

А О К И

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 20**

Итоги 2019 года

МОСКВА 2020

Этот выпуск бюллетеня мы публикуем весной 2020 г., во время пандемии новой коронавирусной инфекции. По сравнению с 2019 г. ситуация изменилась радикально, и на прошлогодние цифры сегодня остается разве что смотреть с ностальгией. Уже очевидно, что наметившиеся в 2019 г. и описанные в бюллетене тренды не продолжатся, что рынок клинических исследований, как и мировую экономику в целом, ждут глобальные изменения, масштабы которых пока трудно предсказывать.

Мы продолжаем отслеживать процессы на рынке клинических исследований в России. Первые обобщения о влиянии пандемии будут сделаны по данным за январь-июнь 2020 г., т.е. уже в следующем выпуске. Пока же предлагаем вашему вниманию итоги довольно удачного для индустрии и, как мы теперь знаем, предкризисного года.

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	4
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	5
СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ	6
СТРУКТУРА РЫНКА ММКИ ПО ФАЗАМ	10
СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ	11
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗРЕШЕННЫХ ММКИ ПО ТЕРРИТОРИИ РОССИИ	18
АКТИВНОСТЬ УЧАСТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ	28
ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2019	29
Спонсоры и CRO, общая структура распределения	29
Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры	30
Международные многоцентровые клинические исследования, CRO	31
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры	32
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, отечественные спонсоры	33
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, CRO	34
СРОКИ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЙ	36
ИМПОРТ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	38
ММКИ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ	39

SUMMARY

Информационно-аналитический бюллетень № 20 представляет основные показатели рынка клинических исследований России по итогам 2019 г.

В 2019 г. Минздрав России выдал 746 разрешений на клинические исследования, что на 14,2% превышает показатель 2018 г. Прирост продемонстрировали все виды исследований. Сектор локальных исследований иностранных спонсоров вырос сразу на 34,6%, хотя и при невысоких абсолютных значениях (35 разрешений против 26 годом ранее). На 19,2% выросло число локальных исследований российских спонсоров (155 разрешений против 130 в 2018 г.). Примерно на одинаковые доли (15,9% и 15,6%) увеличилось количество разрешений на исследования биоэквивалентности дженериков иностранного (80 против 69) и российского (163 против 141) производства. Число разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) увеличилось на 9,1% и составило 313 против 287 в 2018 г.

Традиционно лидером среди терапевтических областей по числу ММКИ остается онкология с 76 исследованиями и долей в 24,3% от всех разрешений на международные проекты, выданных в 2019 г. Вместе с онкогематологией это 91 исследование и 29,1% разрешений, т.е. почти треть всех новых ММКИ. На втором месте неврология с 33 исследованиями и долей в 10,5%. На третьем – ревматология с похожими результатами – 29 исследований, 9,3% от всех разрешений 2019 г. Четвертое место заняла психиатрия (21 ММКИ, 6,7%). За ней следуют гематология и инфекционные заболевания (кроме выделяемых нами в отдельную группу ВИЧ, гепатита С и туберкулеза), разделившие пятое место с показателями в 18 исследований и долей разрешений в 5,8%. В распределении по терапевтическим областям локальных исследований и исследований биоэквивалентности дженериков и биоаналогов иностранных спонсоров лидирует эндокринология (20 исследований, 19,2% в этой группе разрешений). В аналогичном распределении для отечественных спонсоров первую строчку рейтинга занимает неврология (30 исследований, 12,8%).

Анализ распределения ММКИ по территории России показывает, что Северо-Западный федеральный округ занял первое место, увеличив на 37 (287 против 250 годом ранее) число ММКИ, в разрешениях на проведение которых задействованы медицинские организации региона. В Центральном округе прирост составил только 11 ММКИ (283 против 272), он по итогам 2019 г. занимает второе место. Третье место у Приволжского федерального округа с 208 новыми исследованиями (при 181 годом ранее). На 12 новых проектов больше, чем в 2018 г., у Сибирского федерального округа (178 против 166), он на четвертом месте. Пятое занял Уральский со 105 ММКИ (89 годом ранее). Субъектами Российской Федерации, в которых планируют открыться более 200 новых центров ММКИ, т.е. наиболее активными регионами, остаются Москва и Санкт-Петербург. Последнему, благодаря 284 новым международным проектам в 2019 г., удалось вернуть себе лидерскую позицию, которую он занимал в 2017 г. и потерял в 2018 г. В Москве в 2019 г. планировалось открыть центры только 268 ММКИ, этого для победы не хватило.

Помимо названных тем в бюллетене представлена информация об основных участниках российского рынка клинических исследований: рейтинги спонсоров и контрактных исследовательских организаций по числу полученных разрешений, рейтинги медицинских организаций и т.д.

Традиционно приводится анализ изменений сроков выдачи различных видов разрешений. Публикуется статистика по импорту в Российскую Федерацию лекарственных препаратов для клинических исследований.

Кроме того, в этом выпуске мы сделали попытку обобщить доступную информацию о международных многоцентровых клинических исследованиях с участием детей, ограничившись, как и в других разделах, анализом данных о разрешениях, выданных на протяжении 2019 г.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

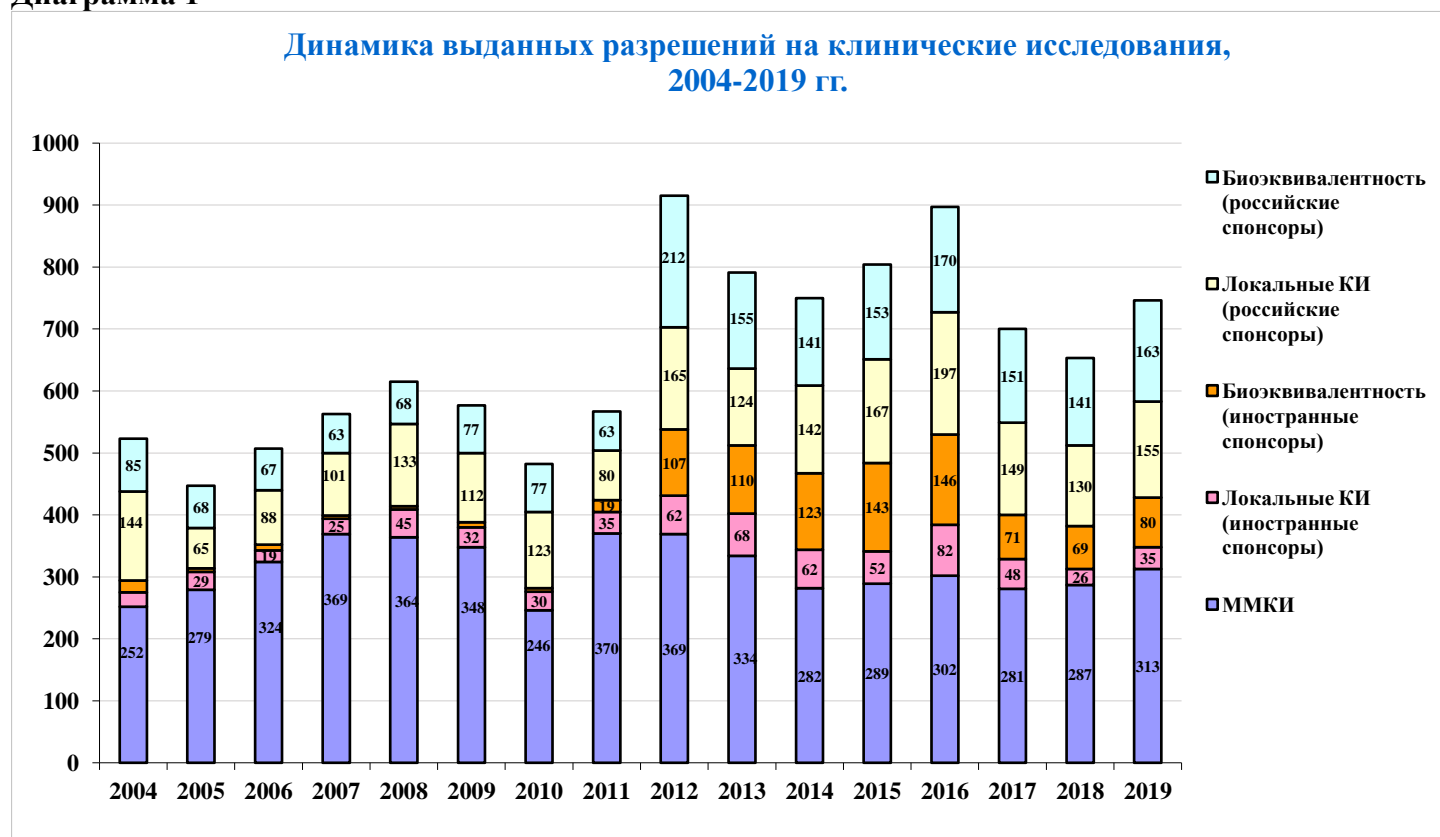
За 2019 г. Минздрав России выдал 746 разрешений на клинические исследования. Это на 14,2% больше, чем в 2018 г. (таблица 1). Прирост наблюдался во всех видах исследований. Наибольшее увеличение относительного показателя отмечено в секторе локальных исследований иностранных спонсоров – он вырос сразу на 34,6%. Впрочем, как обычно для этого сектора, столь значительные скачки обусловлены малым числом подобных исследований. Так, в 2019 г. их было одобрено 35 против 26 годом ранее. На 19,2% выросло число локальных исследований российских спонсоров (155 разрешений против 130 в 2018 г.). Примерно на одинаковые доли (15,9% и 15,6%) увеличилось и число разрешений на исследования биоэквивалентности дженериков иностранного (80 против 69) и российского (163 против 141) производства. Наконец, число разрешений на ММКИ увеличилось на 9,1% и составило 313 против 287 в 2018 г.

