

По очкам для коррекции зрения, защитным или прочим очкам или аналогичным оптическим приборам отмечалось увеличение выпуска до 6034,864 тыс. шт., или в 1,10 раза. Абсолютными лидерами по производству этой продукции являются предприятия Центрального федерального округа – 94,14% от общего по России объема, или 5681,181 тыс. шт., которые увеличили выпуск по сравнению с 2017 г. в 1,11 раза. Во всех федеральных округах, выпускающих данную продукцию, наблюдалось снижение производства к уровню прошлого года, кроме Центрального и Уральского. Наибольший спад отмечался в Северо-Кавказском федеральном округе – в 2,97 раза.

Оправы и арматура для очков

По оправам и арматуре для очков, защитных очков и аналогичных оптических приборов отчитались только предприятия Центрального федерального округа. Их производство снизилось по сравнению с предшествующим годом в 1,08 раза до 11,067 тыс. шт.

ФАМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ: ИНВЕСТИЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕДПРИЯТИЙ ОТРАСЛИ ЗА 9 МЕСЯЦЕВ 2018 ГОДА

Источники инвестиций в основной капитал

Инвестиции в основной капитал предприятий различных отраслей экономики по виду деятельности с кодом ОКВЭД2 21: «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях» за 9 месяцев 2018 г. по России составили 19,989 млрд руб., или 99,5% от уровня предыдущего года. При этом доля предприятий фармацевтической промышленности с кодом по ОКВЭД2 21 в общем объеме инвестиций увеличилась по сравнению с 2017 г. на 4,60 пункта

и оказалась на уровне 98,99%. Необходимо отметить, что в результате инвестиционной деятельности предприятий отрасли, значение этого показателя оказалось ниже 100%. Это свидетельствует о том, что в данном отчетном периоде не отмечалась тенденция перераспределения инвестиций предприятий фармпромышленности в пользу увеличения вложений в другие (неосновные) виды деятельности. Рассмотрим инвестиционную активность предприятий отрасли, инвестиции которых в основной капитал за отчетный период определились в размере 19787,497 млн руб., в т. ч. собственные средства предприятий отрасли – 15,807 млрд руб., или 79,88% от общего объема инвестиций отрасли, и привлеченные средства – 3,981 млрд руб., или 20,12% от общего объема инвестиций (табл. 2–3).

Структура привлеченных средств

Представляет интерес структура привлеченных средств инвестиций в основной капитал. Анализ структуры показал, что наибольший удельный вес занимают кредиты банков – 57,87%, или 2,304 млрд руб. Удельный вес заемных средств других организаций составил 15,70%, или 624,883 млн руб.

Доля инвестиций из-за рубежа – 9,12%, или 363,019 млн руб. К инвестициям из-за рубежа относятся инвестиции, сделанные прямыми инвесторами (юридическими или физическими лицами), полностью владеющими организацией или контролирующими не менее 10% акций или уставного (складочного) капитала организации, что дает право на участие в управлении компанией. Прямые инвестиции из-за рубежа могут осуществляться в виде денежных средств либо в натуральной форме в виде предоставления машин и оборудования. Удельный вес бюджетных средств оказался на уровне 6,00%, или 238,964 млн руб., из которых 93,42% – средства федерального

бюджета и 6,58% – субъектов РФ. Необходимо отметить, что за отчетный период предприятиями отрасли вообще не привлекались в качестве инвестиций в основной капитал кредиты иностранных банков, средства местных бюджетов, а также средства организаций и населения для долевого строительства.

Использование инвестиций в нефинансовые активы

Анализ структуры использования инвестиций показал, что наибольшая доля инвестиций приходится на **приобретение прочих машин и оборудования** (входящих и не входящих в сметы строек), а также затраты на монтаж энергетического, подъемно-транспортного, насосно-компрессорного и другого оборудования на месте его постоянной эксплуатации, проверку и испытание качества монтажа (индивидуальное опробование отдельных видов машин и механизмов и комплексное опробование вхолостую всех видов оборудования) – 47,45%, или 9,389 млрд руб. При этом отмечалось снижение в 1,16 раза по сравнению с предыдущим годом инвестиций на приобретение машин и оборудования (все темпы роста рассчитаны по ценам соответствующих лет и представляют собой агрегатный индекс). Необходимо отметить, что доля этих инвестиций в основной капитал по отрасли снизилась на 9,9 пункта по сравнению с 2017 г.

Объем инвестиций на **строительство зданий** (кроме жилых) определился на уровне 4,982 млрд руб., или 25,18%. Этот объем увеличился по сравнению с предыдущим годом в 1,05 раза, а доля в общем по отрасли объеме инвестиций в основной капитал – на 0,2 пункта.

Доля инвестиций в объекты интеллектуальной собственности составила 18,07%, или 3,575 млрд руб., что в 1,85 раза выше уровня аналогичного периода предыдущего года.

При этом доля этих инвестиций возросла на 7,8 пункта.

Инвестиции в объекты интеллектуальной собственности

Рассмотрим структуру инвестиций в объекты, относящиеся к интеллектуальной собственности и продуктам интеллектуальной деятельности, которые за отчетный период составили 3574,705 млн руб. Анализ структуры использования этих инвестиций показал, что наибольшая их доля приходится на **научные исследования и разработки**, к которым относятся научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы, проведенные собственными силами предприятий или по договору заказчиками указанных работ – 3,334 млрд руб., т.е. 93,28%.

Доля **затрат на создание и приобретение программного обеспечения и баз данных** составила 3,07%, или 109,901 млн руб. В данном

отчетном периоде расходы предприятий отрасли на приобретение оригиналов произведений развлекательного жанра, литературы и искусства составили 22,117 млн руб., или 0,62%. При этом объем инвестиций в **другие** объекты интеллектуальной собственности составил 108,259 млн руб., или 3,03% от объема инвестиций в объекты интеллектуальной собственности.

Подведем итоги

Таким образом, за 9 месяцев 2018 г. предприятия фармацевтической промышленности с кодом по ОКВЭД2 21: «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях» осуществили инвестиции в основной капитал в размере 19,787 млрд руб., источником которых были в основном собственные средства предприятий отрасли – 79,88% от общего объема. В составе привлеченных

ТАБЛИЦА 2 Источники инвестиций в основной капитал

Наименование показателей	9 месяцев 2018 г.	Доля, %
Инвестиции в основной капитал – всего, млн руб.	19787,497	100,0
из них:		
Собственные средства	15806,605	79,88
Привлеченные средства, в т. ч.:	3980,892	20,12
- кредиты банков	2303,750	57,87
- из них кредиты иностранных банков	0,000	0,00
- заемные средства других организаций	624,883	15,70
- инвестиции из-за рубежа	363,019	9,12
- бюджетные средства, из них:	238,964	6,00
- из федерального бюджета)*	93,42
- из бюджетов субъектов РФ)*	6,58
- из местных бюджетов	0,000	0,00
- средства государственных внебюджетных фондов)*	2,11
- средства организаций и населения, привлеченные для долевого строительства	0,000	0,00
- из них средства населения	0,000	-
- прочие	366,164	9,20

* Данные закрыты Росстатом.

Источник: Росстат

ТАБЛИЦА 3 Динамика использования инвестиций в нефинансовые активы

Наименование показателей	9 месяцев		Темп роста, %	Доля, %	
	2017 г.	2018 г.		9 месяцев	
				2017 г.	2018 г.
1. Инвестиции в основной капитал – всего, млн руб., в том числе:	18954,378	19787,497	104,4	89,73	81,51
- жилые здания и помещения	0,000)*	-	0,00	0,01
- здания (кроме жилых)	4733,847	4981,908	105,2	24,97	25,18
- сооружения	668,470	852,572	127,5	3,53	4,31
- расходы на улучшение земель	0,000	0,000	-	0,00	0,00
- транспортные средства	503,906	487,299	96,7	2,66	2,46
- информационное, компьютерное и телекоммуникационное (ИКТ) оборудование	226,014	416,811	184,4	1,19	2,11
- прочие машины и оборудование, включая хозяйственный инвентарь, и другие объекты	10876,155	9389,022	86,3	57,38	47,45
- объекты интеллектуальной собственности из них:	1936,908	3574,705	184,6	10,22	18,07
- научные исследования и разработки	0,000	3334,428	-	0,00	93,28
- расходы на разведку недр и оценку запасов полезных ископаемых	0,000	0,000	-	0,00	0,00
- программное обеспечение, базы данных	0,000	109,901	-	0,00	3,07
- оригиналы произведений развлекательного жанра, литературы и искусства	0,000	22,117	-	0,00	0,62
- другие	1936,908	108,259	5,6	100,00	3,03
- прочие инвестиции, из них:	9,078	83,054	914,9	0,05	0,42
- затраты на формирование рабочего, продуктивного и племенного стада	0,000	12,037	-	0,00	14,49
- затраты по насаждению и выращиванию многолетних культур	0,000)*	-	0,00	0,99
2. Инвестиции в основной капитал по виду деятельности с кодом ОКВЭД2 21	20080,704	19988,831	99,5	94,39	98,99
3. Инвестиции в произведенные нефинансовые активы, из них на приобретение:	-	651,533	-	-	100,00
- земли и объектов природопользования	-	0,000	-	-	0,00
- контрактов, договоров аренды, лицензии, деловой репутации организаций (гудвилла), деловых связей (маркетинговых активов)	-	651,533	-	-	100,00

* Данные закрыты Росстатом.

Источник: Росстат

средств основным источником оказались кредиты банков – 57,87%. Использовались инвестиции в основной капитал преимущественно на приобретение машин и оборудования – 47,45%.

Инвестиции в объекты интеллектуальной собственности составили 3,575 млрд руб. и использовались преимущественно на научные исследования и разработки – 93,28%.

ПРОМЫШЛЕННОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ: ФИНАНСОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТРАСЛИ «ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ И ОБОРУДОВАНИЯ» ЗА 2018 ГОД

Эффективность в цифрах и фактах

В результате хозяйственной деятельности за 2018 г. предприятиями промышленности медицинских изделий

с кодом по ОКВЭД2 32.5: «Производство медицинских инструментов и оборудования» была получена **выручка от реализации** продукции, работ, услуг (без НДС, акцизов и др. обязательных платежей) в размере 7,461 млрд руб., что в 1,06 выше уровня предыдущего года (табл. 4–6). При этом **себестоимость** проданных товаров, продукции и услуг оказалась в 1,11 выше уровня прошлого года и составила 5,144 млрд руб., а коммерческие и управленческие расходы повысились в 1,06 раза и оказались на уровне 2,444 млрд руб. Данная ситуация привела к снижению **прибыли от продаж** до убытка в 127,415 млн руб. **Прибыль до налогообложения** повысилась в 1,31 раза до 192,187 млн руб. При этом **рентабельность продаж**, определенная как отношение прибыли от продаж к выручке от реализации, соответственно, снизилась, на 3,13 пункта, и составила 1,71%. Удельный вес прибыльных предприятий в общем их количестве не изменился и оказался на уровне 71,43%.

Дебиторская и кредиторская задолженности

Представляет интерес структура дебиторской и кредиторской задолженностей предприятий отрасли. Как показал анализ **структуры дебиторской задолженности**, основную долю в ней занимает прочая дебиторская задолженность – 64,13%, или 1186,781 млн руб.

Задолженность покупателей и заказчиков за товары, работы и услуги составила 28,60%, или 1,959 млрд руб. Необходимо отметить, что в данном отчетном периоде не было задолженности по государственным заказам и федеральным программам за поставленные товары, работы и услуги. Доли просроченной и краткосрочной дебиторских задолженностей от общей суммы дебиторской задолженности – 0,40% и 99,86% соответственно.

В **структуре кредиторской задолженности** преобладают

задолженность поставщикам и подрядчикам за товары, работы и услуги и прочая кредиторская задолженность – 75,46% и 20,14% соответственно, или 2,059 млрд руб. и 549,598 млн руб. Удельный вес задолженности по платежам в бюджет составил 2,89%, или 78,942 млн руб. Доля краткосрочной кредиторской задолженности от общей суммы кредиторской задолженности оказалась на уровне 100,0%.

Активы предприятий

Рассмотрим структуру активов предприятий отрасли. Наибольшую долю в **структуре внеоборотных активов** занимают основные средства, материальные поисковые активы, доходные вложения в материальные ценности – 41,06%, или 1,107 млрд руб. По сравнению с предыдущим годом объем основных средств увеличился в 1,04 раза, а их доля в общем объеме внеоборотных активов снизилась на 10,75 пункта. Удельный вес незавершенных капитальных вложений повысился на 17,33 пункта до 35,84%. Снижился в 1,08 раза объем

нематериальных активов, результатов по НИОКР, нематериальных поисковых активов, а их доля в структуре внеоборотных активов – на 1,33 пункта.

