

здравоохранение

Добровольческий рынок

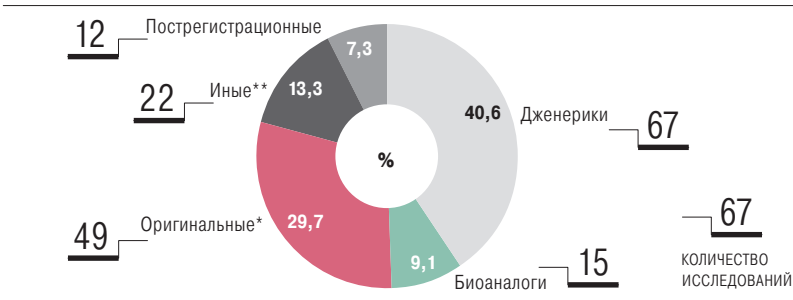
— внедрение —

С17 Новое руководство сразу заявило о необходимости внесения изменений в закон «Об обращении лекарственных средств», призванных придать новый импульс развитию рынка КИ.

Долгожданный законопроект появился лишь к концу прошлого года и вызвал всеобщее разочарование. Вопреки ожиданиям, предложенные Минздравом поправки не учитывали практически ничего из того, что предлагалось отраслевыми ассоциациями и экспертами фармрынка. Так, сохранились локальные регистрационные исследования. Исключение предлагалось сделать только для орфанных препаратов. Не были устранены и другие недостатки регулирования, заложенные действующей редакцией закона «Об обращении лекарственных средств».

Более того, Минздрав начал строить новые административные барьеры. Так, на рынке КИ неожиданно появились три новые серьезные проблемы. Первая — введение фармацевтической экспертизы образцов лекарственных средств на этапе получения разрешений на КИ — потеряла актуальность в конце апреля: Минздрав отказался от этой инициативы. Но в законопроекте осталась другая минна замедленного действия — предложение увеличить сроки административных процедур для выдачи разрешения на КИ. Например, срок для проверки комплектности документов и для назначения экспертиз был увеличен с пяти до десяти рабочих дней. Также с пяти до десяти рабочих дней увеличился срок информирования заявителей о результатах проведенных экспертиз, еще десять дней законопроект отводит на

СТРУКТУРА СЕКТОРА ЛОКАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РОССИЙСКИХ СПОНСОРОВ В 2012 ГОДУ ИСТОЧНИК: МИНЗДРАВ.



*В т. ч. биологические и новые формы, показания и комбинации уже зарегистрированных препаратов. **ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ГОМЕОПАТИЯ, КОМБИНАЦИИ ХОРОШО ИЗУЧЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ПР.

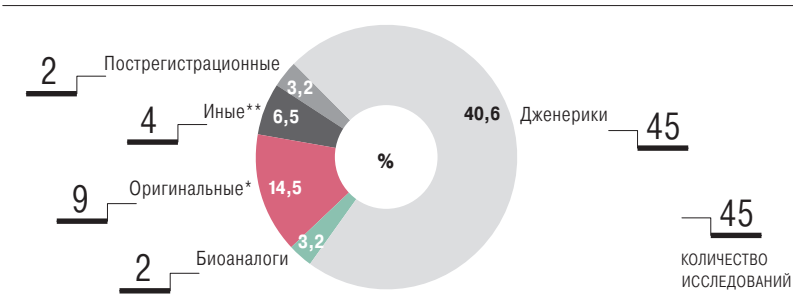
рассмотрение повторного заявления на получение разрешения. Срок самих экспертиз было предложено увеличить с 30 до 40 рабочих дней. В результате суммарный срок на осуществление административных действий увеличился, согласно проекту, до 70 рабочих дней против 45 по действующему закону. Третья проблема — новая редакция статьи 333.32.1 Налогового кодекса РФ. Если в действующей редакции госпошлина в части ММКИ и пострегистрационных исследований уплачивается за выдачу разрешения на проведение исследования, то, согласно предложению авторов поправок, ее предполагается уплачивать за проведение соответствующих экспертиз. Это противоречит общему подходу, согласно которому госпошлина — это сбор, взимаемый с лиц при их обращении в государственные органы за совершением в отношении этих лиц юридически значимых действий. Действующие нормы Налогового кодекса также говорят о том, что госпошлина взимается за совершение действий уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Экспертиза же проводится не государственным ор-