Таблица 1

Выданные разрешения на клинические исследования: 2019 vs 2018 гг.						
Год	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностранные спонсоры)	Биоэквивалентность (иностранные спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалентность (российские спонсоры)
2019	746	313	35	80	155	163
2018	653	287	26	69	130	141
2019 г. vs 2018 г., %	14,2%	9,1%	34,6%	15,9%	19,2%	15,6%

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 1



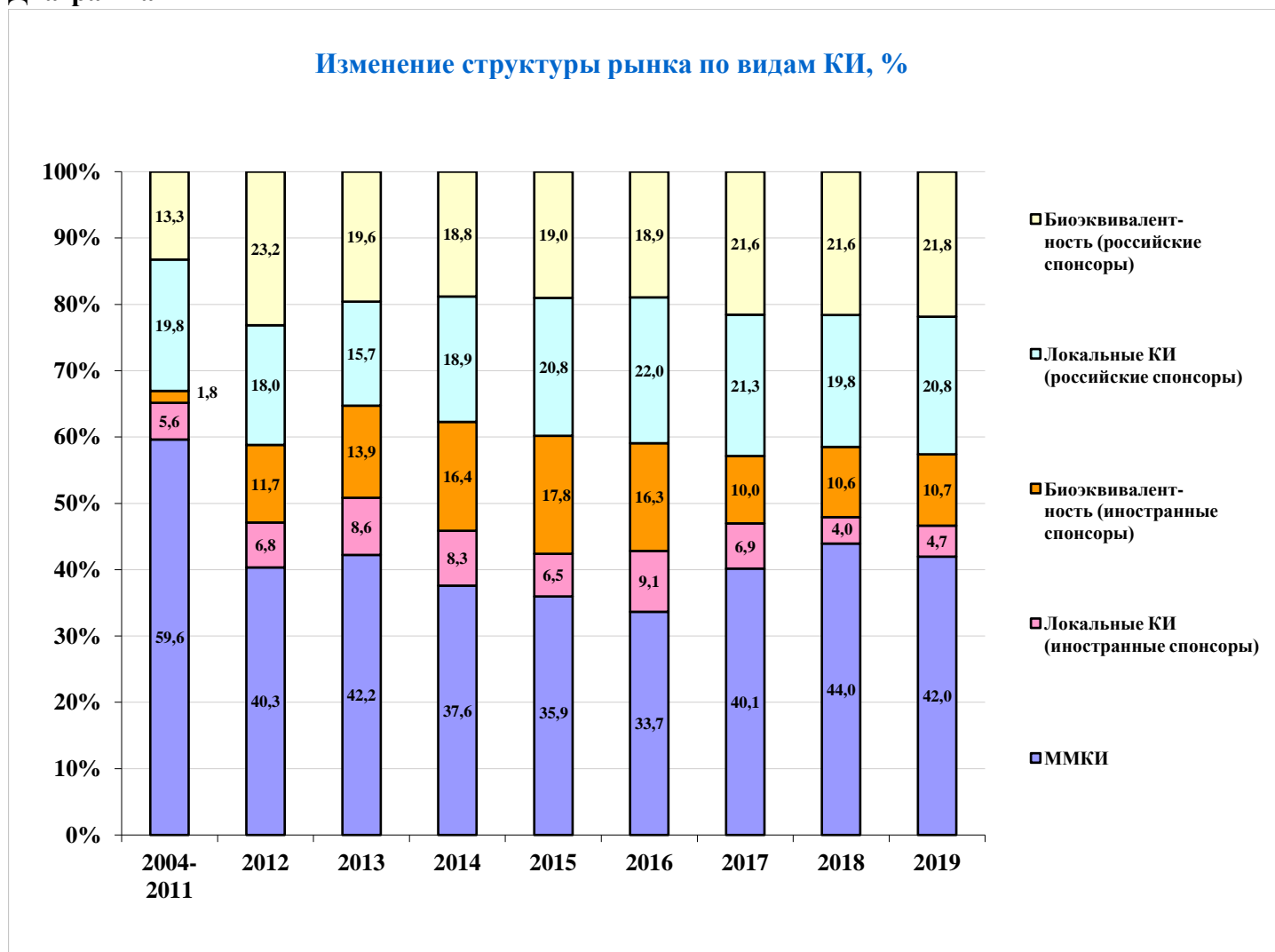
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru; www.roszdravnadzor.ru

На диаграмме 1 можно отследить, как менялась динамика общего числа исследований и их отдельных видов по годам. Если брать для сравнения последние семь лет относительной стабильности рынка после проведенной в 2010 г. реформы регулирования фармацевтического сектора, прошедший год продемонстрировал неплохие показатели. Число ММКИ (313 разрешений) явно выше среднего показателя (298 разрешений) за последние семь лет. Число одобренных исследований биоэквивалентности и локальных исследований зарубежных спонсоров ниже среднего (80 против 106 и 35 против 53), а отечественных – чуть выше среднего за семилетку (163 против 153 и 155 против 152 в исследованиях биоэквивалентности и локальных исследованиях эффективности и безопасности соответственно). То есть в целом 2019 г. можно считать вполне удачным для индустрии клинических исследований в России.

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ

Диаграмма 2 отражает, как менялась доля разных видов исследований по годам. Видно, что ММКИ в 2019 г. потеряли по сравнению с предыдущим годом два процентных пункта (42% против 44%). Хотя, напомним, 2018 г. был лучшим по этому показателю начиная с 2012 г. Колебания долей других видов исследований еще меньше и, пожалуй, не заслуживают отдельного описания.

Диаграмма 2



Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 3 представлена структура сектора локальных исследований иностранных спонсоров (напомним, что сюда мы не включаем исследования биоэквивалентности). Доля исследований дженериков в этой структуре, как обычно, весомая (31,4% против 34,6% в 2018 г.), хотя в этот раз она немного проиграла доле исследований новых комбинаций дженериков, выросшей по сравнению с 2018 г. сразу на 22,8 процентных пункта (с 11,5% до 34,3%).

Доля исследований оригинальных биологических препаратов составила 11,4% (четыре исследования). В 2018 г. она занимала лишь 3,8% (одно исследование). Зато сократилась доля исследований биоаналогов – с 15,4% (четыре исследования) в 2018 г. до 2,9% (одно исследование) в прошедшем.

Диаграмма 3



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 4 демонстрирует, разрешения на какие локальные исследования получены в 2019 г. отечественными разработчиками. Наибольшая доля, 27,1% (42 исследования), за дженериками (годом ранее их доля составляла 16,2%). На новые комбинации дженериков пришлось еще 7,1% (11 исследований). Сектор биоаналогов и BioBettors представлен 19 исследованиями (12,3% от общего числа локальных исследований). Среди биоаналогов наибольшей популярностью пользовались: экулизумаб (три исследования), инсулин аспарт (также три исследования), трастузумаб и бевацизумаб (по два исследования).

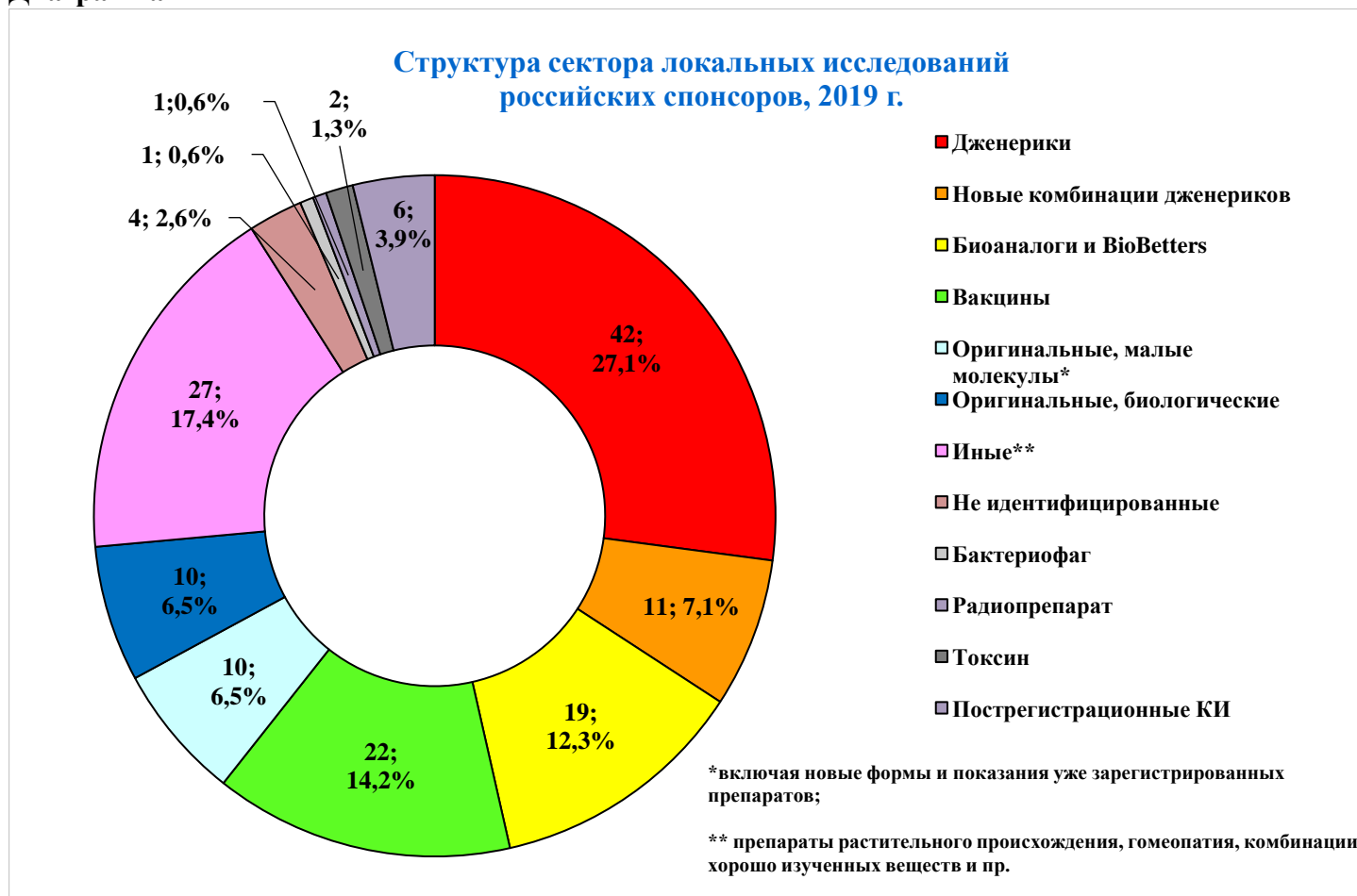
14,2% (22 исследования) пришлось на вакцины. Из них в подавляющем большинстве, в 12 исследованиях, тестируются противогриппозные вакцины. Еще в двух исследованиях планировалось испытать вакцины для профилактики ближневосточного респираторного синдрома. Остальные протоколы посвящены вакцинам против ротавируса, пневмококка, полиомиелита, натуральной оспы,

дизентерии, гемофильной инфекции, гепатита В, а также комбинированной вакцине против дифтерии, столбняка и коклюша.

На оригинальные препараты, представленные как малыми молекулами, так и биологическими препаратами, пришлось по 10 исследований или по 6,5% от общей доли локальных исследований (19,2% или 25 исследований и 5,4% или 7 исследований годом ранее).