В **структуре оборотных активов** значительную долю занимают запасы – 34,39%, или 1,955 млрд руб. По сравнению с предыдущим годом объем запасов повысился в 1,11 раза, а их доля в общем объеме оборотных активов снизилась на 1,74 пункта. Необходимо отметить, что в структуре запасов наибольший удельный вес приходится на производственные запасы – 31,38%, или 613,389 млн руб. Доля товаров для перепродажи и затрат в незавершенном производстве – 37,85% и 21,19% соответственно. Объем денежных средств снизился в 2,61 раза и составил 471,010 млн руб., а их доля в общем объеме оборотных активов – до 25,23%, т.е. на 16,95 пункта. Удельный вес краткосрочных финансовых вложений при этом повысился на 0,21 пункта до 1,44%. При этом объем капитала и резервов (собственных средств) достиг 5,250 млрд руб.

ТАБЛИЦА 4 Финансовые результаты

млн руб.			
Наименование показателей	2017 г.	2018 г.	Темп роста, %
Выручка от продажи товаров, продукции, работ, услуг (без НДС, акцизов и др. обязательных платежей)	7051,029	7460,785	105,81
Себестоимость проданных товаров, продукции, работ, услуг	4639,809	5143,800	110,86
Коммерческие и управленческие расходы	2311,292	2444,400	105,76
Прибыль от продаж	99,928	-127,415	-127,51
Выручка от продажи основных средств	8,345	9,243	110,76
Прибыль до налогообложения за период с начала года	146,628	192,187	131,07
Удельный вес прибыльных организаций в их общем количестве, %)*	71,43	71,43	0,00
Рентабельность продаж, %)*	1,42	-1,71	-3,13

Примечание. В последней графе приведено отклонение показателя в пунктах.

Источник: Росстат

ТАБЛИЦА 5 Активы предприятий отрасли

Наименование показателей	2017 г.	2018 г.	Темп роста, %	Доля, %		
				2017 г.	2018 г.	Прирост/спад, пункты
				млн руб.		
Внеоборотные активы, в т. ч.:	2048,139	2696,624	131,66	100,00	100,00	0,00
- нематериальные активы, результаты по НИОКР, нематериальные поисковые активы	91,498	84,483	92,33	4,47	3,13	-1,33
- из них контракты, договора аренды, лицензии, деловая репутация (гудвилл) и маркетинговые активы	0,000	0,000	-	0,00	0,00	0,00
- основные средства, материальные поисковые активы, доходные вложения в материальные ценности	1061,200	1107,286	104,34	51,81	41,06	-10,75
- из них земельные участки и объекты природопользования	403,435	403,435	100,00	38,02	36,43	-1,58
- незавершенные капитальные вложения	379,074	966,496	254,96	18,51	35,84	17,33
- прочие	516,367	538,359	104,26	25,21	19,96	-5,25
Оборотные активы, в т. ч.:	4870,466	5684,515	116,71	100,000	100,000	0,00
- запасы, из них:	1759,740	1954,996	111,10	36,13	34,39	-1,74
- производственные запасы	561,726	613,389	109,20	31,92	31,38	-0,55
- затраты в незавершенном производстве (издержках обращения)	305,119	414,355	135,80	17,34	21,19	3,86
- готовая продукция	184,516	114,764	62,20	10,49	5,87	-4,62
- товары для перепродажи	636,254	739,975	116,30	36,16	37,85	1,69
- прочие запасы	72,125	72,513	100,54	4,10	3,71	-0,39
- НДС по приобретенным ценностям	74,583	81,124	108,77	1,53	1,43	-0,10
- краткосрочные финансовые вложения	60,019	81,819	136,32	1,23	1,44	0,21
- денежные средства	1228,952	471,010	38,33	25,23	8,29	-16,95
- прочие	1747,172	3095,566	177,18	35,87	54,46	18,58
Капитал и резервы (собственные средства)	-	5250,331	-	-	-	-

Источник: Росстат

Оценка уровней

Оценить финансовое состояние предприятий отрасли можно по уровню финансовой устойчивости и платежеспособности, которые характеризуются соответствующими коэффициентами. Глубокий анализ финансового состояния делается по данным финансовой и статистической отчетности конкретных предприятий. Рассмотрим в целом по отрасли значения коэффициентов, характеризующих финансовую устойчивость: коэффициент соотношения заемных и собственных средств,

коэффициент автономии, коэффициент маневренности и коэффициент обеспеченности собственными средствами, – и платежеспособность: коэффициент абсолютной ликвидности, коэффициент ликвидности и коэффициент покрытия.

Уровень финансовой устойчивости

Одним из показателей финансовой устойчивости является **коэффициент соотношения заемных и собственных средств**, который показывает степень зависимости предприятий от заемных средств

и должен быть меньше или равен 100%. Для промышленности медицинских инструментов по результатам 2018 г. его значение – 59,63%, т.е. в пределах нормативного.

Коэффициент автономии представляет долю активов предприятия, которые обеспечиваются собственными средствами. Нормативное значение этого показателя более или равно 50%, а по отрасли – 62,64%. **Коэффициент маневренности**, указывающий, какая часть собственного капитала вложена в оборотные средства, т.е. в наиболее маневренную часть активов. Уровень этого коэффициента зависит от характера

ТАБЛИЦА 6 Структура отгрузки

Наименование показателей	2018 г.	Доля, %
Объем отгруженных (переданных) товаров, работ и услуг (включая НДС, акцизы и иные обязательные платежи) – всего, млн руб.	8163,204	100,00
из них:		
Россия	8067,804	98,83
Страны СНГ – всего, из них:	53,623	0,66
- Азербайджан	0,828	1,54
- Армения	0,000	0,00
- Беларусь	9,319	17,38
- Казахстан	39,437	73,54
- Киргизия	4,039	7,53
- Молдова	0,000	0,00
- Таджикистан	0,000	0,00
- Туркменистан	0,000	0,00
- Украина	0,000	0,00
- Узбекистан	0,000	0,00
Другие страны	41,777	0,51
Россия и страны СНГ	8121,427	99,49
Государства – члены ЕАЭС, из них:	52,795	0,65
- Армения	0,000	0,00
- Беларусь	9,319	17,65
- Казахстан	39,437	74,70
- Киргизия	4,039	7,65
Россия и государства – члены ЕАЭС	8120,599	99,48

Источник: Росстат

деятельности предприятия: в фондоемких производствах его нормальный уровень должен быть ниже, чем в материалоемких, т.к. в фондоемких значительная часть собственных средств является источником покрытия основных производственных фондов. С финансовой точки зрения чем выше этот коэффициент, тем лучше финансовое состояние. По результатам деятельности предприятий промышленности медицинских изделий за 2018 г. его значение составило 48,64%. Последний среди рассматриваемых нами показателей финансовой устойчивости – **коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами**. Он характеризует наличие собственных оборотных средств

у предприятия, необходимых для его финансовой устойчивости, и определяется как соотношение собственных оборотных средств к оборотным активам предприятий. Нормативное значение этого показателя установлено более 10%, а по отрасли – 44,92%.

Уровень платежеспособности

Платежеспособность – это наличие у предприятия средств, достаточных для уплаты долгов по всем краткосрочным обязательствам и одновременно бесперебойного осуществления процесса производства и реализации продукции. Одним из самых важных и жестких показателей уровня платежеспособности является **коэффициент**

абсолютной ликвидности, который характеризует способность предприятия погашать текущие (краткосрочные) обязательства за счет денежных средств, средств на расчетных счетах и краткосрочных финансовых вложений. Таким образом, он показывает, какая часть краткосрочных заемных обязательств может быть при необходимости погашена немедленно. Нормальным считается значение коэффициента более 20%. Понятно, что чем выше этот показатель, тем лучше. С другой стороны, высокое значение показателя может свидетельствовать о нерациональной структуре капитала, слишком высокой доле неработающих активов в виде наличных денег и средств на счетах. Коэффициент вычисляется как отношение высоколиквидных оборотных активов к краткосрочным обязательствам. Для промышленности медицинских инструментов по результатам 2018 г. его значение – 19,17%, т.е. ниже нормативного.

Коэффициент ликвидности характеризует способность компании погашать текущие (краткосрочные) обязательства за счет оборотных активов. Он отличается от коэффициента абсолютной ликвидности тем, что в состав используемых для его расчета оборотных средств включаются не только высоко-, но и среднеликвидные текущие активы (дебиторская задолженность с коротким сроком погашения). Чем выше этот показатель, тем выше и уровень платежеспособности предприятия. Нормальным считается значение коэффициента более 80%, это означает, что денежные средства и предстоящие поступления от текущей деятельности должны покрывать текущие долги организации. По отрасли значение этого показателя за отчетный период находится на уровне 124,94%.

Коэффициент покрытия, или коэффициент текущей ликвидности, отражает способность компании погашать краткосрочные обязательства за счет текущих (оборотных) активов и дает общую

оценку ликвидности активов. Нормальным считается значение коэффициента 200% и выше. Если его значение ниже нормативного, то высок финансовый риск, связанный с неспособностью предприятия стабильно оплачивать текущие счета, а если значительно выше, то это может быть свидетельством нерациональной структуры капитала. При этом необходимо учитывать, что в зависимости от области деятельности, структуры и качества активов и пр. значение коэффициента может сильно меняться. По результатам деятельности предприятий промышленности медицинских инструментов за 2018 г. его

значение составило 197,09%, т.е. несколько ниже нормативного.

Структура отгрузки

За 2018 г. предприятиями промышленности медицинских инструментов с кодом по ОКВЭД2 32.5 отгружено товаров, работ и услуг (включая НДС, акцизы и иные обязательные платежи) на сумму 8,163 млрд руб., в т. ч. в Россию 98,83% от общего объема отгруженной продукции, или 8,068 млрд руб., в страны СНГ – 0,66%, или 53,623 млн руб., и другие страны – 0,51%, или 41,777 млн руб. Наибольшая доля отгруженной продукции среди **стран**

СНГ приходится на Казахстан – 73,54%, или 39,437 млн руб., удельный вес Беларуси – 17,38%, или 9,319 млн руб., а Киргизии – 7,53%, или 4,039 млн руб.

В **государства – члены ЕАЭС** отгружено товаров, работ и услуг на сумму 52,795 млн руб., или 0,65% от общего объема отгрузки. Среди этих стран наибольшая доля приходится на Казахстан – 74,70%, а Россия и государства – члены ЕАЭС в общем объеме отгрузки составляют 99,48%, или 8,121 млрд руб.

Подведем итоги

Таким образом, за 2018 г. по сравнению с предыдущим годом предприятия отрасли снизили прибыль от продаж до убытка, прибыль до налогообложения увеличилась в 1,31 раза, а рентабельность продаж, соответственно, снизилась – на 3,13 пункта.

При этом все рассматриваемые коэффициенты, характеризующие уровень финансовой устойчивости и платежеспособности предприятий отрасли, находились в пределах нормативных значений, кроме коэффициентов покрытия и абсолютной ликвидности.



ИСТОЧНИКИ

1. Королев М.А., Фигурнов Э.Б. Статистика и экономический анализ в управлении народным хозяйством. М.: Экономика, 1985.
2. Крейнина М.Н. Анализ финансового состояния и инвестиционной привлекательности акционерных обществ в промышленности, строительстве и торговле. М., 1994.
3. Романова С.А., Захарова В.М. Инвестиции в развитие медицинской промышленности. Лучше мало, чем ничего. Ремедиум, 2000;10:20–27.
4. Романова С.А. Ежемесячный обзор: производство, инвестиции, финансы. Ремедиум. 2018;9:60–72.
5. Романова С.А. Медицинские изделия за 2017 год. Ремедиум. 2018;5:83–87.
6. Романова С.А. Инвестиционная активность предприятий фармотрасли: 9 месяцев 2017 год. Ремедиум. 2018;5:74–77.
7. Романова С.А. Ежемесячный обзор: производство, инвестиции, финансы. Ремедиум. 2019;1–2:70–80.



кроме того...