ганом, а подведомственным учреждением. Кроме того, сама по себе экспертиза не является юридически значимым действием: она не ведет к возникновению (изменению, прекращению) правоотношений. Заявитель вообще не обращается за указанной экспертизой — он обращается за разрешением на проведение клинического исследования. А заказчиком экспертизы является Минздрав.

Изменение положений Налогового кодекса не сулит ничего хорошего для заявителей. «Изменение формулировки может стать основанием для злоупотреблений и спровоцирует рост числа необоснованных замечаний и отказов с целью направления заявителей на повторную экспертизу для оплаты ими дополнительных сумм госпошлины», — говорит исполнительный директор Ассоциации организаций по клиническим исследованиям Светлана Завидова.

Возникает следующий практический вопрос. При рассмотрении заявления на проведение исследования осуществляется два вида экспертиз: экспертиза ФГБУ и экспертная экспертиза Совета по этике. Законопроектом предлагается единый размер гос-

СТРУКТУРА СЕКТОРА ЛОКАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНОСТРАННЫХ СПОНСОРОВ ИСТОЧНИК: МИНЗДРАВ.



*В т. ч. биологические и новые формы, показания и комбинации уже зарегистрированных препаратов. **ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ГОМЕОПАТИЯ, КОМБИНАЦИИ ХОРОШО ИЗУЧЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ПР.

пошлины за обе экспертизы, стоимость каждой из них не конкретизируется. В случае если по одной из экспертиз получено положительное заключение, а по второй — отрицательное, повторная оплата и проведение уже пройденной экспертизы представляются ничем не обоснованными. «В итоге страдает не только международное сотрудничество России. Создается тормоз для собственных инновационных разработок. Мы также рискуем потерять инвестиции в собственное здравоохранение», — заключила госпожа Завидова.

Стандарт независимости

«Российский рынок клинических исследований, который был инновационным, всего за один год сделал существенный крен в сторону дженериков», — подчеркивает Светлана Завидова. По ее мнению, на структурные изменения рынка повлияли два основных фактора. Во-первых, патентный обвал на мировом фармрынке, происшедший в прошлом году. Во-вторых, принятый в 2010 году закон «Об обращении лекарственных средств», согласно которому для регистрации лекарственного препара-

та в России необходимо представить результаты исследований с участием российских центров. Данная норма в первую очередь применялась в секторе дженерических препаратов. В результате нашу страну буквально захлестнула волна исследований биоэквивалентности.

Число таких исследований иностранных препаратов выросло почти в шесть раз: выдано 107 разрешений против 19 в 2011 году. Более чем в три раза увеличилось и число разрешений на исследования биоэквивалентности российских спонсоров (212 против 63). В 2 с лишним раза увеличилось число локальных исследований эффективности и безопасности ответственных производителей (165 против 80), в 1,8 раза — число локальных исследований, которые проводят иностранные производители (62 против 35). В то же время число разрешений на ММКИ осталось на том же уровне: 369 разрешений в 2012 году против 370 в 2011-м.

В итоге доля ММКИ в общей структуре рынка в 2012 году уменьшилась с 60% (средний показатель за восемь предыдущих лет) до 40%. А доля исследований биоэквивалентности до-

стигла 35%. Доля локальных исследований эффективности и безопасности практически не изменилась. Ранее, в период с 2005 по 2008 год, общее количество разрешений последовательно росло, причем доли разных видов исследований оставались примерно одинаковыми.

Итоги первого полугодия 2013 года показали, что описанные тенденции на рынке сохранились.

Средний срок выдачи разрешений на проведение исследований в 2012 году составил 116 дней, что на 14 дней меньше, чем в 2011 году. Улучшились сроки и по иным видам подачи. Так, срок выдачи разрешений на ввоз препаратов составил 18 дней против 30 дней в 2011 году, а срок получения разрешения на ввоз/вывоз биологических материалов — 20 дней против 34 дней в 2011 году.