Заметно уменьшился сектор пострегистрационных исследований. По итогам 2019 г. он составил 3,9% (шесть исследований), тогда как в 2018 г. занимал долю 16,9% (22 исследования). Тогда мы, удивленные такой массовостью пострегистрационных исследований, даже были вынуждены отдельно разобрать их структуру по видам препаратов. В этом году показатели вернулись к привычному объему и, наверное, самостоятельного разбора не требуют.

Диаграмма 4



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Зато на сектор «иные», куда мы традиционно включаем гомеопатические средства, препараты растительного, животного происхождения и прочие подобные, пришлось в 2019 г. 17,4% (27 исследований). В этой группе наиболее активно представлены различные пептиды, главным образом полученные на основе экстрактов различных органов домашнего скота (например, головного мозга эмбрионов свиней). И вот здесь фантазия разработчиков безгранична, как в отношении состава исследуемых препаратов, так и в части дизайна исследований.

Но, пожалуй, всех переплюнуло ООО "МедИнвест", проводившее с привлечением контрактной исследовательской организации МДА четыре исследования. Название одного, в котором в третьей фазе с участием 120 человек изучается препарат Тестонорм, звучит: «Многоцентровое, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах по

изучению эффективности и безопасности препарата «Тестонорм®», лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 5 мг (ООО «Самсон-Мед», Россия) у мужчин с нарушениями сперматогенеза». Положим, эффект плацебо действительно может наблюдаться и при сперматогенезе, кто мы такие, чтобы ставить в данном случае под сомнение золотой стандарт клинических исследований? Но вот еще три исследования того же спонсора озадачили нас вконец. Все три представляют собой I фазу и проводятся на 42 участниках каждое. Что представляют собой изучаемые препараты (Нефропепт, Лангопепт, Корапепт), мы так и не поняли, поняли лишь, что речь идет о каких-то пептидах. Заявленные спонсором терапевтические области, как нетрудно догадаться из наименования препаратов, – нефрология, пульмонология и кардиология. Но вот дизайн исследований, как следует из названия соответствующих протоколов, поставил нас в полный тупик: *«Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование безопасности и переносимости возрастающих доз препарата¹ при однократном и последующем многократном внутримышечном введении у здоровых добровольцев»*. Это, пожалуй, действительно новое слово в подходе к изучению лекарств. Иначе как объяснить, с какой целью в первой фазе исследования с участием здоровых добровольцев, в котором одновременно изучаются возрастающие дозы препарата, использовать еще и плацебо для сравнения? Пожалуй, это вопрос для наших экспертных организаций, одобрявших данные исследования, причем как с этической, так и с научной стороны.

Ну и, наконец, по одному протоколу (0,6%) в структуре локальных исследований отечественных препаратов пришлось на бактериофаг и радиопрепарат, в двух исследованиях (1,3%) тестировались токсины. Загадку происхождения препаратов еще в четырех исследованиях нам разгадать не удалось, они были отнесены к категории «НЛО» (неидентифицированные лекарственные объекты).

¹ Нефропепт® или Лангопепт® или Корапепт®, в зависимости от протокола

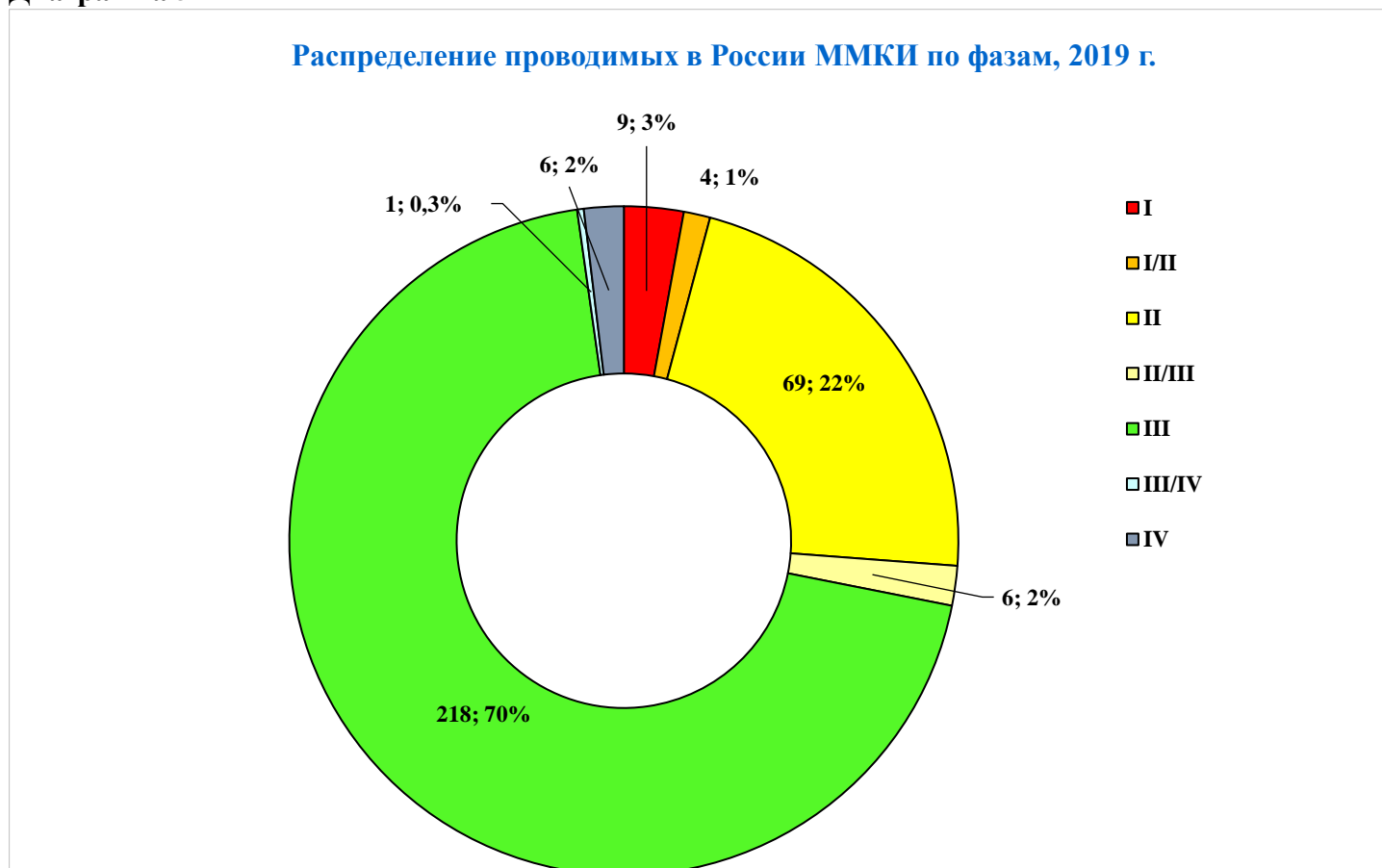
СТРУКТУРА РЫНКА ММКИ ПО ФАЗАМ

Структура разрешенных в 2019 г. в России ММКИ по фазам приведена на диаграмме 5. Эта структура – пожалуй, наиболее стабильный, показатель из всех нами рассматриваемых. Не привнес ничего существенно нового в нее и прошедший год. Традиционно самая массовая – III фаза исследований: 70% от общего объема ММКИ (218 разрешений) против 67% (192 разрешения) годом ранее. Далее следует II фаза: 22% (69 разрешений) против тех же 22% (63 разрешения) в 2018 г. IV фаза составила в 2019 г. 2% (шесть разрешений) против 3% (10 разрешений) в 2018 г.

Далее, имеет смысл чуть подробнее остановиться на ранних фазах. ММКИ I фазы составили 3% (девять исследований) против 2% (пять исследований) в 2018 г. Пять из девяти протоколов пришлось на исследования препаратов против онкологических заболеваний (меланома, плоскоклеточный рак кожи, головы и шеи, карцинома, рак предстательной железы, распространенный гепатоцеллюлярный рак и другие злокачественные новообразования), по одному – на исследования в области гематологии (гемофилия), инфекционных заболеваний (нозокомиальная пневмония), психиатрии (психические расстройства) и эндокринологии (диабетическая нефропатия). Стоит также отметить, что исследования препаратов против нозокомиальной пневмонии и психических расстройств предполагали участие детей (от 2 до 7 лет) и подростков (12–18 лет) соответственно.

Ну и, наконец, в четырех исследованиях I–II фазы изучались препараты, которые предполагается использовать в онкологии (уротелиальный рак) и онкогематологии (Т-клеточная лимфома, миелофиброз, а также протокол по подбору дозы при лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» у детей).

Диаграмма 5



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu

СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ

Традиционно лидером среди терапевтических областей по числу ММКИ остается онкология с 76 исследованиями и долей в 24,3% от всех разрешений на международные проекты, выданных в 2019 г. Вместе с онкогематологией это 91 исследование и 29,1% разрешений, т.е. почти треть всех новых ММКИ.

В остальном же верхние строки таблицы 2 обновились. По сравнению с результатами 2018 г. выдано заметно больше разрешений на ММКИ в области психиатрии (доля выросла на пять процентных пунктов или на 16 ММКИ), ревматологии (на 4,8 процентных пункта и тоже на 16 ММКИ в абсолютных цифрах), неврологии (4,2 процентных пункта, 15 исследований), эндокринологии и офтальмологии (каждая прибавила 2,7 процентных пункта, девять исследований). Напротив, сократились доли гастроэнтерологии (на целых 7,5 процентных пункта или на 20 ММКИ) и кардиологии с ССЗ (на 4,4 процентных пункта или 12 ММКИ), занимавших второе и третье место в аналогичной таблице по итогам 2018 г.

Таблица 2

Распределение ММКИ по терапевтическим областям, 2019 г.			
Терапевтическая область	Число ММКИ	Доля от общего числа (%)	Число планируемых участников
Онкология	76	24,3%	5 688
Неврология	33	10,5%	1 836
Ревматология	29	9,3%	2 306
Психиатрия	21	6,7%	2 216
Гематология	18	5,8%	413
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	18	5,8%	2 204
Гастроэнтерология	17	5,4%	1 396
Эндокринология	16	5,1%	1 637
Онкогематология	15	4,8%	719
Офтальмология	15	4,8%	707
Дерматология	12	3,8%	746
Пульмонология	10	3,2%	1 223
Кардиология и ССЗ	9	2,9%	1 737
Аллергология	4	1,3%	320
Нефрология	4	1,3%	307
Урология	4	1,3%	715
Гепатология	3	1,0%	120
Акушерство/Гинекология	2	0,6%	165
Иммунология	2	0,6%	270
ВИЧ/Гепатит С	2	0,6%	25
Хирургия	2	0,6%	900
Оториноларингология	1	0,3%	360
ВСЕГО	313	100,0%	26 010

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Для международных исследований в области неврологии и психиатрии 2019 г. оказался самым удачным за время мониторинга АОКИ, т.е. с 2013 г. Предыдущий рекорд – 28 неврологических и 15 психиатрических ММКИ, доли соответственно 9,3% и 5% – принадлежал 2016-му году². Рост особенно

² См. подробнее «Ситуация с клиническими исследованиями препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний» в [Информационно-аналитическом бюллетене АОКИ № 19](#).