Оригинальный препарат для лечения псориаза производства компании «Биокад»

Биотехнологическая компания «Биокад» зарегистрировала в России лекарственное средство Эфлейра (международное непатентованное наименование – нетакимаб), предназначенное для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. Нетакимаб – оригинальный препарат, с нуля созданный российским фармпроизводителем. Полный

цикл доклинических и клинических исследований ЛС занял 7 лет, инвестиции в проект составили 568 млн руб. Нетакимаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее интерлейкин-17 – провоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе псориаза. Молекула нетакимаба включает CDR-регион, характерный для антител лам, он обеспечивает высокую прочность связи между антителом и его мишенью – интерлейкином 17. Остальные аминокислотные последовательности

антител ламы в молекуле заменены на человеческие. Исследования II и III фазы показали, что применение нового препарата «способствует быстрому и значимому снижению всех проявлений псориаза, в том числе у пациентов, у которых предшествовавшая системная терапия не показала эффекта». Также отмечается хороший профиль безопасности препарата. Разработка нетакимаба была поддержана Министерством промышленности и торговли в рамках программы «Фарма-2020».

Предполагается, что препарат поступит в продажу летом 2019 г., его появление, по оценке разработчиков, позволит снизить стоимость терапии тяжелого псориаза в 3 раза. В настоящее время «Биокад» активно готовится к проведению международных многоцентровых клинических исследований нетакимаба в медицинских центрах Европы и Китая, их старт запланирован на сентябрь 2019 г. Исследования будут проводиться по двум показателям – псориаз и анкилозирующий спондилит.

Светлана РОМАНОВА, «Ремедиум»

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-77-80>

Ежемесячный обзор: деловая активность предприятий отрасли

Рейтинг проведен по данным государственной бухгалтерской отчетности 90 ведущих предприятий отрасли.

ФАРМПРОМЫШЛЕННОСТЬ: РЕЙТИНГ ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ОБЪЕМУ ЧИСТОЙ ПРИБЫЛИ ЗА 2017 ГОД

Оценка деловой активности

Чистая прибыль является таким показателем эффективности деятельности фирмы, который, с одной стороны, испытывает на себе влияние наибольшего числа факторов по сравнению с другими видами прибыли, а с другой – является максимально точным показателем, который требует к себе пристального внимания.

Для комплексной оценки эффективности деятельности предприятий отрасли, кроме показателя в абсолютном выражении, будет применяться относительный показатель – динамика чистой прибыли (по сравнению с предшествующим годом). Рейтинг предприятий будет определяться с помощью одного из математических методов – метода суммы мест.

Ранжир по чистой прибыли

Объем чистой прибыли за 2017 г. по предприятиям фармпромышленности, вошедшим в рейтинг, увеличился по сравнению с предыдущим годом на 40,61% и составил 44,963 млрд руб. Существенно возросла прибыль на следующих ведущих предприятиях отрасли:

- АО «ГЕНЕРИУМ» – в 2,76 раза;
- АО «НИЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» – в 3,16 раза;

- АО «ФАРМАСИНТЕЗ» – в 2,21 раза;
- АО «ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМБИНАТ «АКРИХИН» – в 2,20 раза;
- ООО «ОЗОН» – в 1,57 раза и др.

По итогам 2017 г. лидерами по объему чистой прибыли стали:

- АО «ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» – 1-е место в ранжире;
- ЗАО «БИОКАД» – 2-е место;
- АО «ГЕНЕРИУМ» – 3-е место;
- АО «НИЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» – 4-е место;
- ЗАО «ФАРМФИРМА «СОТЕКС» – 5-е место;
- АО «ФАРМАСИНТЕЗ» – 6-е место.

По динамике объема чистой прибыли по сравнению с 2016 г. лидировали:

- ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», где темп роста объема чистой прибыли составил 1269,20%;
- ООО «ИНФАМЕД» – 927,12%;
- ООО «МНПК «БИОТИКИ» – 496,67%.

Рейтинг фармпредприятий

Сравнение мест в ранжире тройки лидеров по двум критериям: чистой прибыли за 2017 г. и ее динамики – показало, что места не совпали ни у одного предприятия. У всех лидеров места в ранжире по объему чистой прибыли оказались выше, чем по динамике этого показателя.

В итоге в рейтинге предприятий по объему чистой прибыли и ее динамике (табл. 1) лидерами оказались:

Ключевые слова:

фармацевтическая промышленность, предприятия, показатели деловой активности, инвестиционная привлекательность, финансовое состояние, финансовые результаты, финансовый результат, фондоотдача, анализ, рейтинг

- АО «ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» – 1-е место;
- ЗАО «БИОКАД» – 2-е место;
- АО «ГЕНЕРИУМ» – 3-е место;
- АО «НИЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» – 4-е место;
- ЗАО «ФАРМФИРМА «СОТЕКС» – 5-е место;
- АО «ФАРМАСИНТЕЗ» – 6-е место.

Динамика топ-20 производителей фармацевтической продукции по объему чистой прибыли представлена в таблице 2. Удельный вес этих предприятий в общем

SUMMARY

Keywords: pharmaceutical industry, medical industry, enterprises, business efficiency ratio, investment attractiveness, financial standing, equity turnover, profit on sales, analysis, rating

The rating was carried out using the national accounting statements of top 150 industry enterprises.

Svetlana Romanova, Remedium.
MONTHLY REVIEW: BUSINESS ACTIVITY OF INDUSTRY ENTERPRISES

ТАБЛИЦА 1 Рейтинг ведущих фармпредприятий по объему чистой прибыли за 2017 г.

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	чистой прибыли	динамике	
АО «ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» (Московская обл.)	1	50	1
ЗАО «БИОКАД» (С.-Петербург)	2	60	2
АО «ГЕНЕРИУМ» (Владимирская обл.)	3	8	3
АО «НИЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (Нижегородская обл.)	4	7	4
ЗАО «ФАРМФИРМА «СОТЕКС» (Московская обл.)	5	51	5
АО «ФАРМАСИНТЕЗ» (Иркутская обл.)	6	12	6
ООО «ОЗОН» (Самарская обл.)	7	24	7
ЗАО «ЭВАЛАР» (Алтайский край)	8	28	8
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА» (Курская обл.)	9	62	9
ООО «НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ» (Московская обл.)	10	38	10
АО «ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМБИНАТ «АКРИХИН» (Московская обл.)	11	13	11
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА» (Калужская обл.)	12	1	12
АО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «ОБОЛЕНСКОЕ» (Московская обл.)	13	27	13
ЗАО «КАНОНФАРМА ПРОДАКШН» (Московская обл.)	14	33	14
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФИМСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД» (Республика Башкортостан)	15	55	15
ОАО «АКО МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ИЗДЕЛИЙ «СИНТЕЗ» (Курганская обл.)	16	26	16
ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН» (С.-Петербург)	17	34	17
АО «ВЕРТЕКС» (С.-Петербург)	18	43	18
ЗАО «БЕРЛИН-ФАРМА» (Калужская обл.)	19	65	19
ООО «САМСОН-МЕД» (С.-Петербург)	20	16	20
ООО «ФЕРОН» (Москва)	21	49	21
ООО «ГЕРОФАРМ» (С.-Петербург)	22	54	22
ООО «КРКА-РУС» (Московская обл.)	23	35	23
ООО «ХЕМОФАРМ» (Калужская обл.)	24	41	24
ФГУП «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН И СЫВОРОТОК И ПРЕДПРИЯТИЕ ПО ПРОИЗВОДСТВУ БАКТЕРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ» ФМБА (С.-Петербург)	25	10	25
ЗАО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ЛЕККО» (Владимирская обл.)	26	6	26
ООО «ПРОИЗВОДСТВО МЕДИКАМЕНТОВ» (Ростовская обл.)	27	18	27
ПАО «КРАСФАРМА» (Красноярский край)	28	23	28
ООО «АСТРАЗЕНЕКА ИНДАСТРИЗ» (Калужская обл.)	29	14	29
АО «ВЕРОФАРМ» (Москва)	30	52	30
АО «АЛСИ ФАРМА» (Москва)	31	64	31
ОАО «ИРБИТСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (Свердловская обл.)	32	36	32
АО «ОРГАНИКА» (Кемеровская обл.)	33	59	33
ООО «МАКИЗ-ФАРМА» (Москва)	34	42	34
АО «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ» (Республика Татарстан)	35	63	35
АО «КРАСНОГОРСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА» (Московская обл.)	36	61	36
ЗАО «ЭКОЛАБ» (Московская обл.)	37	25	37
АО «ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС» (Московская обл.)	38	11	38

ТАБЛИЦА 1 (ОКОНЧАНИЕ) Рейтинг ведущих фармпредприятий по объему чистой прибыли за 2017 г.

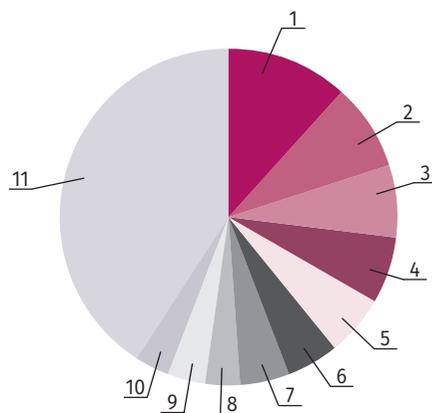
Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	чистой прибыли	динамике	
ООО «ИСТ-ФАРМ» (Приморский край)	39	37	39
ООО «СЕРВЬЕ РУС» (Москва)	40	40	40
АО «ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ОБНОВЛЕНИЕ» (Новосибирская обл.)	41	69	41
ООО «ТУЛЬСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА» (Тульская обл.)	42	48	42
ФГУП «МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД» (Москва)	43	57	43
АО «НОВОСИБИХИМФАРМ» (Новосибирская обл.)	44	31	44
ЗАО «БИОКОМ» (Ставропольский край)	45	20	45
ЗАО «АЛТАЙВИТАМИНЫ» (Алтайский край)	46	56	46
ЗАО «БЕРЕЗОВСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (Свердловская обл.)	47	32	47
ЗАО «МОСКОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА» (Москва)	48	66	48
АО «ФАРМ-СИНТЕЗ» (Москва)	49	68	49
ООО «ЭЛЛАРА» (Владимирская обл.)	50	30	50
ЗАО «ВИФИТЕХ» (Московская обл.)	51	71	51
АО «БИОХИМИК» (Республика Мордовия)	52	58	52
ПАО «БРЫНЦАЛОВ-А» (Москва)	53	39	53
ОАО НПК «ЭСКОМ» (Ставропольский край)	54	47	54
ЗАО «ЗИО - ЗДОРОВЬЕ» (Московская обл.)	55	72	55
АО «ВЕКТОР-МЕДИКА» (Новосибирская обл.)	56	19	56
ЗАО «ФАРМЦЕНТР ВИЛАР» (Москва)	57	21	57
ОАО «ТЮМЕНСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (Тюменская обл.)	58	70	58
ООО «НПО «ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ» (Нижегородская обл.)	59	5	59
АО «УСОЛЬЕ-СИБИРСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (Иркутская обл.)	60	75	60
ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО» (Москва)	61	22	61
ООО «ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ» (Свердловская обл.)	62	15	62
ФКП «АРМАВИРСКАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФАБРИКА» (Краснодарский край)	63	44	63
АО «МЕДИСОРБ» (Пермский край)	64	74	64
ООО «ИНФАМЕД» (Московская обл.)	65	2	65
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКИМФАРМ» (Томская обл.)	66	53	66
ООО «МОСФАРМ» (Московская обл.)	67	46	67
ООО «ПРАНАФАРМ» (Самарская обл.)	68	29	68
ОАО «САМАРАМЕДПРОМ» (Самарская обл.)	69	67	69
ООО «СЛАВЯНСКАЯ АПТЕКА» (Владимирская обл.)	70	73	70
ЗАО «РЕСТЕР» (Удмуртская Республика)	71	9	71
ООО «МНПК «БИОТИКИ» (Москва)	72	3	72
ООО «ГИППОКРАТ» (Самарская обл.)	73	17	73
ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН» (С.-Петербург)	74	76	74
ПАО «БИОСИНТЕЗ» (Пензенская обл.)	75	45	75
ОАО «УРАЛБИОФАРМ» (Свердловская обл.)	76	78	76
ОАО «МАРБИОФАРМ» (Республика Марий Эл)	77	77	77
ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ» (Хабаровский край)	78	79	78
ОАО «ФИРМА МЕДПОЛИМЕР» (С.-Петербург)	79	4	79

объеме чистой прибыли участвующих в рейтинге предприятий находится на уровне 82,76%. Доля 10 крупнейших предприятий, удельный вес которых в общем объеме чистой прибыли составил 59,18% за 2017 г., приведена на рисунке.