По мнению гендиректора «Рош-Москва» Милоша Петровича, говоря о развитии стандартов КИ, нужно говорить о стандартах регулирования КИ, которые применяются Минздравом при одобрении исследования: какие исследования имеют право на существование, а какие — нет, когда нужно прекратить проведение КИ и т. д. Для этого нужна независимая, негосударственная экспертная комиссия, которая будет оценивать дизайн КИ. Именно независимые врачи, не принимающие участия в исследовании, должны подтвердить, что исследование спланировано правильно или же что схему нужно корректировать. Так работают в FDA и EMA. В экспертные комиссии этих организаций входят самые авторитетные специалисты страны. Члены данных комиссий не аффилированы с фармацевтическими компаниями или исследовательскими группами.

Сергей Артемов

ДИАГНОЗ ОТ СТРАХА

Персонифицированные методы лечения, к которым стремится здравоохранение во всем мире, на самом деле давно освоены в лечении больных с орфанными заболеваниями. Потому что, во-первых, больных с такими заболеваниями можно лечить лишь в том случае, если есть подтвержденный диагноз, а во-вторых — только по индивидуальной схеме. Под руководством ДЭВИДА МИКЕРА, президента и главного исполнительного директора компании Genzyme, разрабатываются лекарства для лечения заболеваний, с которыми большинство практикующих врачей мира никогда не сталкивались.

— Конкурируют ли фармацевтические компании в области разработки лекарств от орфанных заболеваний?

— Мы можем говорить об определенной конкуренции, но она, конечно, не такая, как в излечении обычных болезней. Это связано еще и с тем, что количество пациентов настолько мало, что не имеет смысла конкурировать.

— Какие редкие заболевания находятся в области интересов компании Genzyme?

— Всего существует 7 тыс. редких заболеваний, а препараты созданы только от 200–300. В США редким считается заболевание, которым болеет меньше 200 тыс., пациентов или один заболевший на 1,5 тыс. человек. Заболеваниями, которые лечим мы, страдает меньше 10 тыс. пациентов по всему миру. Так что 100–200 тыс. пациентов — это достаточно большой рынок. Чем реже встречается заболевание, тем сложнее с ним работать и с точки зрения работы над повышением осведомленности, и с точки зрения клинических исследований.

— Количество людей, у которых диагностировано то или иное орфанное заболевание, остается постоянным?

— В течение последних 20 лет число пациентов растет. Частично это связано с тем, что мы начинаем работать в новых странах и диагнозы ставятся новым пациентам. До принятия программы «Семь нозологий» в России мы знали лишь 10–20 пациентов с болезнью Гоше. После принятия программы мы существенно увеличили осведомленность, и сегодня таких больных больше.

— Как вы относитесь к тому, что благодаря интернету пациенты все активнее вмешиваются в постановку диагноза и процесс лечения?

— Для редких заболеваний осведомленность самих больных — это всегда положительный момент. Ведь лучше врач опровергнет страшный диагноз, нежели заболевание дойдет до непоправимой стадии. Главное, если есть подозрение, нужно обращаться к компетентным специалистам.

— Сколько времени занимает разработка нового препарата от идеи до выхода на рынок?

— Например, сейчас мы занимаемся разработкой нового препарата для пациентов с болезнью Гоше (врожденное генетическое заболевание. — «Ъ»), который будет производиться в форме таблеток. Работа началась в 2000 году, и мы надеемся получить одобрение регуляторных органов США в следующем году. То есть в данном случае 14 лет. **— Чем этот препарат отличается от уже существующего и что новый способ лечения даст пациенту?**

— Сейчас больные получают препарат с абсолютной другой формулой — это фермент, а способ лечения — ферментозаместительная терапия. Результаты действия таблетированной формы лекарства очень похожи на те, которые дает фермент. Основное отличие нового лекарства — в удобстве приема. Для пациентов, которым сейчас нужно делать инфузии каждые две недели, появление таблеток — это очень большой шаг вперед.