бросается в глаза по контрасту с предыдущим годом, когда показатели этих терапевтических областей вплотную приблизились к минимальным за время наших наблюдений: 18 неврологических и 5 психиатрических ММКИ, доли 6,3% и 1,7% соответственно. Ниже только результаты 2014 г.: 17 ММКИ в неврологии, 6% от новых разрешений, пять ММКИ в психиатрии, доля 1,8%.

В психиатрии рост во многом обеспечила активность отдельных компаний-спонсоров: Acadia Pharmaceuticals с семью ММКИ пимавансерина³, Sunovion с четырьмя ММКИ антипсихотика SEP-363856⁴, Alkermes с двумя исследованиями ALKS 3831⁵ и Janssen Pharmaceutica с двумя исследованиями разных препаратов, применяющихся при большом депрессивном расстройстве. При этом в ММКИ не наблюдается расширения психиатрических заболеваний, по-прежнему тестируются почти исключительно препараты, используемые при шизофрении, большом депрессивном расстройстве и биполярном расстройстве.

В неврологии картина иная, список показаний пополнился диагнозами, не встречавшимися за время мониторинга АОКИ, например, «GM2-ганглиозидоз». Кроме того, в России проявился мировой тренд на повышение внимания к разработке препаратов, применяющихся при мигрени и миастении гравис. На исследования противомигренозных препаратов Минздрав России выдал пять разрешений в период 2013–2018 гг. и в одном только 2019 г. – шесть разрешений четырем спонсорам. Для миастении гравис картина следующая: пять новых ММКИ трех спонсоров в 2019 г., перед этим два разрешения в 2015 г. (еще два исследования в том же 2015 г. не стартовали в РФ, так как набор закончился раньше, чем было выдано разрешение⁶). Список спонсоров неврологических заболеваний расширился более чем вдвое, с девяти компаний в 2018 г. до 19 – в 2019 г.

Что касается еще двух подросших областей, ревматологии и эндокринологии, обе они сокращались в 2017–2018 гг. и теперь компенсируют это сокращение. Ревматология – за счет расширения списка заболеваний (появились ММКИ препаратов, используемых при волчаночном нефрите, синдроме Шегрена, гигантоклеточном артериите и др.). Эндокринология – не только за счет расширения списков заболеваний и спонсоров, но и за счет увеличения числа ММКИ определенной группы препаратов, противодиабетических (девять разрешений против четырех годом ранее), и высокой активности конкретно компании Novo Nordisk, получившей в 2019 г. шесть из 16 разрешений на проведение ММКИ в эндокринологии.

Осталось расшифровать рост еще одной терапевтической области: число офтальмологических ММКИ увеличилось с шести в 2018 г. до 15 в 2019 г., доля при этом выросла на 2,7 процентных пункта. Если в 2018 г. тестировались препараты для таких показаний как диабетический макулярный отек (три ММКИ), глаукома/офтальмогипертензия (два ММКИ) и предотвращение воспаления после глазной операции (одно ММКИ), то в 2019 г. в протоколах упоминались неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (пять ММКИ), глаукома/офтальмогипертензия (четыре ММКИ), макулярный отек (три ММКИ), ретинопатия недоношенных (два ММКИ) и синдром сухого глаза (одно ММКИ).

Кратко прокомментируем ситуацию с терапевтическими областями, уменьшившимися по сравнению с предыдущим годом. Сокращение доли гастроэнтерологии – это возвращение ее на обычный для 2014–2016 гг. уровень после бурной активности 2018 г., когда сразу дюжина спонсоров начала тестирование в России полутора десятков препаратов для лечения язвенного колита и болезни Крона. Результаты для кардиологии, напротив, необычные. Она сократилась до минимальных с 2013 г. показателей, сохранив лишь самые популярные диагнозы (сердечная недостаточность,

³ Препарат был одобрен FDA в 2016 г. для лечения галлюцинаций и бреда, связанных с психозом болезни Паркинсона. Сейчас разработчик тестирует его в качестве антипсихотика при других показаниях.

⁴ В России исследуется с участием пациентов с диагнозом «шизофрения».

⁵ Тоже для пациентов с шизофренией.

⁶ См. [Базу данных потерянных для России ММКИ](#) на сайте АОКИ.

гиперхолестеринемия, легочная гипертензия и др.) и вдвое сократив список спонсоров, с 15 в 2018 г. до пяти в 2019 г.

В распределении по терапевтическим областям локальных исследований и исследований биоэквивалентности дженериков и биоаналогов иностранных спонсоров по сравнению с 2018 г. больше всего выросли доли эндокринологии (рост на 8,7 процентных пункта или на 11 исследований, что и обеспечило терапевтической области первое место в таблице 3, в обход кардиологии с её близкими к позапрошлогодним показателями), офтальмологии (на 4,4 процентных пункта и на пять исследований) и урологии (на 3,2 процентных пункта и четыре исследования). Сократились заметнее остальных доли неврологии и инфекционных заболеваний (обе на 5,5 процентных пункта или на четыре исследования). Для неврологии и психиатрии как единой терапевтической области за время мониторинга АОКИ с 2013 г. по числу локальных исследований и исследований биоэквивалентности, инициированных иностранными спонсорами, менее удачным был только 2017 г. с двумя неврологическими и тремя психиатрическими исследованиями иностранных спонсоров⁷.

Таблица 3

Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов иностранных спонсоров по терапевтическим областям, 2019 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Доля от общего числа (%)	Число планируемых участников
Эндокринология	20	19,2%	914
Кардиология и ССЗ	19	18,3%	1238
Офтальмология	7	6,7%	1194
Урология	7	6,7%	300
Анальгетики и НПВС	6	5,8%	624
Неврология	4	3,8%	836
Пульмонология	4	3,8%	670
Гинекология	4	3,8%	572
Аллергология	4	3,8%	444
Гастроэнтерология	4	3,8%	332
ВИЧ	4	3,8%	260
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	4	3,8%	170
Ревматология	4	3,8%	155
Колопроктология	2	1,9%	380
Оториноларингология	2	1,9%	298
Психиатрия	2	1,9%	118
Онкогематология	2	1,9%	114
Гематология	1	1,0%	500
Анестезиология	1	1,0%	170
Косметология	1	1,0%	110
Онкология	1	1,0%	46
Дерматология	1	1,0%	40
ВСЕГО	104	100,0%	9 485

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

⁷ Ср. «Ситуация с клиническими исследованиями препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний» в Информационно-аналитическом бюллетене АОКИ № 19.

В распределении по терапевтическим областям локальных исследований и исследований биоэквивалентности дженериков и биоаналогов отечественных спонсоров изменения по сравнению с 2018 г. незначительны, в большинстве случаев доли изменились в пределах одного процентного пункта. Исключением стали только инфекционные заболевания, сократившиеся на шесть процентных пунктов (17 исследований в 2018 г. и только семь в 2019 г.) и ревматология, доля которой сократилась на три процентных пункта (восемь исследований в 2019 г. и 12 годом ранее). Немного выросли гастроэнтерология и психиатрия, на семь и шесть исследований соответственно, обе на два процентных пункта.

Таблица 4

Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов отечественных спонсоров по терапевтическим областям, 2019 г.			
Терапевтическая область	Число КИ	Доля от общего числа (%)	Число планируемых участников
Неврология	30	12,8%	2 000
Онкология	22	9,4%	1 964
Кардиология и ССЗ	22	9,4%	1 013
Эндокринология	19	8,1%	1 704
ВИЧ/ТБ	19	8,1%	893
Гастроэнтерология	15	6,4%	857
Психиатрия	12	5,1%	1 307
Анальгетики и НПВС	11	4,7%	1 252
Гинекология	11	4,7%	1 131
Ревматология	8	3,4%	670
Оториноларингология	7	3,0%	1 311
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	7	3,0%	412
Онкогематология	7	3,0%	344
Урология	6	2,6%	222
Хирургия	5	2,1%	682
Иммунология	5	2,1%	530
Гематология	5	2,1%	282
Пульмонология	5	2,1%	196
Гепатология	4	1,7%	302
Трансплантология/иммунология	3	1,3%	162
Нефрология	2	0,9%	665
Дерматология	2	0,9%	309
Флебология	2	0,9%	220
Офтальмология	2	0,9%	174
Наркология	2	0,9%	60
Иное	2	0,9%	114
ВСЕГО	235	100,0%	18 776

Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

Отдельно остановиться хотелось бы на терапевтической области ВИЧ/Гепатит С/Туберкулез⁸. Именно отечественные спонсоры уделяют ей больше всего внимания, что выражается в цифре 19 исследований (15 – исследования препаратов против ВИЧ, четыре – против туберкулеза), в то время как у иностранных спонсоров таких исследований, проведенных локально, четыре (см. таблицу 3), и еще два

⁸ В Информационно-аналитическом бюллетене АОКИ № 16 был отдельный материал на эту тему.

– международные проекты (таблица 2). Но, возможно стоит оговориться, что во всех 19 исследованиях отечественных спонсоров исследовались препараты и аналоги препаратов, вышедших на мировой рынок в 2006 г. и ранее (за одним исключением: Фармасинтез получил разрешение на изучение комбинации ламивудина и тенофовира, комбинация тех же МНН одобрена FDA в 2018 г. для лечения ВИЧ под торговой маркой Cinduo)⁹. В исследованиях биоэквивалентности иностранных спонсоров это препараты, одобренные FDA в 2007¹⁰, 2008¹¹ гг., а в ММКИ – только недавние одобрения, 2017¹² и 2019¹³ гг. Одобренный FDA в 2019 г. препарат для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, претоманид, также тестировался в России в ММКИ, получивших разрешения в 2017 и 2018 гг.

В таблице 5 представлены молекулы, чаще других фигурировавшие в протоколах исследований дженериков и биоаналогов в 2019 г. На этот раз самым популярным, преимущественно у иностранных спонсоров, оказался метформин, обладающий сахаропонижающим эффектом и применяющийся для лечения диабета – 13 исследований отдельно и в комбинациях. На втором месте комбинации с эстрадиолом (гормональные препараты, гинекология), девять исследований. Третье место разделили еще два действующих вещества, снижающих уровень сахара: вилдаглиптин и ситаглиптин, каждый отдельно и в комбинации в семи протоколах.