ИСТОЧНИКИ

1. Романова С.А. Инвестиционная привлекательность предприятий отрасли... методологические аспекты. Ремедиум. 2010;4:14-17.
2. Романова С.А., Захарова В.М. Рейтинг предприятий медицинской промышленности за 1 полугодие 2002 года. Ремедиум. 2002;10:60-69.
3. Романова С.А. Деловая активность предприятий фармпромышленности: рейтинг по объему чистой прибыли за 2016 год. Ремедиум. 2018;5:74-77.
4. <http://www.finanalisis.ru>.
5. http://afdanalyse.ru/publ/finansovyy_analiz_fin_koeffitsienti.
6. <http://www.finchas.ru>.
7. http://polbu.ru/kovalev_ecanalysis/ch53_all.html.
8. <http://bp.ds31.ru/articles>
9. <http://alfi.biz>.

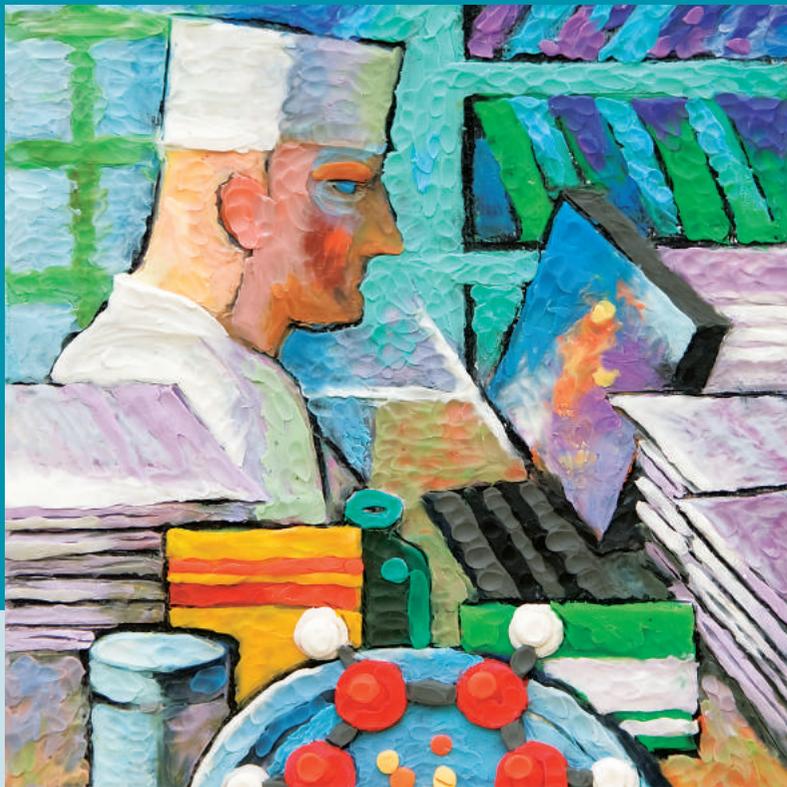
РИСУНОК 2 Доля 10 крупнейших производителей по объему чистой прибыли



1. АО «ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» (Московская обл.), 11,70
2. ЗАО «БИОКАД» (С.-Петербург), 8,51
3. АО «ГЕНЕРИУМ» (Владимирская обл.), 7,00
4. АО «НИЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (Нижегородская обл.), 6,28
5. ЗАО «ФАРМФИРМА «СОТЕКС» (Московская обл.), 5,91
6. АО «ФАРМАСИНТЕЗ» (Иркутская обл.), 4,92
7. ООО «ОЗОН» (Самарская обл.), 4,67
8. ЗАО «ЭВАЛАР» (Алтайский край), 3,47
9. ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА» (Курская обл.), 3,42
10. ООО «НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ» (Московская обл.), 3,31
11. Прочие, 40,82

ТАБЛИЦА 2 Топ-20 предприятий по объему чистой прибыли

Наименование предприятий, регионов	Темп роста объема чистой прибыли, %	Удельный вес в общем объеме, %		Прирост доли, пункты
		2016 г.	2017 г.	
Всего по топ-20 производителям, в т. ч.:	137,5	84,60	82,76	-1,85
АО «ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» (Московская обл.)	102,51	16,05	11,70	-4,35
ЗАО «БИОКАД» (С.-Петербург)	75,72	15,80	8,51	-7,29
АО «ГЕНЕРИУМ» (Владимирская обл.)	275,74	3,57	7,00	3,43
АО «НИЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (Нижегородская обл.)	316,22	-4,08	6,28	10,36
ЗАО «ФАРМФИРМА «СОТЕКС» (Московская обл.)	100,60	8,26	5,91	-2,35
АО «ФАРМАСИНТЕЗ» (Иркутская обл.)	220,64	3,13	4,92	1,78
ООО «ОЗОН» (Самарская обл.)	156,75	4,19	4,67	0,48
ЗАО «ЭВАЛАР» (Алтайский край)	142,79	3,42	3,47	0,05
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА» (Курская обл.)	69,57	6,92	3,42	-3,50
ООО «НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ» (Московская обл.)	115,42	4,03	3,31	-0,72
АО «ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМБИНАТ «АКРИХИН» (Московская обл.)	219,84	2,03	3,17	1,14
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА» (Калужская обл.)	1269,20	0,35	3,14	2,79
АО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «ОБОЛЕНСКОЕ» (Московская обл.)	144,82	2,79	2,87	0,08
ЗАО «КАНОНФАРМА ПРОДАКШН» (Московская обл.)	125,04	3,17	2,82	-0,35
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФИМСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД» (Республика Башкортостан)	94,21	4,09	2,74	-1,35
ОАО «АКО МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ИЗДЕЛИЙ «СИНТЕЗ» (Курганская обл.)	150,69	2,20	2,36	0,16
ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН» (С.-Петербург)	121,64	2,44	2,11	-0,33
АО «ВЕРТЕКС» (С.-Петербург)	109,88	2,32	1,81	-0,51
ЗАО «БЕРЛИН-ФАРМА» (Калужская обл.)	61,21	2,99	1,30	-1,69
ООО «САМСОН-МЕД» (С.-Петербург)	186,72	0,95	1,26	0,31
Прочие предприятия	157,5	15,40	17,24	1,85



14.02.03. Общественное
здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация
фармацевтического дела

ФАРМПОСТ

Трейд-инфо

- Международные фармпроизводители в России: миссия выполняется
- Улучшить прогноз онкологических больных
- От идей к воплощению

Топ-позиции

- Производство медицинской продукции
- Импорт глс в россию по итогам декабря 2018 года
- Экспорт глс из россии по итогам декабря 2018 года
- Фармацевтическая реклама лп и бад в российских сми в марте 2019 года

Ирина БЫКОВЧЕНКО, «Ремедиум»

Международные фармпроизводители в России: МИССИЯ ВЫПОЛНЯЕТСЯ

В середине мая в Санкт-Петербурге в ходе XXV Российского фармацевтического форума состоялся брифинг Ассоциации международных фармпроизводителей (АИРМ), отмечающей в этом году 25-летие. Участники обменялись мнениями о роли ассоциации в развитии национальной экономики и повышении уровня российского здравоохранения, обозначили круг актуальных проблем и стоящие перед индустрией ключевые задачи.

На встрече отмечался значительный вклад компаний, входящих в АИРМ, в становление современной отечественной фармпромышленности. Так, по данным исследования EY, только за период с 2006 по 2016 г. международные фармацевтические компании инвестировали в российскую экономику 1,14 трлн руб. Были построены более 20 новых заводов и проведена модернизация действующих предприятий в рамках 59 партнерских соглашений и 18 сделок по слиянию и поглощению, были созданы 15 тыс. новых рабочих мест. «В рамках партнерских программ осуществлялся трансфер инновационных технологий, повышался профессиональный уровень российских специалистов», – отметил **Эрик Патруйярд**, гендиректор компании Pfizer в регионах Евразия и Прибалтика.

Но самое главное, благодаря компаниям – членам АИРМ в России активно внедрялись передовые решения, позволяющие успешно лечить многие тяжелые заболевания.

«Только в период с 2004 по 2017 год члены Ассоциации вывели на российский рынок 502 молекулы, – уточнил **Владимир Шипков**, исполнительный директор АИРМ. – Эти лекарства ранее не были представлены в России. Из них 139 – защищенные патентами инновационные препараты». Так, например, компания «Янссен»

с 2006 г. передала 12 инновационных продуктов, находящихся на разных стадиях производства, 6 российским партнерам. ««Янссен», как и многие другие члены АИРМ, осуществляет трансфер новых технологий, знаний и навыков на территорию РФ, способствуя тем самым и повышению экспортного потенциала российской фармотрасли», – подчеркнула **Екатерина Погодина**, гендиректор «Джонсон & Джонсон», управляющий директор «Янссен» – подразделения фармацевтических товаров «Джонсон & Джонсон» в России и СНГ.

«Сегодня целый ряд инновационных препаратов, локализованных в России, уже обладает экспортным потенциалом, – констатировал **Вадим Власов**, президент группы компаний «Новартис» в России. – Целей, заявленных в стратегии «Фарма-2020», едва ли удалось бы достичь без участия международных фармпроизводителей. Если сравнить российскую фармацевтическую промышленность 25 лет назад и сейчас, то она сделала мощный рывок».

По словам Владимира Шипкова, поддерживая инновационное развитие отечественной фармотрасли, АИРМ способствует решению сверхамбициозной цели: к концу следующего десятилетия Россия должна уверенно войти в клуб стран «80 плюс», в которых продолжительность жизни превышает 80 лет.

Говоря о роли инновационных технологий в решении данной задачи, он привел данные о выживаемости пациентов с тяжелыми заболеваниями в странах с разным уровнем доступности принципиально новых ЛС. Так, если средняя пятилетняя выживаемость детей с лейкемией в Германии сегодня достигает 95%, то, например, в Монголии – 34%. Данный показатель у больных раком груди в США оценивается в 89%, тогда как в Иордании – в 43%. Средняя пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих раком простаты, в Австралии составляет 89%, а в Уганде – 46%.

Олег Дубянский, гендиректор GSK в России, напомнил, что 30 лет назад диагноз «ВИЧ» означал смертный приговор. Сегодня, благодаря инновационным препаратам, люди, страдающие ВИЧ, получили возможность не просто выживать, а вести полноценную жизнь. Но ВИЧ/СПИД все еще остается смертельным заболеванием. Поэтому создание инновационных ЛС для лечения ВИЧ является актуальным направлением в деятельности фармкомпаний.

Однако, по словам участников пресс-брифинга, создание и внедрение инновационных лекарственных технологий – важный, но не единственный фактор, способствующий включению России в клуб «80+». Для повышения доступности передовых ЛС необходимо внедрить эффективные механизмы финансирования инновационного лечения и расширить государственные гарантии в сфере лекарственного обеспечения населения через внедрение современных подходов лекарственного возмещения.

«В системе лекарственного обеспечения в России еще много нерешенных вопросов, – отметил Олег Дубянский. – Особенно это касается амбулаторного сектора. Из-за низкого уровня охвата государственными программами лекарственного обеспечения, которое составляет не более 19%, а по некоторым данным, не более 10%, пациенты в большинстве регионов не имеют гарантированного доступа к необходимым лекарственным препаратам. Прежде всего, это касается больных сердечно-сосудистыми, легочными и многими другими тяжелыми заболеваниями, являющимися основными причинами смертности, утраты трудоспособности и снижения качества жизни. Во многих странах мира удалось найти решение через внедрение комплексных программ всеобщего лекарственного возмещения, построенных по нозологическому принципу. В рамках этих программ пациент получает доступ (бесплатно либо внося небольшой соплатеж) к необходимым лекарственным препаратам на основании рецепта, выписанного врачом после постановки диагноза. Чтобы внедрить аналогичную модель в России, нужно ответить на ключевые вопросы – какие препараты и каким пациентам (категориям граждан) должны возмещаться, через какие механизмы будет осуществляться соплатеж, каков его размер и т.д. Мы ожидаем, что все эти детали будут отработаны в ходе пилотных проектов».

Эксперты также подчеркнули важность создания благоприятного инвестиционного климата и новых стимулов, прозрачных и понятных правил игры на рынке. Особое внимание они уделили вопросам, связанным с обеспечением патентной защиты ЛС. «Невозможно содействовать развитию НИОКР, не получая гарантированной защиты интеллектуальной собственности, – отметил **Маттиас Вернике**, гендиректор Merck Biopharma в России и СНГ. – Если России нужны сильная наука и передовое локальное производство и если она стремится играть

заметную роль на международной арене, в т. ч. как экспортер ЛС, необходимы действенные меры по защите интеллектуальной собственности, а также шаги, позволяющие ускорить доступ пациентов к инновационным ЛС. Без этого индустрия не только не сможет использовать свой потенциал, но и будет вынуждена тратить ресурсы и время на преодоление ненужных барьеров в ущерб позитивной динамике на рынке».