ДЭВИД МИКЕР

— Как вы начинаете работать в новой для вас стране, как ищите своих больных?

— В любой стране мы начинаем с того, что находим организацию пациентов или пациент находит нас. Затем мы привлекаем врача-специалиста, обладающего необходимой экспертизой. Если сообщества людей с таким диагнозом не существует, мы помогаем пациентам в его создании.

— В какой стране диагностика, в том числе редких заболеваний, поставлена наилучшим образом?

— Я думаю, в Великобритании, где созданы центры лучших практик, которые специализируются на диагностике. В целом в стране очень высокая степень осведомленности об орфанных заболеваниях, пациентам доступны любые анализы, и если у человека выявляется заболевание, то существует большое число врачей-экспертов, которые могут этих людей лечить.

В США пациент проходит в среднем через девять врачей до того, как ему поставят верный диагноз. Средний возраст пациента на момент постановки диагноза составляет 29 лет. И это несмотря на то, что симптомы порой начинали проявляться в детском возрасте. Как, например, у людей с болезнью Фабри. Как видите, проблемы, связанные с редкими заболеваниями, похожи во всем мире. Быстрее работают только в Великобритании. В целом же расшифровка генома человека ускорила диагностирование редких заболеваний.

— По вашему опыту сколько времени требуется, чтобы новое лекарство появилось в России?

— Десять лет.

— Получается, для того, чтобы внедрить готовый препарат в России, потребовалось почти столько же времени, сколько и на его разработку?

— Дело в осведомленности. Многие врачи даже не знали о существовании такого заболевания, оно действительно очень редкое. Основная часть нашей работы состояла как раз в обучении медиков и повышении осведомленности. Главной нашей целью была постановка правильного диагноза. Для этого необходимо измерить уровень фермента, что дает достаточно высокую степень точности диагностики. Для подтверждения диагноза можно также провести генетический анализ, который определяет болезнь Гоше со стопроцентной точностью. По сравнению со многими другими редкими заболеваниями лечение пациентов с болезнью Гоше может начаться, только если есть подтвержденный диагноз. Это отличный пример персонифицированной медицины.

— Какие изменения в лечении пациентов с редкими заболеваниями в России вы можете отметить?

— Я вижу желание государства увеличивать объем инвестиций в российское здравоохранение, и это определенно очень хорошо для россиян. Программа «Семь нозологий» — это успешная модель лекарственного обеспечения. В настоящее время большим шагом вперед стало законодательное определение понятия «орфанные заболевания» для РФ, указание источников финансирования лечения таких заболеваний, а также составление списка из 24 жизнеугрожающих и хронически прогрессирующих редких заболеваний.

Например, российские пациенты с болезнью Гоше получили доступ к современной ферментозаместительной терапии — это, безусловно, успех. Лечение данного заболевания в настоящее время финансируется из федерального бюджета РФ в рамках программы «Семь нозологий». На это потребовалось достаточно много времени, и сейчас благодаря этой программе лекарственное обеспечение российских пациентов с болезнью Гоше одно из самых лучших в мире. Сейчас наши усилия сфокусированы на том, чтобы российские пациенты с болезнями Фабри и Помпе получили более легкий доступ к необходимому лечению. Важно также отметить, что наиболее эффективны программы лечения «редких» пациентов с централизованным управлением на территории всей страны.

— В России существует тенденция замены дорогих препаратов, которые пациент получает бесплатно, на более дешевые аналоги. Как вы к этому относитесь?

— Если речь идет о заболеваниях, угрожающем жизни пациента, то врачи во всем мире всегда хотят применять наилучшее из доступных лекарств. Если два вида лечения абсолютно равноправны, разумеется, имеет смысл применять менее дорогое лечение, но важно доказать, что препараты действительно равноценны. Даже небольшая разница между препаратами может вылиться в очень большую разницу для пациента.

— Над чем Genzyme работает сейчас?