Однако популярность названных противодиабетических средств не позволила эндокринологии стать лидером по числу исследований воспроизведенных препаратов. Если учитывать и менее популярные молекулы, не вошедшие в таблицу 5, в 2019 г. исследовались 45 дженериков и биоаналогов, применяющихся в эндокринологии. Первое же место остается за кардиологией и ССЗ с 50 такими исследованиями. На третьем месте – исследования воспроизведенных неврологических препаратов, их 30.

Среди наиболее популярных воспроизведенных препаратов оказалось 16, вышедших на рынки США, ЕС, Канады и Японии после 2000 г. Это такие препараты как

- тенофовир (одобрен в США с 2001 г.),
- гефитиниб (в Японии с 2002 г.),
- тадалафил (в США с 2003 г.),
- розувастатин (в Европе с 2003 г.),
- цинакальцет (в США и ЕС с 2004),
- сертаконазол (в США с 2004 г.),
- леналидомид (в США с 2005 г.),
- нитизинон (в Европе с 2005 г.),
- ситаглиптин и дарунавир (оба в США с 2006 г.),
- экулизумаб (в США с 2007 г., в 2010 г. был самым дорогим препаратом в мире по данным Forbes¹⁴),
- вилдаглиптин (в Европе с 2008 г.),
- ривароксабан (в Канаде с 2008 г.),

⁹ Кроме названного в тексте исключения исследовались препараты при ВИЧ: дарунавир, одобрен в 2006, три исследования; комбинация тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз, одобрена в 2006, одно исследование; атазанавир, одобрен в 2003, два исследования; фосампренавир, одобрен в 2003, одно исследование; комбинация лопинавир/ритонавир, одобрена в 2000 г., два исследования; абакавир и эфавиренз, оба – одобрения 1998 г., по одному исследованию; ламивудин и саквинавир, одобрения 1995 г., по одному исследованию; фосфазид, применяющийся в РФ с 90-х гг., одно исследование, а также четыре исследования трех противотуберкулезных препаратов, ПАСК, теризидона и протионамида, применяющихся более трех десятков лет.

¹⁰ Ралтегравир, препарат против ВИЧ.

¹¹ Этравирин, препарат против ВИЧ.

¹² Глекапревир/пибрентасвир, комбинация используется при лечении гепатита С.

¹³ Долутегравир/ламивудин, комбинация для лечения ВИЧ.

¹⁴ См. <https://www.forbes.com/2010/02/19/expensive-drugs-cost-business-healthcare-rare-diseases.html#b2d8fb5e1070>

- дабигатрана этексилат (в ЕС и Канаде с 2008 г.),
- эверолимус (в США с 2009 г.),
- диметилфумарат (в США с 2013 г.).

Таблица 5

Наиболее популярные молекулы, использовавшиеся в КИ дженериков и биоаналогов в 2019 г.				
	Число КИ с иностранными дженериками	Число КИ с отечественными дженериками	Общее число КИ с данной молекулой	Терапевтическая область
Метформин отдельно и в комбинации	11	2	13	Эндокринология
Эстрадиол в комбинации	2	7	9	Гинекология
Вилдаглиптин отдельно и в комбинации	6	1	7	Эндокринология
Ситаглиптин отдельно и в комбинации	7	–	7	Эндокринология
Ибупрофен отдельно и в комбинации	4	2	6	Анальгетики и НПВС, гинекология, неврология
Ривароксабан	5	1	6	Кардиология и ССЗ
Цинакальцет	1	5	6	Эндокринология
Эверолимус	–	6	6	Иммунология, трансплантология, онкология
Декскетопрофен	1	4	5	Анальгетики и НПВС
Эторикоксид	2	3	5	Ревматология
Итоприд	–	4	4	Гастроэнтерология
Периндоприл отдельно и в комбинации	1	3	4	Кардиология и ССЗ
Тримебутин	–	4	4	Гастроэнтерология
Цетилпиридиния хлорид в комбинации	–	4	4	Оториноларингология
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	–	4	4	Неврология, психиатрия
Азитромицин	1	2	3	Офтальмология, инфекционные заболевания
Ацетилсалициловая кислота отдельно и в комбинации	–	3	3	Кардиология и ССЗ
Бисопролол отдельно и в комбинации	1	2	3	Кардиология и ССЗ
Гефитиниб	1	2	3	Онкология
Грамицидин С в комбинации	–	3	3	Оториноларингология
Дабигатрана этексилат	2	1	3	Кардиология и ССЗ
Дарунавир	–	3	3	ВИЧ
Диметилфумарат	1	2	3	Неврология
Дроспиренон в комбинации	1	2	3	Гинекология
Инозин пранобекс	–	3	3	Иммунология
Инсулин аспарт	–	3	3	Эндокринология
Леналидомид	–	3	3	Онкогематология
Мелатонин в комбинации	–	3	3	Неврология
Нитизинон	–	3	3	Эндокринология
Осельтамивир	1	2	3	Инфекционные заболевания
Парацетамол в комбинации	2	1	3	Анальгетики и НПВС, инфекционные заболевания
Розувастатин отдельно и в комбинации	–	3	3	Кардиология и ССЗ
Сертаконазол	–	3	3	Гинекология, дерматология
Тадалафил	–	3	3	Урология
Тенофовир отдельно и в комбинации	1	2	3	ВИЧ
Толперизон	1	2	3	Неврология
Урсодезоксихолевая кислота	–	3	3	Гепатология
Эзомеразол	1	2	3	Гастроэнтерология
Экулизумаб	–	3	3	Гематология

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Следующие две таблицы представляют распределение локальных исследований оригинальных препаратов иностранных (таблица 6) и российских (таблица 7) спонсоров.

За скупыми цифрами таблицы 6 стоят следующие разработки: препарат Сталораль «Аллерген пыльцы полыни», разработчик Stallergenes, вакцина от ветряной оспы Варивакс, разработчик MSD, моноклональное антитело с противоопухолевой активностью брентуксимаб ведотин компании Takeda, эмицизумаб, профилактическое средство при ингибиторной форме гемофилии А, Roche, ТИССИЛЬ Лио (фибриноген человеческий/апротинин синтетический/тромбин человеческий) как средство предотвращения кровотечений при хирургии, Baxter Healthcare, наконец, прогестерон в капсулах для профилактики преждевременных родов, разработчик Besins Healthcare.

Таблица 6

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов (включая биологические) иностранных спонсоров, 2019 г.		
Терапевтическая область	Число КИ	Число планируемых участников
Аллергология	1	120
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	1	150
Онкогематология	1	101
Гематология	1	50
Хирургия	1	140
Акушерство	1	370
ВСЕГО	6	931

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Среди отечественных спонсоров особой популярностью пользуются препараты для лечения инфекционных заболеваний, так что остановимся на них подробнее. Во всех 22 исследованиях изучаются вакцины, в основном от гриппа (12 исследований), а также от ближневосточного респираторного синдрома (два исследования) и таких заболеваний и возбудителей, как дизентерия, пневмококк, гепатит В, оспа, полиомиелит, гемофильная палочка, ротавирус (по одному исследованию) и трехвалентная вакцина от дифтерии, столбняка и коклюша (тоже одно исследование). Еще два исследования тоже связаны с разработками средств против инфекционных агентов, хотя формально выделяются нами в отдельную терапевтическую область ВИЧ/гепатит С/туберкулез. В 2019 г. были выданы разрешения компании Вириом на исследование I фазы препарата для терапии ВИЧ-инфекции, а также японской компании Otsuka на исследование средства для лечения легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. При этом Оцука подписала соглашения с российской компанией Р-Фарм на регистрацию и коммерциализацию в России своей разработки.

Таблица 7

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов (включая биологические) отечественных спонсоров, 2019 г.		
Терапевтическая область	Число КИ	Число планируемых участников
Инфекционные заболевания (вакцины)	22	7 066
Онкология	7	1 251
Неврология	4	902
Ревматология	3	757
Кардиология и ССЗ	2	335
Пульмонология	2	134
ВИЧ/ТБ	2	85
Урология	1	350
Гинекология	1	258
Антисептик	1	80
Аллергология	1	58
ВСЕГО	46	11 276

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗРЕШЕННЫХ ММКИ ПО ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

С методикой расчета распределения ММКИ по территории России можно ознакомиться в Информационно-аналитическом бюллетене № 12, с итоговыми результатами за 2019 г. – в таблице 8 этого выпуска.

В рейтинге, выстроенном по показателю «число ММКИ на регион», по сравнению с 2018 г. произошли две рокировки. Северо-Западный федеральный округ обошел Центральный и занял первое место (287 новых ММКИ против 250 годом ранее). В Центральном округе прирост оказался не столь велик (283 новых ММКИ против 272 в 2018 г.). В итоге Центральный округ опустился с первого на второе место. Поменялись местами еще два федеральных округа, Уральский (на 16 новых проектов больше, чем в 2018 г., 105 против 89, пятое место по итогам 2019 г.) и Южный (на 22 ММКИ меньше, 83 против 105, шестое место).

Из неназванных пока федеральных округов самый большой прирост показывает Приволжский: на 27 ММКИ больше в сравнении с 2018 г. (208 против 181), он по-прежнему занимает третье место по показателю «число ММКИ на регион». На 12 ММКИ больше, чем годом ранее, у Сибирского федерального округа (178 против 166), он остается на четвертом месте. Клиники Северо-Кавказского округа в 2019 г. вовлекались в ММКИ реже, чем в 2018 г. (55 новых проектов против 62), округ занимает седьмое место. На последнем месте Дальневосточный федеральный округ, его активность по сравнению с предыдущим годом тоже снизилась (три новых ММКИ против четырех в 2018 г.).

Остановимся подробнее на тройке лидеров. В Северо-Западном округе сильнее всего изменились результаты Санкт-Петербурга и Ленинградской области. В Петербурге на 38 новых ММКИ больше, чем в 2018 г. (284 против 246, рост на 15%). Это число было бы еще больше, если бы две медицинские организации не поменяли юридический адрес, сменив, тем самым, «прописку» с Санкт-Петербурга на Ленинградскую область. В итоге, во многом за счет этих двух клиник, активность области выросла: здесь запланировано на 32 ММКИ больше, чем годом ранее (40 против восьми, пятикратный рост). Из других изменений внутри региона можно отметить сокращение активности в Мурманской области с 14 новых ММКИ в 2018 г. до шести в 2019 г., т.е. более чем в два раза.

В Центральном округе наиболее заметный рост по сравнению с 2018 г. продемонстрировали Ярославская область (72 против 51, рост на 21 ММКИ или на 41%), Москва (268 против 249, рост на 19 ММКИ или на 8%) и Смоленская область (42 против 34, рост на восемь ММКИ или на 24%). Самые заметные сокращения в Центральном федеральном округе зафиксированы в Ивановской (13 против 24, на 11 ММКИ или на 46% меньше) и Курской (16 против 25, на девять ММКИ или на 36% меньше) областях.