С ним солидарен Эрик Патруйярд: «Несмотря на то что в данном направлении была проделана большая работа, мы все еще видим, как препараты теряют свою коммерческую эксклюзивность до истечения патентной защиты. Защита локальных и зарубежных производителей от нарушений патентных прав – неотъемлемое условие для дальнейшей работы на благо российских пациентов и их семей».

«Охрана прав интеллектуальной собственности – это одна из важнейших задач государства, – попыток жил **Василий Игнатьев**, гендиректор группы компаний «Р-Фарм». – Без эффективной работы обеспечивающих ее правовых механизмов развитие инновационных технологий внутри страны крайне затруднительно. В значительной мере это касается фармацевтической отрасли ввиду длинного цикла разработки инновационных препаратов и высокого риска реализации инвестиционных проектов. Определенные позитивные шаги для решения данной проблемы уже делаются, но необходим системный подход. Он должен включать следующие элементы:

- создание единого реестра патентов, защищающих интеллектуальную собственность в сфере обращения ЛС;
- включение в регистрационное досье информации о действующих в РФ правах интеллектуальной собственности;
- декларации о ненарушении патентных прав третьих лиц;
- регистрация воспроизведенных и биоаналоговых лекарственных

препаратов с отложенной датой начала действия;

- запрет регистрации цены на воспроизведенный препарат без согласия правообладателя».

Между тем, несмотря на высказанные опасения и существующие трудности, международные фармкомпании продолжают способствовать инновационному развитию российского фармрынка, внедрению в России новых жизнеспасующих технологий. Тем более что, по словам Владимира Шипкова, в мире проводится огромная исследовательская работа, в которую только в 2017 г. фармкомпании инвестировали почти 150 млрд \$. В приоритете – создание новых онкологических, сердечно-сосудистых, орфанных ЛС, а также препаратов для лечения сахарного диабета (СД), ВИЧ/СПИДа и т.д. Сейчас в разработке находятся более 7 тыс. новых препаратов.

По словам **Оксаны Монж**, гендиректора компании «Санofi» в странах Евразийского региона, «Санofi» видит большой потенциал для создания препаратов для клеточной, генной терапии. Одно из направлений деятельности компании связано с трансплантацией стволовых клеток для решения проблемы СД.

По мнению Эрика Патруйярда, фарм-индустрия входит в беспрецедентно инновационную фазу. «Мы строим конкретные планы, основываясь на двух подходах – big data и генетика, – сообщил он. – Наша компания планирует в следующие несколько лет вывести на рынок 25 новых молекул, в т. ч. для лечения гемофилии. Эти ЛС должны кардинально изменить жизнь пациентов».

Одним из аспектов исследовательской деятельности компании «Янсен» является поиск новых подходов в лечении мышечной атрофии. «Сейчас для таких пациентов нет терапии, – отметила Екатерина Погодина, – в данном направлении работают и другие компании, и скоро на рынке появятся несколько новых молекул. Главное, чтобы эти и другие разработки как можно быстрее дошли до пациентов».



Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

Улучшить прогноз онкологических больных

Компания Bayer в борьбе с трудноизлечимыми формами рака направляет свои усилия на развитие таргетной альфа-терапии (ТаТ). На семинаре, состоявшемся в апреле 2019 г. в Осло, представители компании сообщили о значительных достижениях в данной области, а также о новых перспективных направлениях исследований.

ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРОРЫВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Открывая встречу, **Фолькер Вагнер**, вице-президент глобального департамента «Радий-223 и таргетная альфа-терапия» компании Bayer, сообщил, что компания инвестирует значительные средства в создание инновационных препаратов, таких как ингибиторы киназ, к которым относятся препараты для лечения рака почки, печени, щитовидной железы, колоректального рака, а также в исследование и разработку радиофармакологических препаратов, что является принципиально новым подходом к терапии рака.

«Мы нацелены на изучение биологии злокачественных опухолей, чтобы предложить пациентам ЛС, влияющие на патогенез заболевания на различных этапах его развития, а также обеспечивающие активацию иммунной системы человека, – отметил эксперт. – Особое место среди исследуемых ЛС занимают радио-препараты таргетного действия». Именно эти препараты способны совершить прорыв в лечении целого ряда тяжелых форм рака, плохо поддающихся лечению. В рамках данного направления компания разработала и первой зарегистрировала препарат ТаТ – Ксофиго (радия 223-дихлорид), который предназначен для лечения больных, страдающих кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. Радий-223 селективно проникает в кости,

особенно в области костных метастазов, встраиваясь в основной минерал костной ткани гидроксиапатит. Высокое линейное значение передачи энергии альфа-частиц обеспечивает высокую частоту разрыва двухцепочечной молекулы ДНК и вызывает выраженный цитотоксический эффект. Выбор радия в качестве радиоактивного элемента обусловлен его способностью накапливаться в костной ткани в зонах с метастазами. Кроме того, благодаря низкой длине пробега (менее 100 мкм), альфа-частицы радия-223 действуют фокусированно, его адресная доставка минимизирует риск повреждения здоровых клеток окружающих тканей. Важным фактором является и сравнительно небольшая глубина действия альфа-частиц. По словам Фолькера Вагнера, применение Ксофиго в клинической практике подтвердило высокую эффективность ТаТ при распространенном раке предстательной железы. Кроме того, было доказано, что ТаТ обладает высокой селективностью и минимальными побочными эффектами. Он также проинформировал участников семинара о том, что в настоящее время проходит 3-я фаза КИ, направленного на изучение совместного применения Ксофиго с гормонотерапией и, отдельно, с химиотерапией. Первая часть исследований спонсируется Европейским исследовательским центром рака и проводится в европейских клиниках, вторая – в США. Это масштабные КИ,

в которые включены сотни пациентов с раком простаты. «В рамках КИ, в которых препарат Ксофиго® применяется в сочетании с другими зарекомендовавшими себя методами лечения рака предстательной железы, мы продолжаем изучение потенциала данного метода терапии для улучшения качества жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ», – подчеркнул эксперт. – Кроме того, мы исследуем возможности таргетных конъюгатов тория (ТКТ). Это новое направление, которое возникло благодаря нашему обширному опыту в области ТаТ и обещает стать еще одним эффективным методом лечения многих злокачественных опухолей».

«Терапия радием-223 хорошо себя зарекомендовала и заняла достойное место в ряду методов лечения рака простаты, – подчеркнула **Анна Минчом**, сотрудник Института исследования рака и консультант медицинского онколога в отделе разработки лекарств Королевской больницы Марсден. – Именно это вдохновило нас на создание ТКТ».

ТАТ ВЫХОДИТ НА НОВЫЙ УРОВЕНЬ

ТКТ – это инновационная технология в области ТАТ, которая позволяет лечить резистентные формы рака. Принцип ее действия заключается в избирательной доставке альфа-частиц в определенные опухоли. Применяющийся в данной методике торий-227 – мощный альфа-радионуклид, испускающий альфа-частицы, обладающие высокой энергией. При образовании комплекса с таргетной молекулой-антителом посредством хелатирующего агента торий-227 может поступать непосредственно в опухоль и селективно атаковать раковые клетки, приводя к их гибели

без значительного повреждения окружающих здоровых тканей.

В своем выступлении **Кристин Эллингсен**, научный сотрудник подразделения «Таргетные ториевые конъюгаты» компании Bayer, подчеркнула преимущества использования альфа-протокола в терапии онкологических заболеваний. По ее словам, альфа-эмиссия особым образом повреждает кластеры ДНК, вызывая разрывы двойной цепочки. В результате у ДНК не остается возможности для восстановления своей целостности. Один из примеров – перевод пациента с раком простаты в терминальной стадии с бета-протокола на альфа-протокол, что позволило значительно улучшить его состояние. «Мы используем в своих протоколах торий-227, поскольку он имеет несколько важных преимуществ, – сообщила д-р Эллингсен. – Во-первых, торий относительно доступен, его легко получить. Во-вторых, он обладает рядом уникальных физико-химических свойств, облегчающих работу с ним. Так, например, его очень просто соединять с таргетированными лекарственными молекулами. Кроме того, период полураспада тория-227 совпадает с периодом полураспада изотопов, поступающих в организм человека извне. Что касается хелатирующего агента, то он доставляет к клетке-мишени нестабильный сам по себе торий, удерживая его в стабильном состоянии и не позволяя ему высвободиться в организме человека. Данная молекула соединена с антителом, которое обеспечивает таргетность терапии. Таким образом, радиотерапия использует антитела с радиоактивными метками для доставки источника излучения непосредственно в опухоль. ТКТ вводится пациенту внутривенно и начинает циркулировать с кровотоком по всему организму. Как только антитело обнаруживает цель, комплекс прикрепляется к поверхности раковой клетки, после чего начинается двойное разрушение ее ДНК за счет альфа-излучения. Кстати, технология ТКТ позволяет присоединять хелатирующий агент

с торием практически к любому антителу, получая комплекс, который прицельно атакует раковые клетки. Используя различные антитела, можно разрабатывать конъюгаты для терапии разных типов рака.

Сегодня на стадии КИ находятся три таких комплекса, разработанных компанией Bayer, и еще один проходит доклинические исследования.

Эксперт также сообщила еще об одном важном преимуществе новой платформы. Получены доказательства, что применение ТКТ активирует собственную иммунную систему человека. Данное свойство позволяет использовать его для лечения наиболее тяжелых форм рака.

По словам Анны Минчом, в то время как в терапии онкологических заболеваний в целом достигнут значительный прогресс (за последние 40 лет выживаемость увеличилась с 24 до 50%), многие формы рака остаются резистентными к лечению. Это, прежде всего, рак поджелудочной железы, составляющий 3% от всех выявляемых онкологических заболеваний. Прогноз болезни за последние 10 лет существенно не улучшился – 17–20% пациентов погибают в течение первого года. Второй тип рака, резистентного к лечению, – рак простаты. Болезнь излечима только тогда, когда диагностирована на ранней стадии, при отсутствии метастазов. Лечение же метастатического рака простаты сводится к контролю за его дальнейшим распространением. С помощью гормоно- и химиотерапии удается несколько сдержать рост опухоли и распространение метастазов, но не добиться полного регресса. Не менее трудно поддаются лечению рак яичников, составляющий примерно 2% от всех диагностируемых онкологических заболеваний, и мезотелиома – злокачественная опухоль. Половина пациентов с этим диагнозом погибают в течение первого года.

Для всех этих заболеваний необходим дальнейший поиск инновационных методов лечения. Именно таким принципиально новым подходом к лечению тяжелых онкологических

заболеваний является ТКТ. Метод позволяет преодолеть резистентность к терапии, не нанося урон здоровым клеткам организма. «Что особенно ценно в данной технологии – это возможность использования широкого спектра антител и наличие широкого спектра мишеней для них, – подчеркнула Анна Минчом. – Кроме того, я вижу огромный потенциал для снижения побочных эффектов».

Эксперт рассказала о КИ препарата MSLN-ТТС (комплекс ТКТ). Это ЛС направленно действует на белок-маркер мезотелин (MSLN), расположенный на поверхности некоторых видов раковых клеток мезотелиомы и, в меньшей степени, на клетки рака яичников и рака поджелудочной железы. Стартовала первая стадия КИ. «На данном этапе наша задача – выяснить, насколько безопасен препарат и в каких дозах его можно применять, – пояснила Анна Минчом. – В рамках исследования мы сможем более глубоко изучить механизм работы препарата, что поможет проанализировать и оценить действие данного ЛС, увидеть, насколько оно соответствует ожиданиям. И только затем полученные данные будут использованы в клинической практике. Курс терапии длится 6 недель, пока мы вводим внутривенно 4 дозы препарата. Для инъекций отведена отдельная комната. Пациенты благодаря низкой излучательной активности препарата после процедуры могут идти домой. Их не нужно изолировать от своей семьи, что очень важно». В качестве примера Анна Минчом привела историю борьбы с раком 3 пациентов, для которых радиотерапия торием или радием стала последней надеждой, и она оправдалась. «После многих лет упорной борьбы и разочарований у больных, наконец, появился шанс на достойную жизнь, без прогрессирования заболевания, без изнурительных побочных эффектов, без ухудшения качества жизни – своей и своих близких, – отметила она. – Эти пациенты действительно ощущают разницу. Они приходят

к нам получить лечение и снова возвращаются домой, ведут привычный образ жизни. Радиотерапия смогла помочь даже пациенту с мезотелиомой – инженеру по специальности, постоянно имевшему контакт с асбестом. ТКТ изменила в лучшую сторону и течение заболевания, и его прогноз. Мне особенно приятно, что мы даем возможность участвовать в исследовании многим отчаявшимся людям, которые перепробовали, наверное, все существующие виды терапии и уже находятся в поисках какой-нибудь экспериментальной методики. Но нам предстоит еще очень много работы, чтобы предложить новые терапевтические возможности для всех нуждающихся пациентов. Пока мы находимся в самом начале исследования возможностей этой терапии, и первые результаты увидим не раньше чем через год или два».