— Мы разрабатываем препарат для лечения еще более редкого заболевания, чем Гоше или Фабри, — болезни Ниманна—Пика. Как и в случае с Гоше, пациентам с таким диагнозом не хватает фермента, из-за его недостатка идет накопление жировой ткани в селезенке, печени, плохо работают легкие.

— Сейчас такие больные получают какое-то лечение?

— Никакого.

— Сколько они живут?

— С легкой формой заболевания продолжительность жизни средняя, с тяжелой формой — 20–30 лет.

— Мы можем прогнозировать, насколько увеличится продолжительность жизни этих больных благодаря лечению?

— Если препарат будет работать так же, как лекарство от болезни Гоше, то при назначении правильных доз и лечении с детства пациент сможет вести абсолютно нормальную, полноценную жизнь. Так сегодня происходит при лечении больных Гоше. Если мы начинаем слишком поздно, то жизнь человека будет лучше, чем без препарата, но все равно не станет полноценной. Эти заболевания вызывают в организме необратимые изменения, поэтому важную роль играет ранняя диагностика.

— Когда можно ожидать появления этого препарата?

— Через четыре-пять лет. Еще одно заболевание, с которым мы сейчас работаем, — спинально-мышечная атрофия. Это редкое неврологическое заболевание, с таким диагнозом пациенты умирают молодыми: отказывают легкие. Лечение — это генная терапия. Мы пытаемся заменить неработающий ген, и в доклинических исследованиях, которые проведены на мышах, уже получены очень интересные положительные результаты, но впереди еще большая работа.

МОДЕЛИРОВАНИЕ НАДЕЖДЫ

Математическое моделирование — один из самых перспективных методов при создании новых лекарств. Фармакометрика — наука использования математических моделей при анализе данных клинических исследований (КИ) — позволяет разработчикам лекарств сэкономить время и деньги на R&D. О работе в первом исследовательском центре математического моделирования, открытом компанией «Новартис», рассказывает ее руководитель КИРИЛЛ ПЕСКОВ.

— Зачем иностранным фармпроизводителям обратились к отечественным математикам?

— В мире же любая крупная фармкомпания имеет одну, а то и несколько групп, которые занимаются моделированием на разных фазах КИ. А в нашей стране традиционно хорошо развиты точные научные дисциплины: физика, математика, фундаментальные биология и медицина. Это создает качественную почву для развития математического моделирования в самых разных приложениях. Так, уже сейчас есть ряд сильных научных школ в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске.

— А зачем производителям лекарств в принципе нужна математика?

— Сейчас около двух третей всех затрат (при разработке лекарственных препаратов. — «Ъ») идет на клинические испытания. Не секрет, что из 17 молекул, успешно прошедших первую фазу КИ на добровольцах, одобрение регулятора получит по итогам всей клинической программы только одна. При этом большая часть провалов происходит в третьей, самой дорогой фазе КИ. За последние 15 лет количество фаз третьей фазы с негативным исходом увеличилось с 40% до 70%. Дело в том, что бюджет испытаний колоссальный. Для проведения исследований препаратов, предназначенных для лечения широко распространенных болезней, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, астма и др., необходимо рекрутировать очень много пациентов. Так, у нас в компании проводится несколько испытаний на популяциях более чем в 10 тыс. пациентов, бюджет подобных испытаний может доходить до нескольких сотен миллионов долларов. Понятно, что, если на выходе получается негативный статистический эффект, убытки, которые несет компания от подобного провала, огромные.

Фармкомпания, занимающаяся разработкой лекарств, начала активно использовать математические модели с середины 1990-х годов. Во-первых, существенно вырос объем информации, требуемой регуляторными органами для регистрации лекарств. Во-вторых, сами области, в которых ведется разработка, стали серьезнее. Особенно это актуально для орфанных заболеваний. Чем менее изучена с биологической точки зрения область, тем больше исследований надо провести, чтобы создать перспективную молекулу и довести лекарство до рынка. Получилось, что без использования математических про-



КИРИЛЛ ПЕСКОВ

Кирилл Песков считает, что без математики современные клинические исследования не достаточно эффективны

двинутых подходов к анализу данных, к дизайну КИ, к планированию всей программы разработки лекарства очень сложно добиться успеха. Фармакометрика позволяет существенно сократить денежные и временные затраты, снизить риск провала препарата на более поздних стадиях исследований.