В Приволжском федеральном округе особенно улучшили показатели по числу международных протоколов на регион Нижегородская (65 против 47, на 18 исследований или на 38% больше), Саратовская (59 против 46, на 13 ММКИ или на 28% больше) и Самарская (74 против 64, на десять ММКИ или на 16% больше) области. Существенно сократилась активность Республики Татарстан, с 88 новых ММКИ в 2018 г. до 71 в 2019 г., т.е. на 17 ММКИ или на 19% от их числа в 2018 г.

Вне округов-лидеров можно отметить, во-первых, увеличение активности в международных проектах медицинских организаций Томской (на 10 с 42 до 52 ММКИ, рост на 24%) и Омской (на 9 с 61 до 70, рост на 16%) областях Сибирского федерального округа, во-вторых, уменьшение числа новых исследований в Ростовской области (на 22 с 58 до 36, сокращение на 38%) и Краснодарском крае (на 13 с 57 до 44, сокращение на 23%) Южного федерального округа, а также Иркутской области Сибирского федерального округа (на 9 с 12 до 3, сокращение на 75%).

Таблица 8

Распределение разрешенных в 2019 г. ММКИ по территории России									
Регион	Число ММКИ на регион	Число ММКИ на 1 млн населения*	Число медицинских организаций, в которых одобрены центры для ММКИ, на регион	Сколько раз медицинские организации региона привлекались к участию в ММКИ (число открытых центров)	Регион	Число ММКИ на регион	Число ММКИ на 1 млн населения*	Число медицинских организаций, в которых одобрены центры для ММКИ, на регион	Сколько раз медицинские организации региона привлекались к участию в ММКИ (число открытых центров)
Центральный федеральный округ	283	7,2	160	839 (883)	Северо-кавказский федеральный округ	55	5,6	17	68
Москва	268	21,3	97	539 (573)	Ставропольский край	52	18,6	13	63
Ярославская область	72	55,4	17	90 (91)	Республика Северная Осетия - Алания	2	2,9	2	2
Смоленская область	42	46,7	7	44 (46)	Кабардино-Балкарская Республика	2	2,2	2	3
Калужская область	35	35,0	3	36 (39)					
Московская область	30	4,0	6	31 (32)	Сибирский федеральный округ	178	10,4	67	363 (365)
Рязанская область	23	20,9	5	23 (26)	Новосибирская область	85	30,4	25	107
Курская область	16	14,6	3	16	Омская область	70	36,8	9	70 (71)
Ивановская область	13	13,0	4	13	Томская область	52	47,3	8	54 (55)
Воронежская область	10	4,4	5	10	Кемеровская область	46	17,0	7	49
Тверская область	7	5,4	4	7	Красноярский край	41	14,1	8	43
Тульская область	7	4,7	2	7	Алтайский край	36	15,7	8	37
Липецкая область	6	5,5	2	6	Иркутская область	3	1,3	2	3
Владимирская область	6	4,3	1	6					
Тамбовская область	5	5,0	1	5	Уральский федеральный округ	105	8,5	37	134
Белгородская область	4	2,5	1	4	Свердловская область	53	12,3	17	57
Костромская обл.	1	1,7	1	1	Челябинская область	48	13,7	11	50
Брянская область	1	0,8	1	1	Тюменская область	22	14,7	6	23
					Курганская область	2	2,5	1	2
Южный федеральный округ	83	5,0	24	108	Ханты-Мансийский Автономный Округ	2	1,2	2	2
Краснодарский край	44	7,7	11	47					
Ростовская область	36	8,6	8	36 (37)	Приволжский федеральный округ	208	7,1	86	453 (458)
Волгоградская область	24	9,6	5	24	Самарская область	74	23,1	13	80
					Республика Татарстан	71	18,2	14	73 (74)
Северо-западный федеральный округ	287	20,5	154	868 (898)	Нижегородская область	65	20,3	15	75
Санкт-Петербург	284	52,6	125	736 (765)	Саратовская область	59	24,6	11	75 (79)
Ленинградская область	40	21,1	11	45 (46)	Республика Башкортостан	30	7,3	5	30
Архангельская область	31	28,2	5	32	Ульяновская область	21	17,5	2	21
Республика Карелия	26	43,3	2	26	Пермский край	19	7,3	6	19
Калининградская область	8	8,0	4	8	Удмуртская Республика	18	12,0	5	18
Вологодская область	7	5,8	3	7	Оренбургская область	18	9,0	4	18
Мурманская область	6	7,5	2	6	Кировская область	17	13,1	5	17
Республика Коми	5	6,3	1	5	Пензенская область	16	12,3	2	16
Новгородская область	3	5,0	1	3	Республика Мордовия	9	11,3	3	9
					Республика Марий Эл	2	2,9	1	2
Дальневосточный федеральный округ	3	0,4	2	3					
Хабаровский край	3	2,3	2	3					

*Использованы данные Росстата по численности постоянного населения региона на 1 января 2019 г.

В таблице 8 помимо абсолютных значений приводятся данные по числу ММКИ на 1 млн населения. Здесь тройка лучших выглядит традиционно: Северо-западный федеральный округ с 20,5 новых ММКИ на млн населения, Сибирский с 10,4 и Уральский с 8,5. Все округа-лидеры нарастили свой показатель: в 2018 г. аналогичные цифры для тех же регионов выглядели как 17,9; 8,6 и 7,2. Наиболее выраженный рост числа ММКИ на млн населения по сравнению с 2018 г. зафиксирован в Ленинградской (с 4,4 до 21,1 – напомним, из-за двух клиник, сменивших юридический адрес на областной), Ярославской (с 39,2 до 55,4), Томской (с 38,2 до 47,3), Смоленской (с 34 до 46,7) областях и Санкт-Петербурге (с 45,6 до 52,6). Наиболее значимое сокращение по этому показателю наблюдается в Ивановской (с 24 в 2018 г. до 13 в 2019 г.), Мурманской (с 17,5 до 7,5), Курской (с 22,7 до 14,6) и Рязанской (с 27,3 до 20,9) областях, а также Республике Мордовия (с 20 до 11,3).

Распределение регионов России по числу заявленных в них ММКИ можно оценить с помощью диаграммы 6.

В сектор «более 200 ММКИ» традиционно попали только Москва и Санкт-Петербург.

Сектор «51–100 ММКИ» вырос с восьми до десяти регионов по сравнению с 2018 г. В него по-прежнему входят Новосибирская, Омская, Самарская и Ярославская области, а также Республика Татарстан и Ставропольский край. Выбыли в сектор с меньшей активностью Краснодарский край и Ростовская область, зато добавились Нижегородская, Саратовская, Свердловская и Томская области.

Сектор «31–50 ММКИ» сократился с 11 до десяти регионов. В нем остались Архангельская, Калужская Кемеровская, Смоленская и Челябинская области, а также Красноярский край. В сектор с большей активностью перешли Нижегородская, Саратовская, Свердловская и Томская области, в сектор с меньшей – Республика Башкортостан. Пополнили сектор Ленинградская и Ростовская область, Алтайский и Краснодарский край.

В секторе «21–30 ММКИ», как и годом ранее, семь регионов. Остались в нем Республика Карелия, Волгоградская, Московская и Рязанская области. Переместились в сектор с большей активностью Алтайский край, в сектор с меньшей – Ивановская и Курская области. Их место заняли Республика Башкортостан, Тюменская и Ульяновская области.

Диаграмма 6



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Сектор «11–20 ММКИ» сократился с 11 до семи регионов. Как и годом ранее, в него входят Пермский край, Удмуртская Республика, Оренбургская и Пензенская области. Увеличили активность и «ушли на повышение» Тюменская и Ульяновская области. Снизили активность и также покинули сектор сразу пять регионов: Республика Мордовия, Иркутская, Калининградская, Мурманская и Тверская области. Присоединились к сектору «11–20 ММКИ» в 2019 г. Ивановская, Кировская и Курская области.

В секторе «6–10 ММКИ» число регионов выросло с шести до девяти. Сохранили места в секторе Вологодская и Воронежская области. Перешли в сектора с большей активностью Кировская и Ленинградская, в сектор с меньшей активностью – Белгородская и Новгородская области. Из сектора с большей активностью в «6–10 ММКИ» пришли Республика Мордовия, Калининградская, Мурманская и Тверская области, из сектора с меньшей – Владимирская, Липецкая и Тульская области.

Сектор «1–5 ММКИ» вырос с десяти до 13 регионов. В нем остались Брянская и Тамбовская области, Кабардино-Балкарская Республика и Республика Коми. Выбыли, повысив активность, Владимирская, Липецкая и Тульская области, понизив – Амурская область, Забайкальский край, Приморский край. Пополнили сектор менее активные в 2019 г. по сравнению с 2018 г. Белгородская, Иркутская и Новгородская области и более активные Костромская и Курганская области, республики Марий Эл и Северная Осетия-Алания, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра и Хабаровский край.

Регионов, где новых ММКИ в 2019 г. не планировалось, стало немного меньше, чем в 2018 г. – 27 против 30.

На следующих двух диаграммах представлены топ-10 субъектов Российской Федерации по числу разрешенных в 2019 г. ММКИ в абсолютных (диаграмма 7) и относительных (диаграмма 8) показателях.