По словам Фолькера Вагнера, сегодня существует множество мишеней для проведения таргетной терапии и создания комплексов на базе платформы ТКТ, что делает ее действительно разноплановой и подходящей для лечения различных типов рака. Это очень многообещающий подход. Если будут доказаны такие возможности в клинических исследованиях, то масштаб его применения трудно переоценить.

ИННОВАЦИИ BAYER ДОСТУПНЫ РОССИЙСКИМ ПАЦИЕНТАМ

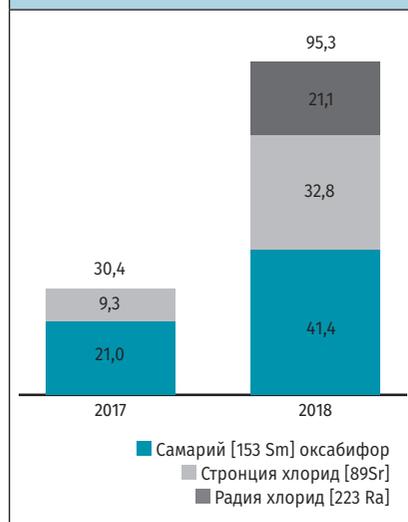
Достижения Bayer в сегменте разработок принципиально новых препаратов для борьбы с трудноизлечимыми формами рака находят практическое применение в клинической практике не только в Европе, но и в нашей стране. С 2018 г. уникальный по своему составу препарат на основе радия хлорида [223Ra] Ксофиго стал доступен российским пациентам, а с 2019 г. лечение можно получить в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. В целом в российской

клинической онкологической практике используются разные варианты радиоизотопной терапии. По данным компании IQVIA, в 2018 г. объем российского рынка радиофармпрепаратов, применяемых в качестве средств паллиативной обезболивающей терапии и для лечения рака*, достиг 95,3 млн руб. в ценах закупки, что на 213,5% выше показателей 2017 г. (рис.). В клинической практике используются тропные к костной ткани изотопы с бета-излучением стронций-89, самарий-153, предназначенные для купирования болевого синдрома при костных метастазах. Однако вследствие относительно длинной волны излучения бета-частиц при их применении поражается костный мозг [1]. Ксофиго стал первым высокоэффективным радиофармпрепаратом в России на основе альфа-излучения, что позволяет существенно снизить повреждение здоровых окружающих тканей за счет меньшей длины пробега (менее десяти диаметров клетки) этого радиоизотопа. Кроме того, данный препарат не только уменьшает болевой синдром, но и обладает противоопухолевым действием [2].

Ксофиго выпускается в виде раствора для внутривенного введения. Эффективность применения препарата радия-223 (Ra-223) у больных метастатическим КРПЖ с симптомами костными метастазами доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом КИ ALSYMPCA [1]. На этом основании препарат включен в рекомендации ведущих медицинских сообществ, таких как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), Национальная всеобщая онкологическая сеть США (NCCN), Европейская ассоциация урологов (EAU), а также в рекомендации Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) и Ассоциации онкологов России (АОР) [3].

Специально для российских пациентов компания Bayer разработала программный продукт Radium, позволяющий сделать заказ на производство упаковки радия-223 хлорида

РИСУНОК Предпочтение фармацевта в выборе ЛС



медицинской организацией, в которой наблюдается пациент.

Программа сама рассчитывает требуемую терапевтическую дозу альфа-излучения, исходя из массы тела пациента и дня жизни радиофармпрепарата в момент его запланированного введения. С этого момента запускается поминутный контроль пути радиофармпрепарата по всей логистической цепочке. Точно на 10-й день жизни радия-223 хлорид доставляют в Москву, а затем спецтранспортом в отделение радионуклидной терапии заказавшей его больницы, а также в другие города самолетом. Данное логистическое решение – еще один важный шаг в лечении россиян, страдающих раком предстательной железы.



ИСТОЧНИКИ

1. Ксофиго – новое звено в эффективной последовательной схеме лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. 2017;37:34–42.
2. Инструкция по применению к препарату Ксофиго.
3. Официальный сайт компании Bayer. Ссылка: <https://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/xofigo.php>.

*Учитывались объемы продаж препаратов АТС-групп 4-го уровня V10BX и V10XX, применяемых в онкологии в качестве средств терапии.

Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

От идей к воплощению

Более 60 журналистов из 19 стран мира собрались в апреле на традиционной конференции компании «Берингер Ингельхайм». В ходе встречи в Ингельхайме руководители компании проинформировали гостей о результатах ее работы за последний год, приоритетных направлениях деятельности, а также поделились опытом применения технологий искусственного интеллекта – инструмента, позволяющего решать ранее не разрешимые проблемы медицины и фармацевтики.

СТАВКА НА ИННОВАЦИИ

Приветствуя участников встречи, **Хубертус фон Баумбах**, председатель совета директоров компании «Берингер Ингельхайм», отметил инновационный характер развития компании, аккумулирующей в своей деятельности последние достижения мировой науки. Около 8 600 ее сотрудников заняты в исследовательской и опытно-конструкторской работе. Исследователи фокусируют внимание на создании новых препаратов для лечения тяжелых заболеваний: злокачественных опухолей (рака легких, желудка и кишечника), болезни Альцгеймера, шизофрении, системной склеродермии, диабетической ретинопатии. В поле их зрения также находятся неалкогольный стеатогепатит, хронические воспалительные заболевания кожи и кишечника и т.д. Сегодня в портфеле компании более 90 инновационных проектов. Среди них – разработки 26 компаний, интегрированных в структуру «Берингер Ингельхайм» и усиливших ее позиции. В частности, приобретение биотехнологической компании ICD Therapeutics в 2016 г. дало новый импульс дальнейшему развитию онкологического направления, а Vira Therapeutics в 2018 г. – иммуноонкологического направления, связанного с разработкой онколитических вирусов.

Чтобы дополнить свою внутреннюю экспертизу, компания активно сотрудничает с другими участниками рынка, заключив более 150

партнерских программ на разных стадиях исследований, в т. ч. в областях, не являющихся ключевыми для «Берингер Ингельхайм». Так, например, в 2018 г. совместно с пекинским Университетом Цинхуа был запущен проект «Иммуноинфекционный центр», целью которого стал поиск новых подходов при лечении инфекционных заболеваний (прежде всего туберкулеза), вызванных мультирезистентными бактериями. Таким решением может стать использование новейших достижений в иммуноонкологии.

Еще один подход к развитию взаимовыгодного сотрудничества демонстрирует запуск глобальной инновационной программы Grass Roots. В ее рамках ученые компании «Берингер Ингельхайм» поддерживают исследования различных академических институтов и биотехнологических компаний: делятся с ними собственным опытом и проводят необходимые консультации. Данная программа реализуется в исследовательских центрах США, Великобритании, Германии, Австрии и Японии. Кроме того, продолжает свою работу веб-портал открытых инноваций орnMe, позволяющий сторонним исследователям использовать в своей деятельности молекулы, разработанные учеными «Берингер Ингельхайм». С момента запуска проекта в ноябре 2017 г. было удовлетворено 1 700 таких заявок.

По словам Хубертуса фон Баумбаха, компания «Берингер Ингельхайм» поставила перед собой цель, чтобы 75% разработанных ею препаратов стали первыми в классе или первыми в новом терапевтическом показании. На сегодняшний день этот показатель уже достиг 67%. К таким препаратам относится нинтеданиб, применяющийся в терапии идиопатического легочного фиброза. В прошлом году компания подала документы в регуляторные органы FDA и EMA на утверждение нового показания – интерстициального поражения легких при системной склеродермии – редкого заболевания, для которого не существует адекватных вариантов терапии.

В 2018 г. престижная Премия Галена была присуждена препарату Джардинс® (эмпаглифлозин) для лечения сахарного диабета (СД). Сегодня изучаются возможности его применения в новых терапевтических областях. В частности, препарат проходит клинические исследования (КИ), позволяющие оценить его эффективность в терапии хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек у пациентов как с СД, так и без него.

Настоящим прорывом в области иммунологии стало появление препарата рисанкизумаб (ингибитора интерлейкина-23) для лечения бляшечного псориаза. В марте этот препарат, разработанный в партнерстве с компанией AbbVie, под брендом Skyrizi был одобрен регуляторными органами Японии. Кроме того, он получил положительную оценку от EMA.

Обнадеживающие результаты получены при разработке спесолимаба – гуманизованного моноклонального антитела, являющегося ингибитором интерлейкина-36. В мартовском номере New England

Journal of Medicine опубликованы результаты исследования спесолимаба, согласно которым препарат продемонстрировал положительный эффект при лечении генерализованного пустулезного псориаза – редкой и тяжелой формы псориаза. Сейчас изучается возможность применения данного ЛС в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Как сообщил Хубертус фон Баумбах, в более долгосрочной перспективе «Берингер Ингельхайм» нацелен реализовать потенциал разработанных компанией активных веществ – кандидатов для применения в онкологии и кардиологии, в терапии метаболических нарушений и болезней ЦНС. Он подчеркнул, что препараты, выпускаемые компанией «Берингер Ингельхайм», спасают жизни тысяч людей, включая больных СД, инсультом и онкологическими заболеваниями. Но количество таких пациентов могло быть еще больше. В частности, согласно данным эпидемиологических исследований, в странах, где представлены препараты для лечения СД от компании «Берингер Ингельхайм», с 2016 г. по настоящее время порядка 24 000 больных СД II типа с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний умерли от сердечной недостаточности. Как отмечает Баумбах, если бы все эти пациенты получали препарат Джардинс®, одобренный в 2016 г., более трети смертей (9 250 случаев) можно было бы предотвратить. Для сравнения: именно столько человек погибло в Германии в результате ДТП за последние 3 года.

ДРАЙВЕРЫ РОСТА

По словам **Михаэля Шмельмера**, члена совета директоров, отвечающего за финансы «Берингер Ингельхайм», прошедший финансовый год в целом был успешным для компании «Берингер Ингельхайм», общий объем продаж которой достиг 17,5 млрд €. Основная доля продаж (72%, или 12,6 млрд €) приходится на рецептурные ЛС, остальные 28% – на ветеринарную продукцию и биофармацевтические препараты.



С учетом запланированного прекращения части операционной деятельности, а также колебаний курса валют общий рост продаж компании составил 4%, в сегменте рецептурных препаратов – 5,1%.

В 2018 г. порядка 46% общих продаж пришлось на американский регион, 30% – Европу, 24% – Азию, Австралию и Африку. Ключевым рынком для компании по-прежнему остаются США, на долю которых приходится около 40% ее продаж. В этой стране более 8 100 сотрудников «Берингер Ингельхайм» заняты на 14 предприятиях, в т. ч. биофармацевтических, развитию которых сегодня уделяется особое внимание. Так, например, на заводе в калифорнийском Фримонте установлен уже третий био-реактор, что позволит обеспечить значительный рост выпуска важных для компании продуктов.

Драйвером роста также является китайский рынок. В 2018 г. в этой стране было продано ЛС производства «Берингер Ингельхайм» на 658 млн €. Почти 30% продаж обеспечили сельские районы Китая, интерес к которым со стороны компании постоянно растет. Что касается немецкого рынка, то в прошлом году на его долю пришлось около 5% общих продаж компании, что составило 888 млн €. По сравнению с показателями предыдущего года,

продажи рецептурных ЛС в этой стране увеличились на 5%, а ветеринарных препаратов – на 4%.