Математические методы помогают более четко оценить свойства лекарств, обоснованно интерпретировать результаты испытаний и, что очень важно, заранее определить группы пациентов, для которых тот или иной препарат подходит или не подходит.

— Какие этапы моделирования можно выделить?

— Первый шаг при создании модели — понять, как устроен исследуемый объект и какие существуют данные, характеризующие его поведение. В соответствии с этим подбираются математические выражения, которые наиболее четко описывают поведение исследуемого объекта или системы. Дальше модель может быть использована для ответа на разные вопросы, например для выбора оптимальной дозы. Кстати, именно вопрос о дозе является ключевым при разработке лекарства. Еще 500 лет назад врач Парацельс утверждал, что «все — яд, все — лекарство; то и другое определяет доза». Как правило, на первом этапе КИ при тестировании на здоровых добровольцах используется широкий набор, что позволяет оценить фармакокинетику препарата и возможные побочные эффекты. На следующих этапах КИ будущее лекарство начинает исследоваться на пациентах, вследствие чего удается оценить показатели эффективности. Интегрировав все эти данные в единую модель, можно понять дозовую зависимость действия препарата, наиболее точно предсказать его терапевтическое окно, а следовательно, найти оптимальную дозу, при которой будет наблюдаться минимум побочных эффектов и максимум — терапевтических.

— Понятно. А что еще помогают «уточнить» модели?

— Они помогают определить наиболее эффективный и безопасный способ введения лекарства. Можно математически доказать, какой тип «транспортировки» в организм — ингаляция, инъекция,

таблетка или капсула — наиболее четко подходит для этого лекарства. Особенно это важно для лечения глазных и респираторных заболеваний.

— Кто готовит модели?

— Чаще всего специалисты-фармакометрики. Для построения существуют компьютерные программы, специально разработанные для моделирования данных КИ. Кроме того, также активно используются приложения Matlab.

— Сколько времени уходит на создание модели?

— Сроки зависят от задач. На обсчет данных одного КИ может уйти несколько часов, на конструирование модели действия лекарства в сложной физиологической системе могут потребоваться годы. Ведь тогда необходимо создать модель из десятка сложных уравнений и использовать модель потребоваться годы. Ведь тогда необходимо создать модель из десятка сложных уравнений и использовать модель потребоваться годы. Ведь тогда необходимо создать модель из десятка сложных уравнений и использовать модель потребоваться годы.

— В США и Евросоюзе выводы, полученные методами математического моделирования, уже принимаются в качестве доказательств регуляторами фармрынка.

— Да, безусловно, принимаются.

Более того, эти выводы — часть обязательных требований FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) и EMA (Европейское медицинское агентство) для регистрации новых лекарств. Таким официальным требованием, например, является популяционное фармакокинетическое моделирование. Любая заявка на регистрацию нового лекарства должна быть сопровождается отчетом с результатами математического моделирования. В этих регуляторных органах созданы специальные отделы, которые ведут научный диалог с разработчиками лекарств. И в США, и в Евросоюзе есть много примеров, когда при помощи моделирования удавалось доказать спорные моменты в диалоге с регулятором и лекарство регистрировалось без дополнительных клинических испытаний. В результате таких компромиссов инновационные препараты доходили до пациентов на один-два года быстрее. Кроме того, есть ряд случаев, когда положительное решение о регистрации лекарства принималось преимущественно на основе выводов, полученных при помощи моделирования.

— А как к выводам фармакометриков относятся в России?

— Пока яности в этом вопросе нет. «Новартис» отличается тем, что в 2004 году одним из первых среди фармацевтических компаний собрал всех экспертов в одном департаменте. Сегодня в нем на всех этапах разработки лекарства работают 90 научных сотрудников, которые трудятся в четырех филиалах, из них 6 работают в России.

Беседовал Сергей Артемов