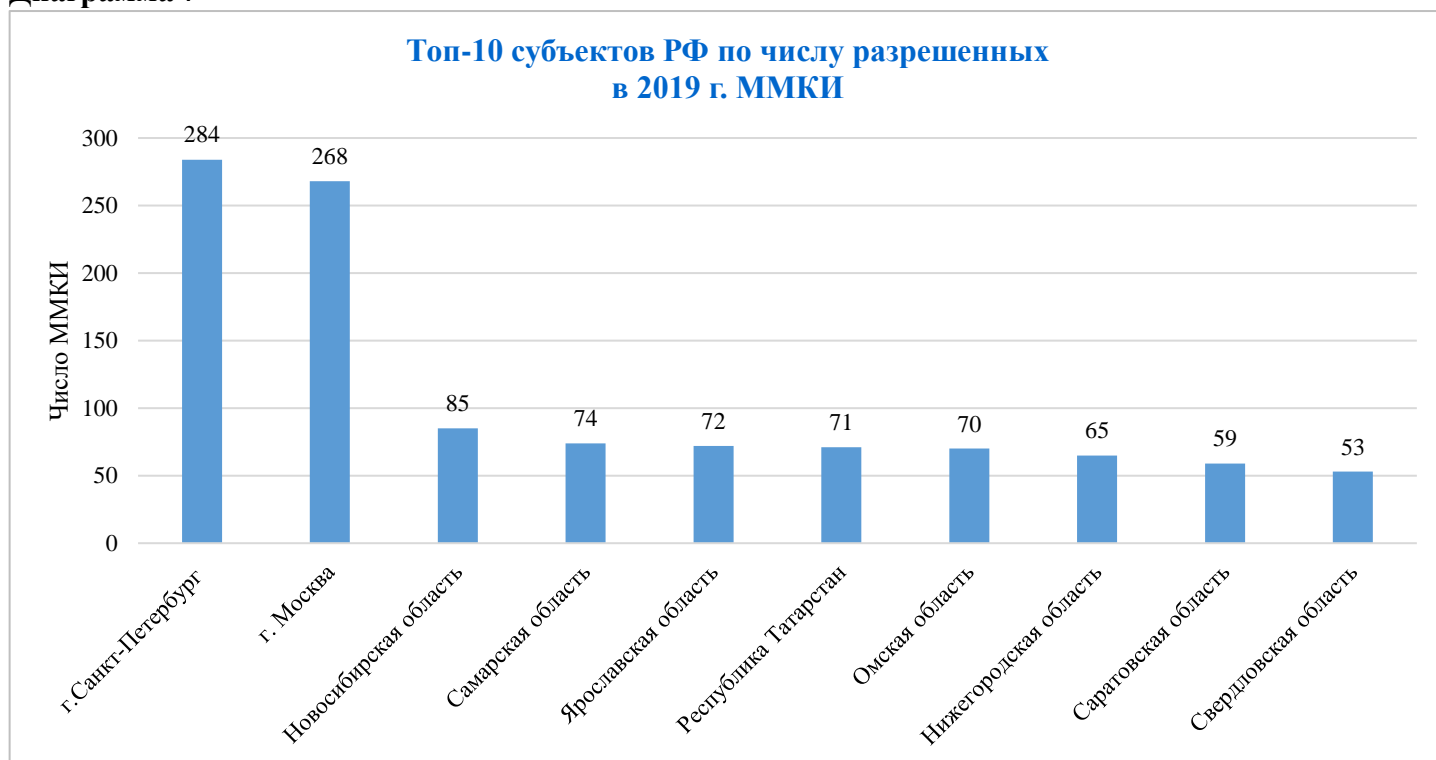
В сравнении с аналогичной диаграммой по итогам 2018 г. на диаграмме 7 наблюдаются следующие изменения. Москва и Санкт-Петербург в очередной раз поменялись местами, последнему удалось вернуть себе лидерскую позицию, которую он занимал в 2017 г. и временно утратил в 2018 г. Разрыв между показателями обеих столиц традиционно не превышает 10% от всех новых проектов, в которых предполагается участие клиник региона, на этот раз он составил 16 новых ММКИ.

Помимо столиц места в топ-10 по числу новых международных проектов сохранили Республика Татарстан, Новосибирская, Самарская, Омская и Ярославская области. Потеряли место в десятке лидеров Ставропольский край, Ростовская область и Краснодарский край. Освободившиеся позиции заняли Нижегородская, Саратовская и Свердловская области. Последние три региона ежегодно входят в топ-10 по числу ММКИ с момента начала соответствующего мониторинга АОКИ, т.е. с 2015 г., и только в 2018 г. временно его покинули.

В десятке лучших по числу ММКИ на 1 млн населения на первое место вернулась Ярославская область, занимавшая его с 2015 г. и только в 2018 г. уступившая Санкт-Петербургу. По итогам 2019 г. у Санкт-Петербурга второе место.

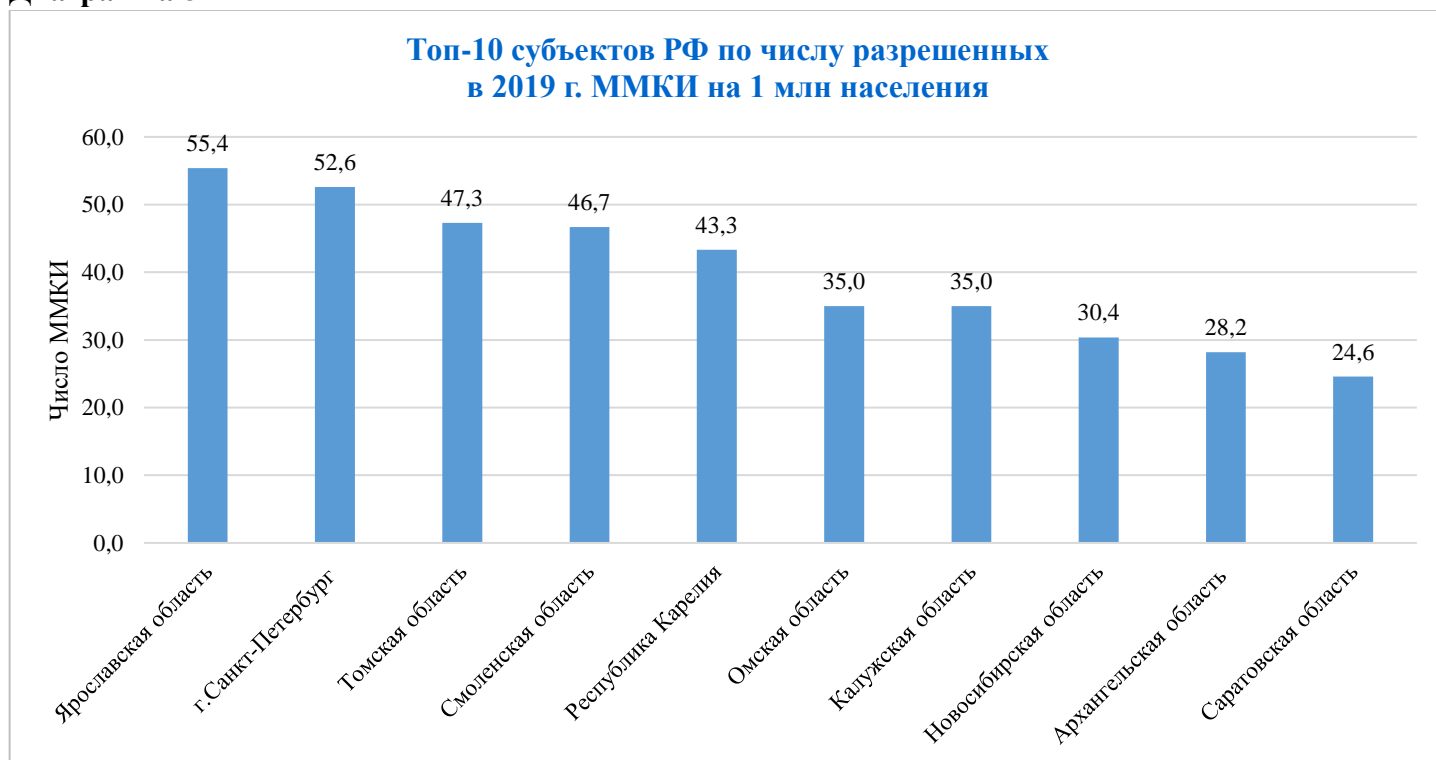
Свои места в топ-10 по числу ММКИ на миллион жителей сохранили почти все представленные на диаграмме 8 регионы, за одним исключением: Рязанскую область на десятом месте сменила Саратовская. Почти все регионы топ-10 улучшили свои показатели, что неудивительно, учитывая общее увеличение числа разрешений на ММКИ в 2019 г. по сравнению с 2018 г. Уменьшились показатели только в Калужской (39 ММКИ на млн жителей в 2018 г. и лишь 35 в 2019 г.), Новосибирской (32,1 против 30,4) и Архангельской (30 против 28,2) областях. Самый большой прирост показали Ярославская (с 39,2 в 2018 г. до 55,4 в 2019 г.), Смоленская (с 34 до 46,7) и Томская (с 38,2 до 46,7) области.

Диаграмма 7



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 8



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 9 можно познакомиться с двадцатью медицинскими организациями, которые наиболее часто привлекались для проведения новых ММКИ, согласно разрешениям 2019 г.

Дюжина организаций сохранили свои места в топ-20, это

- РОНЦ им. Н.Н. Блохина в Москве (на первом месте в 2016–2018 гг.);
- Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова (первый в 2015 г., второй в последующие годы и снова первый по итогам 2019 г.);
- Клинический онкологический диспансер в Омске (был последовательно 18-ым, 16-ым, шестым, в 2018 г. четвертым и вот вышел на третье место);
- Сеченовский Университет в Москве (был последовательно третьим, четвертым, пятым, в 2018 г. на 11–13 месте, но в 2019 г. – пятое место);
- НМИЦ радиологии в Обнинске (был 19-м, 17-м, девятым, опять отошел на 17-е место в 2018 г., но по итогам 2019 г. занял шестое место);
- МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (с начала мониторинга АОКИ в 2015 г. впервые замечен в топ-20 в 2018 г. на 11–13-ом месте, по итогам 2019 г. поднялся до 7–8 строчек);
- Городской клинический онкологический диспансер в Санкт-Петербурге (седьмой в 2015 г., 11-й в 2016–2017 гг., восьмой в 2018 г. и вот теперь на 7–8 месте);
- НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурге (шестой в 2015–2016 гг., на 14–15 месте в 2017 г., на седьмом в 2018 г. и на девятом в 2019 г.);
- Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (впервые замечен в топ-20 только в 2016 г. на пятом месте, в 2017 г. занял десятое место, в 2018 г. – 18-е, и в 2019 г. вновь десятое);
- Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова (был 17-м в 2015 г., выпал из двадцатки лидеров в 2016 г., вернулся в 2017 г. на 13-е место, в 2018 г. был третьим, а по итогам 2019 г. только на 14–15 месте);
- Санкт-Петербургский онкологический центр специализированных видов медицинской помощи (в 2015 г. место 12–14, в 2016 г. выпал из топ-20, в 2017 г. появился вновь на месте 19–21, в 2018 г. 15-е место, в 2019 г. – 17-е);
- Казанский ГМУ (четвертый в 2015, третий в 2016 и 2017 гг., пятый в 2018 г. и только 18-й по итогам 2019 г.).

Вернулись в топ временно в нем отсутствовавшие

- Ленинградская областная клиническая больница (16-е место по итогам 2015 г., остальные годы не входила в топ-20, в 2019 г. появилась сразу на четвертом месте),
- Сибирский ГМУ г. Томск (20-е место в 2015 г., седьмое в 2016 г., 16-е в 2017 г. и 11-е по итогам 2019 г.),
- Республиканская больница им. В.А. Баранова в г. Петрозаводск (20-е место в 2016 г., не была в топ-20 в остальные годы, место 12–13 в 2019 г.),
- Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева (четвертое место по итогам 2017 г., не входила в двадцатку в другие годы, место 12–13 в 2019 г.),
- Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко (16-е место по итогам 2015 г., десятое по итогам 2016 г., восьмое в 2017 г., вне двадцатки в 2018 г. и теперь место 14–15).