Наиболее значительные коммерческие результаты были достигнуты в сегменте препаратов для лечения СД II типа. Объем продаж пероральных противодиабетических средств превысил 3 млрд €. При этом порядка 1,8 млрд € пришлось на препараты Джардинс, Синджарди и Гликсамби. В 2018-м объем их продаж увеличился на 53% по сравнению с предыдущим годом. До 1,4 млрд € выросли продажи противодиабетического препарата Тражента – ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Среди других бестселлеров компании – препарат Варгатеф (нинтеданиб), продажи которого в 2018 г. увеличились на 29% по сравнению с 2017 г. и достигли 1,1 млрд €, а также антикоагулянт Прадакса®. В прошлом году объем его продаж достиг 1,5 млрд €, что на 7% больше, чем в 2017 г. Хорошим коммерческим потенциалом обладает целый ряд других продуктов компании, включая новое поколение ингаляторов Спирива Респимат и Спиолто Респимат. Михаэль Шмельмер также отметил высокий объем финансирования научно-исследовательской работы. Инвестиции компании в исследования и разработки достигли 3,2 млрд €, что составило 18,1% объема продаж.

При этом порядка 2,8 млрд € было направлено на разработку рецептурных ЛС.

НА ПУТИ К ЦИФРОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Особый интерес участников встречи вызвали сообщения представителей компании об использовании технологий искусственного интеллекта в современных разработках «Берингер Ингельхайм». Цифровая трансформация коснулась всех сфер деятельности компании, включая доклинические исследования, КИ и постклинические исследования. В ходе встречи отмечалось, что в компании «Берингер Ингельхайм» очень рано, более 50 лет назад, начали хранить информацию о разработанных химических соединениях, в цифровом виде. С тех пор база данных постоянно расширялась и развивалась. Сегодня она включает несколько сотен миллионов единиц информации о более чем 3 млн химических соединений, применяющихся в терапевтических областях, приоритетных для компании. Несколько важных шагов было сделано для того, чтобы облегчить работу со столь огромным массивом данных. Сначала была запущена специальная платформа, облегчающая ученым доступ к имеющейся информации. Следующим шагом стало создание системы Adam на основе искусственного интеллекта, которая обеспечила настоящий прорыв в работе с базой данных. Теперь не ученые занимаются поиском информации, а сама система автоматически проводит огромное количество сложных расчетов, ищет соответствующую информацию и предоставляет ее исследователям. Система объясняет причины неудач и подсказывает ученым, какие меры они должны принять в той или иной ситуации, например, помогает решить проблему нестабильности молекулы, приближая ее к положению кандидата на создание препарата.

По словам **Аллана Хиллгроува**, члена совета директоров,

ответственного за бизнес-подразделение лекарственных препаратов «Берингер Ингельхайм», эта интерактивная система является большим шагом вперед. Adam видит все разработанные молекулы и имеет доступ ко всем накопленным в ходе научных исследований результатам, что позволяет использовать все имеющиеся данные для создания новых модификаций лекарственных молекул. С помощью этой системы компания синтезировала выбранные молекулы в собственных лабораториях. Одна из молекул стала клиническим кандидатом. Отвечая на вопрос, в чем заключается главное преимущество системы Adam, эксперт отметил, что она позволяет расширить научный поиск до сотен тысяч молекул, тогда как ранее, в ходе обычного процесса исследования, ученые изучали тысячи молекул. Данная система, с одной стороны, экономит средства компании, а с другой – помогает наполовину сократить время исследования, а значит, более оперативно внедрять инновационные ЛС.

Он также коснулся роли искусственного интеллекта в оценке безопасности молекул, например риска гепатотоксичности. Аллан Хиллгроув сообщил, что «Берингер Ингельхайм» намерен развивать технологии искусственного интеллекта таким образом, чтобы получать не только прогноз относительно безопасности молекулы, но и объяснение ее токсичности или нетоксичности. Разработанный в компании анализатор гепатотоксичности выполняет две функции: оценивает возможность негативного влияния молекулы на печень, а также выдвигает гипотезу о причине токсического эффекта. С этой информацией в компании работают ученые, которые адаптируют стратегию по оптимизации безопасности препарата.

Другим примером использования искусственного интеллекта является программа, позволяющая анализировать речь при подозрении на ее патологию. Эта программа направлена на выявление на ранней стадии

болезни Альцгеймера, шизофрении и биполярного расстройства, позволяя замедлить их развитие.

С этой целью был разработан анализатор, который графически показывает отклонения в речи. Анализируются построение предложений, ритм, частота, скорость, интонация, а затем сравниваются с речью здорового человека. Составляются специальные карты, демонстрирующие отклонения. Данный подход позволяет выявлять заболевание на самой ранней стадии. Первые результаты являются многообещающими. С помощью анализатора также можно предсказывать и отслеживать реакцию пациентов на проводимую терапию.

Успешным примером применения технологии Big Data является система анализа риска «БРАС» для проведения фармаконадзора. Данный инструмент, используя определенные алгоритмы, позволяет анализировать медицинские случаи, данные КИ, результаты эпидемиологических и лабораторных исследований, научные публикации на предмет возможных побочных эффектов, возникающих при приеме препаратов. Затем БРАС представляет отчет для его дальнейшей интерпретации учеными-специалистами. Согласно заявлению Аллана Хиллгроува, в «Берингер Ингельхайм» надеются, что применение БРАС станет прорывом в фармаконадзоре и расширит возможности по анализу имеющихся данных и оценке каждого конкретного случая. Однако финальное решение и заключение по оценке безопасности препарата по-прежнему должны оставаться за специалистом в области здравоохранения.

В заключительной речи Хубертус фон Баумбах отметил, что приведенные примеры – только часть большой работы, которая осуществляет компания «Берингер Ингельхайм» с помощью новых технологий. Цифровизация прочно закрепилась в стратегии компании, совершенствуя ее работу в соответствии с девизом «Лучше – быстрее – дальше».



Производство медицинской продукции

По данным Росстата, индекс физического объема в марте по крупным, средним и малым организациям по отношению к предыдущему месяцу по кодам ОКВЭД2 составил:

- 21 «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях» – 113,0%.
- 32.5 «Производство медицинских инструментов и оборудования»

в данном отчетном периоде определился на уровне 102,4%.

- 26.6 «Производство облучающего и электротерапевтического оборудования, применяемого в медицинских целях» – 92,1%. 

ТАБЛИЦА ▶ Рейтинг федеральных округов по выпуску медицинской продукции за март

Рейтинг	Наименование федеральных округов	Объем производства, млн. руб.	Индекс роста к предыдущему месяцу, %	Доля в общем объеме, %
Лекарственные препараты, млн руб.				
1	Центральный федеральный округ	16 938,921	117,39	57,59
2	Приволжский федеральный округ	5 143,883	78,97	17,49
3	Северо-Западный федеральный округ	2 394,120	103,39	8,14
4	Сибирский федеральный округ	2 175,548	117,67	7,40
5	Уральский федеральный округ	2 157,219	98,96	7,33
6	Северо-Кавказский федеральный округ	249,513	150,31	0,85
7	Дальневосточный федеральный округ	214,272	110,70	0,73
8	Южный федеральный округ	140,713	87,06	0,48
	Всего по России	29 414,186	124,16	100,00
Инструменты и оборудование медицинские, млн руб.				
1	Центральный федеральный округ	815,578	89,16	35,73
2	Приволжский федеральный округ	556,729	107,33	24,39
3	Северо-Западный федеральный округ	444,268	109,81	19,46
4	Уральский федеральный округ	212,444	120,71	9,31
5	Сибирский федеральный округ	163,654	126,95	7,17
6	Южный федеральный округ	37,403	148,14	1,64
7	Дальневосточный федеральный округ	36,874	114,67	1,62
8	Северо-Кавказский федеральный округ	15,472	188,01	0,68
	Всего по России	2 282,423	130,42	100,00
Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое, применяемые в медицинских целях, млн руб.				
1	Центральный федеральный округ	657,537	82,46	62,22
2	Северо-Западный федеральный округ	100,781	111,17	9,54
3	Уральский федеральный округ	93,377	115,34	8,84
4	Приволжский федеральный округ	87,915	106,35	8,32
5	Южный федеральный округ	51,379	106,57	4,86
6	Северо-Кавказский федеральный округ	44,643	274,90	4,22
7	Сибирский федеральный округ	21,155	81,41	2,00
	Всего по России:	1 056,787	110,99	100,00

Импорт ГЛС в Россию по итогам декабря 2018 года



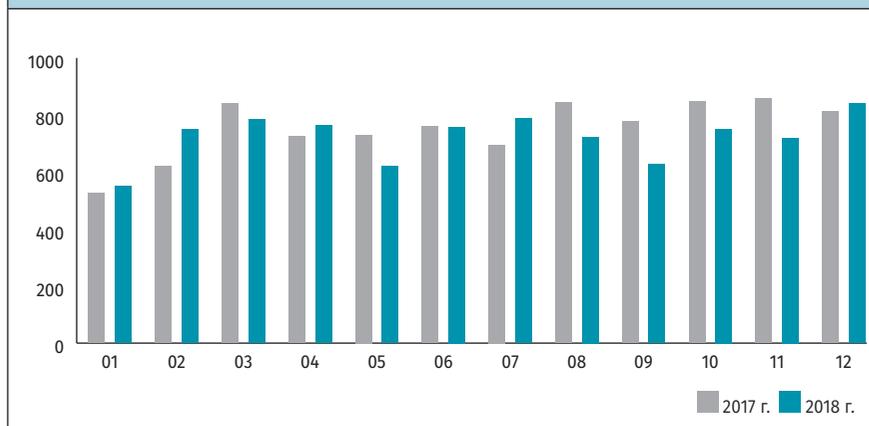
Согласно данным ИАС «Клифар: Импорт-Экспорт», в декабре 2018 г. в Россию было импортировано ГЛС на сумму почти 841 млн долл., что на 3,6% выше показателя за декабрь 2017 г. и на 16,7% выше значения за ноябрь 2018 г. (рис.).

Всего за период с января по декабрь 2018 г. в нашу страну ввезено ГЛС на сумму порядка 8,7 млрд долл. Для сравнения: за аналогичный период прошлого года объем импорта оказался несколько выше и составил 9,0 млрд долл.

В тройку лидеров по объему импорта ГЛС в Россию в декабре 2018 г. вошли компании «Фармимэкс», Sanofi и «Фармстандарт» (табл. 1).

Наибольший объем импорта за рассмотренный период пришелся на средства, используемые для остановки кровотечений (октокок альфа и др.) и противоопухолевые средства (особенно на МНН ниволумаб и др.), а также на ряд препаратов из группы противовоспалительных и противоревматических средств (например, ибупрофен, нимесулид) (табл. 2 и 3).

РИСУНОК > Динамика импорта ГЛС в Россию за 2017–2018 гг., млн долл.



Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ТАБЛИЦА 1 Топ-15 импортеров ГЛС по объему импорта в Россию в декабре 2018 г.

Место в рейтинге	Компания-Импортер	Сумма деклараций, млн. долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	Фармимэкс ОАО	67,6	8,04
2	Санофи-Авентис АО Представительство	48,0	5,71
3	Фармстандарт ОАО	26,0	3,10
4	Протек Центр Внедрения ЗАО	24,6	2,93
5	Сандоз ЗАО	24,4	2,90
6	Берлин-Хеми/Менарини Фарма Пр-во	23,7	2,82
7	Астеллас Фарма ЗАО	23,5	2,80
8	Новартис Фарма Сервисез Инк.	22,1	2,63
9	МСД Фармасьютикалс ООО	21,7	2,58
10	Пульс ФК ООО	21,2	2,52
11	Д-Р Редди'с Лабораторис ООО	19,9	2,36
12	Пфайзер Интернешнл Инк Пр-во	19,8	2,35
13	Глаксосмиткляйн Хелскер ЗАО	19,4	2,31
14	Тева ООО	18,9	2,24
15	Эс Джи Биотех АО	17,8	2,12

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ТАБЛИЦА 2 Топ-15 АТС-групп 2-го уровня по объему импорта ГЛС в Россию в декабре 2018 г.			
Место в рейтинге	Наименование АТС-группы	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	<B02> Гемостатики	69,55	8,3
2	<L01> Противоопухолевые препараты	66,28	7,9
3	<M01> Противовоспалительные и противоревматические препараты	40,98	4,9
4	<A16> Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ	40,38	4,8
5	<L04> Иммунодепрессанты	36,91	4,4
6	<B01> Антикоагулянты	33,63	4,0
7	<J01> Антибактериальные препараты для системного использования	31,32	3,7
8	<A10> Средства для лечения сахарного диабета	30,02	3,6
9	<G03> Половые гормоны	29,57	3,5
10	<S01> Препараты для лечения заболеваний глаз	24,91	3,0
11	<R05> Препараты для устранения симптомов простуды и кашля	23,13	2,8
12	<R01> Назальные препараты	19,23	2,3
13	<N06> Психоаналептики	18,61	2,2
14	<J05> Противовирусные препараты для системного применения	15,66	1,9
15	<A05> Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	14,54	1,7

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ТАБЛИЦА 3 Топ-15 МНН ГЛС по объему импорта ГЛС в Россию в декабре 2018 г.			
Место в рейтинге	МНН/группировочное наименование	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	Октоког альфа	43,32	5,15
2	Идурсульфаз	20,89	2,49
3	Экулизумаб	16,66	1,98
4	Фактор свертывания крови VIII	13,90	1,65
5	Ниволумаб	13,46	1,60
6	Инсулин гларгин	11,96	1,42
7	Ксилометазолин	10,27	1,22
8	Апиксабан	9,65	1,15
9	Нимесулид	8,19	0,97
10	Панкреатин	8,08	0,96
11	Ибупрофен	7,21	0,86
12	Лизоцим + пиридоксин	7,09	0,84
13	Ибрутиниб	6,94	0,83
14	Нифуроксазид	6,49	0,77
15	Розувастатин	6,43	0,76

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

Экспорт ГЛС из России по итогам декабря 2018 года



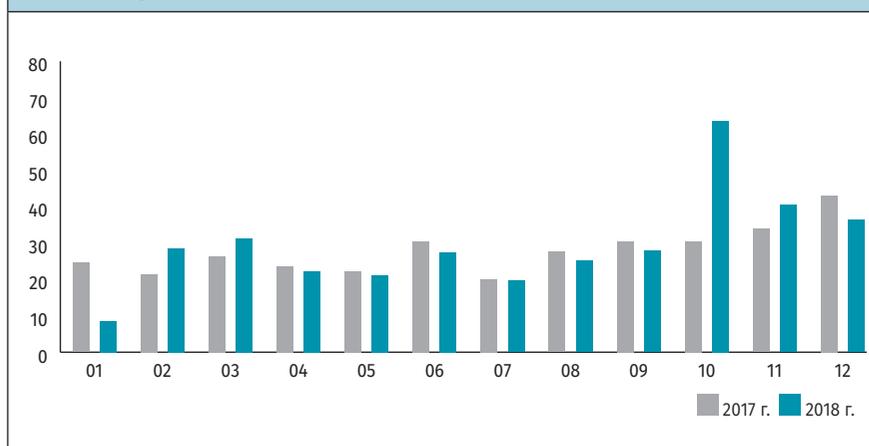
Согласно данным ИАС «Клифар: Импорт-Экспорт», в декабре 2018 г. из России было экспортировано ГЛС на сумму более 36 млн долл., что на 15,4% ниже показателя за декабрь 2017 г. и на 10% ниже значения за ноябрь 2018 г. (рис.).

Всего за период с января по декабрь 2018 г. из нашей страны было экспортировано ГЛС на сумму порядка 352 млн долл. Для сравнения: за аналогичный период прошлого года объем экспорта оказался несколько ниже и составил 335 млн долл.

В тройку получателей по объему экспорта ГЛС из России в декабре 2018 г. вошли компании «Юнисеф Нигерия» (Нигерия), «Медикодон Плюс ООО» (Украина) и «Лаборатория Сотема» (Марокко, табл. 1).

Наибольший объем экспорта за рассмотренный период пришелся на противоопухолевые средства (бевацизумаб, Авегра БИОКАД), вакцины (особенно Вакцина желтой лихорадки живая сухая) и на иммуностимулирующие средства (например, Имудон, Виферон, Анаферон и др.).

РИСУНОК 1 Динамика экспорта ГЛС из России за 2017–2018 гг., млн долл.



Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ТАБЛИЦА 1 Топ-15 импортеров по объему экспорта ГЛС из России в декабре 2018 г.

Место в рейтинге	Компания-импортер	Страна	Сумма деклараций, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	Юнисеф Нигерия	Нигерия	2,02	5,54
2	Медикодон Плюс ООО	Украина	1,84	5,05
3	Лаборатория Сотема	Марокко	1,75	4,81
4	Вингес Трансфер Логистика Уаб	Литва	1,62	4,44
5	Еврофарм Логистик СИА	Латвия	1,50	4,12
6	Метрополия ООО	Украина	1,34	3,67
7	Модерн ООО	Украина	1,32	3,62
8	Лугмедфарм ЛНР ГУП	Украина	1,20	3,30
9	Частные лица	Туркменистан	1,15	3,16
10	Нам Лин Фармасьютикал Энд Кемикал Ко. ЛТД	Вьетнам	0,99	2,72
11	Аллога (Нидерланды) Б.В.	Нидерланды	0,93	2,56
12	Фармац ПВТ ЛТД	Шри-Ланка	0,85	2,34
13	Юнисеф Конго	Демократическая Республика Конго	0,79	2,17
14	Авромед Компани	Азербайджан	0,78	2,15
15	Астра Логистик ЛТД	Латвия	0,78	2,14

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ЭКСПОРТ

ТАБЛИЦА 2 Топ-15 АТС-групп 2-го уровня по объему экспорта ГЛС из России в декабре 2018 г.

Место в рейтинге	Наименование АТС-группы	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	<L01> Противоопухолевые препараты	3,94	10,81
2	<J07> Вакцины	3,58	9,82
3	<L03> Иммуностимуляторы	3,14	8,62
4	<J01> Антибактериальные препараты для системного использования	2,23	6,11
5	<M01> Противовоспалительные и противоревматические препараты	1,62	4,46
6	<N06> Психотропные препараты	1,61	4,42
7	<N02> Анальгетики	1,20	3,29
8	<R05> Препараты для устранения симптомов простуды и кашля	0,88	2,43
9	<J05> Противовирусные препараты для системного применения	0,87	2,40
10	<N07> Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие	0,68	1,87
11	<A11> Витамины	0,61	1,67
12	<A05> Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	0,61	1,67
13	<D06> Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи	0,60	1,66
14	<R01> Назальные препараты	0,60	1,64
15	<C01> Препараты для лечения заболеваний сердца	0,55	1,50

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ТАБЛИЦА 3 Топ-15 торговых наименований по объему экспорта ГЛС из России в декабре 2018 г.

Место в рейтинге	ТН	Корпорации	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	Вакцина желтой лихорадки живая сухая	ГУП ПО ПРОИЗВОДСТВУ БАКТЕРИЙНЫХ И ВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНСТИТУТА ПОЛИОМИЕЛИТА ИМ. М. П. ЧУМАКОВА	3,53	9,63
2	Бевацизумаб	БИОКАД	1,59	4,33
3	Авегра БИОКАД	БИОКАД ЗАО	1,02	2,78
4	Имудон	ФАРМСТАНДАРТ ОАО	0,94	2,55
5	Гертикад	БИОКАД ЗАО	0,91	2,49
6	Виферон	ФЕРОН ООО	0,84	2,28
7	Анаферон детский	МАТЕРИА МЕДИКА	0,57	1,55
8	Цефтриаксон	Разные	0,53	1,43
9	Левомеколь	Разные	0,40	1,08
10	Кортексин	ГЕРОФАРМ	0,38	1,04
11	Диклофенак	Разные	0,36	0,99
12	Натрия хлорид	Разные	0,35	0,96
13	Эргоферон	МАТЕРИА МЕДИКА	0,35	0,96
14	Ритуксимаб	БИОКАД	0,33	0,90
15	Ампициллин	Разные	0,30	0,81

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

Фармацевтическая реклама ЛП и БАД в российских СМИ в марте 2019 года

По итогам марта 2019 г. в сегменте фармацевтической рекламы в категории «Лекарственные препараты и биологически активные добавки» (ЛП и БАД) на топ-20 рекламодателей суммарно по всем типам СМИ пришлось более 127 тыс. выходов рекламы, а на топ-20 марок ЛП и БАД – более 56 тыс. выходов.

Рейтинг рекламодателей возглавила компания GSK Consumer Healthcare. В тройке лидеров – «Отисифарм» и Sandoz.

В марте по сравнению с февралем рейтинг рекламодателей практически не изменился. В него вошли всего одна зарубежная

компания – Polpharma и две отечественные корпорации – «Оболенское» и «Ниармедик». Покинули рейтинг CSC Ltd, «Полисан» и «Валента» (холдинг).

Первое место в рейтинге марок пришлось на продукцию компании «Эвалар». В тройке лидеров – ТераФлю

и Линекс. По сравнению с февралем 2019 г. рейтинг рекламируемых торговых марок претерпел существенные изменения. Сменились 9 брендов.

Вошли в рейтинг марок: ТераФлю, Экзодерил, Вольтарен, Стрепсилс, Эспумизан, Отривин, Називин, Нурофен, Детралекс.

Покинули рейтинг марок: Тантум, Циклоферон, Эссенциале, Дексалгин, Ринза, Ринзасип, Champ!, Пен-талгин, Ренгалин.



ТОП-20 КРУПНЕЙШИХ РЕКЛАМОДАТЕЛЕЙ И РЕКЛАМИРУЕМЫХ МАРОК ЛП И БАД В РОССИЙСКИХ СМИ* В МАРТЕ 2019 ГОДА

№	Рекламодатель	Количество выходов
1	GSK Consumer Healthcare	14 883
2	Отисифарм	13 232
3	Sandoz Farma	12 630
4	Berlin-Chemie Menarini Group	11 068
5	Sanofi Aventis	9 156
6	Bayer AG	7 678
7	Johnson & Johnson	7 033
8	Teva	6 745
9	Эвалар	6 309
10	Stada CIS	5 248
11	Reckitt Benckiser	5 069
12	Петровакс	4 633
13	Dr. Reddy's Laboratories	4 331
14	Polpharma	3 266
15	Abbott Laboratories S.A.	2 995
16	Takeda	2 981
17	Материя Медика	2 869
18	Оболенское	2 561
19	Ниармедик	2 488
20	Инфамед	2 403
Топ-20		127 578

№	Марка	Количество выходов
1	Эвалар	6 309
2	ТераФлю	4 775
3	Линекс	3 970
4	АЦЦ	3 703
5	Экзодерил	3 000
6	Вольтарен	2 874
7	Компливит	2 783
8	Полиоксидоний	2 732
9	Стрепсилс	2 612
10	Кагоцел	2 488
11	Мирамистин	2 403
12	Лазолван	2 358
13	Эспумизан	2 346
14	Отривин	2 252
15	Супрадин	2 197
16	Називин	2 125
17	Нурофен	1 986
18	Бронхо-Мунал	1 920
19	Лонгидаза	1 901
20	Детралекс	1 779
Топ-20		56 513

* СМИ: ТВ, радио, пресса, наружная реклама. Тип рекламы: ТВ (ролик, спонсорский ролик и анонс: спонсорский ролик), радио (ролик), пресса (коммерческая реклама). Категория: «Лекарственные препараты и пищевые добавки». Статистика: Quantity (количество выходов). При мониторинге не регистрируются: ТВ: коммерческие сюжеты, репортажи, редакционные материалы, реклама в будущих строках (за исключением спонсорства); логотипы и титры на заставках рекламных блоков; реклама SMS-услуг в информационной «панели-плашке» (характерно для музыкального контента); реклама типа Product placement в кинопрограммах. Радио: PR-репортажи; расширенное спонсорство; рекламные сюжеты без упоминания «на правах рекламы». Пресса: вложения

в издания, не имеющие признаков принадлежности к данному изданию; заказные статьи без пометки «реклама»; рекламные съемки; материалы редакционной поддержки; спонсорство рубрик; самореклама изданий (информация о подписке и анонсы следующих номеров); адреса и телефоны магазинов, упоминаемых в данном выпуске издания (в конце журнала). Наружная реклама: реклама с циклом размещения меньше месяца в том случае, если период ее размещения не совпадает с периодом мониторинга; транспаранты – перетяжки; вывески; афиши городской рекламы; автобусные остановки, не имеющие внутренней подсветки; рекламные ролики, транслирующиеся на компьютерных экранах.



ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ БАЛ МЕДИКОВ

*Подарите себе незабываемые впечатления,
станьте частью уникального
мероприятия!*



Организаторы:

КИТ МЕД

invasive.ru

8 (495) 225-99-55

[inmodemd](#)

**BASIS
GENOTECH GROUP**

basisgenotech.ru

8-800-555-93-42

[basis_gg](#)

Генеральный спонсор:

ЭСТЕМАРКО

estemarco.ru

8-800-234-95-10

[estemarco.ru](#)

15 августа

**Москва |
отель Метрополь |**

medicalbal.ru |