Впервые за время мониторинга АОКИ в топ-20 попали

- НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева в Санкт-Петербурге (16-е место в 2019 г.),
- Российский НИМУ им. Н.И. Пирогова (место 19–20),
- Ульяновская областная клиническая больница (также место 19–20).

Сильнее других за год увеличили активность в проведении новых международных исследований НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (с пяти в 2018 г. до 21 новых ММКИ в 2019 г.), Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова (с 49 до 63) и Ленинградская ОКБ (с 19 до 31). Лидерами по сокращению этой активности стали Казанский ГМУ (с 39 до 20), Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова (с 42 до 23) и РОНЦ им. Н.Н. Блохина (с 56 до 46).

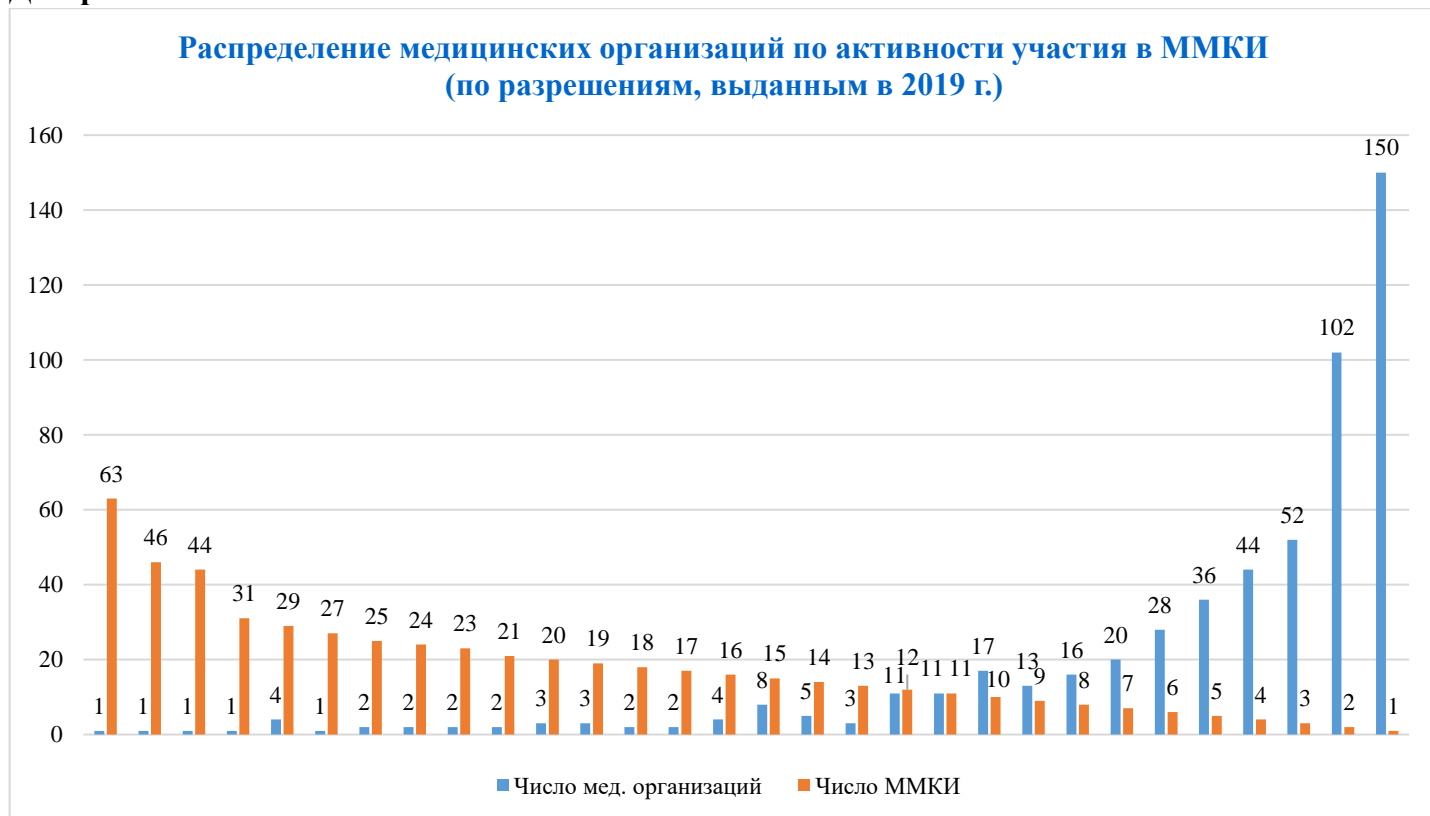
Таблица 9

Топ-20 медицинских организаций по активности участия в ММКИ, разрешенных в 2019 г.				
Место в рейтинге	Наименование медицинской организации	Число ММКИ, разрешенных в 2019 г. с участием мед. организации	Число центров, одобренных в 2019 г. для проведения ММКИ	Число ММКИ и рейтинг центра по разрешениям, выданным в 2018 г.
1	ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург	63	63	49 (2)
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва	46	50	56 (1)
3	БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск	44	45	41 (4)
4	ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург	31	31	19 (26–28)
5	ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва	29	33	28 (11–13)
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Калужская обл., г. Обнинск	29	32	25 (17)
7–8	ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва	29	29	28 (11–13)
7–8	СПб ГБУЗ "Городской клинический онкологический диспансер", г. Санкт-Петербург	29	29	31 (8)
9	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург	27	27	36 (7)
10	ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов	25	28	24 (18)
11	ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск	25	25	18 (29–30)
12–13	ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беяева», г. Кемерово	24	24	18 (29–30)
12–13	ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова», г. Петрозаводск	24	24	19 (26–28)
14–15	ГБУЗ Нижегородской области "Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко", г. Нижний Новгород	23	23	17 (32–35)
14–15	ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург	23	23	42 (3)
16	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург	21	37	5 (149)
17	ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург	21	21	26 (15)
18	ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань	20	21	39 (5)
19–20	ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, центр диабета, г. Ульяновск	20	20	17 (32–35)
19–20	ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва	20	20	21 (22–24)

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 10 представлено распределение разрешенных в 2019 г. ММКИ по медицинским организациям. Четыре клиники привлекались к проведению более 30 новых исследований, 13 – в диапазоне от 30 до 21 ММКИ, 52 – от 20 до 11, 94 – от 10 до 6 исследований, 132 – от 5 до 3 и 252 – менее трех ММКИ. В целом к проведению новых ММКИ в 2019 г. было привлечено 547 организаций, это на 44 больше, чем годом ранее.

Диаграмма 9



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Традиционно мы подробнее описываем участие в ММКИ самых активных регионов, Москвы и Санкт-Петербурга, анализируя распределение проектов по медицинским организациям различной ведомственной принадлежности. Таблицы 10 и 11 позволяют проследить, какие категории клиник обеспечили динамику в каждом из регионов.

В Москве число медицинских организаций, задействованных в проведении ММКИ, выросло за год на семь клиник, с 90 до 97. Наибольший прирост отмечается среди клиник, подведомственных Департаменту здравоохранения Москвы (с 25 до 33 организаций). На две увеличилось число клиник, подчиненных Министерству здравоохранения Московской области и ОАО "РЖД" (с двух до четырех и с одной до трех соответственно), где планировалось открыть центры международных исследований. Задействованных в ММКИ московских негосударственных клиник стало больше на одну (21 против 20 годом ранее). Сократилось в Москве число вовлеченных в ММКИ клиник, подчиненных Минздраву России (с 21 в 2018 г. до 20 по итогам 2019 г.) и другим федеральным органам власти (с 21 до 16).

По числу центров в Москве сильнее всего изменился сектор клиник ОАО "РЖД", где число одобренных для проведения ММКИ центров выросло на 57%, с 7 до 11. Средний рост порядка 15% по

числу центров продемонстрировали клиники Минздрава Московской области (с 29 до 34), федеральных органов (кроме Минздрава России) (с 76 до 86) и Департамента здравоохранения г. Москвы (со 120 до 139). На 17% сократилось число центров, одобренных для проведения ММКИ, в негосударственной системе здравоохранения (с 66 до 55). Неизменным (248) осталось число центров в медицинских организациях, подчиненных Минздраву России.

По коэффициенту активности, который рассчитывается как отношение числа одобренных для проведения ММКИ центров к числу участвующих в новых ММКИ клиник, в 2019 г. в Москве лидируют организации, подчиненные Минздраву России. Так как число задействованных в новых ММКИ клиник сократилось на одну, а число одобренных центров совпало с прошлогодним, при минимальном изменении абсолютных показателей относительный (активность), который и так был самым высоким в регионе, еще немного вырос (с 11,8 до 12,4). Для организаций, подчиненных Министерству здравоохранения Московской области, коэффициент активности существенно сократился (с 14,5 до 8,5), что объясняется двукратным ростом числа клиник при росте числа центров только на 17%. Похожая ситуация в секторе ОАО "РЖД": трехкратный рост привлеченных к проведению ММКИ клиник «разбавил» прирост центров, что обернулось уменьшением коэффициента активности (с 7 до 3,7). Рост активности (с 3,6 до 5,4) клиник федеральных органов власти (за исключением минздравовских) обеспечило сокращение числа задействованных медицинских организаций при одновременном увеличении числа одобренных центров. Уменьшение коэффициента активности клиник, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы, объясняется тем, что рост числа клиник-участниц ММКИ заметно обогнал рост числа одобренных в этих клиниках центров. В негосударственной системе здравоохранения – единственном секторе, где число одобренных центров сократилось – это сокращение дополнительно усилилось в результате привлечения к ММКИ одной клиникой больше, чем год назад. В итоге коэффициент активности снизился с 3,3 до 2,6.

Таблица 10

Активность участия медицинских организаций г. Москвы в проведении ММКИ в зависимости от принадлежности						
Принадлежность медицинских организаций	Число мед. организаций, участвующих в новых ММКИ		Число центров, одобренных для проведения ММКИ		Коэффициент активности (отношение числа новых центров к числу мед. организаций)	
	2019	2018	2019	2018	2019	2018
Министерство здравоохранения Российской Федерации	20	21	248	248	12,4	11,8
Министерство здравоохранения Московской области	4	2	34	29	8,5	14,5
Федеральные органы (за исключением Минздрава России)	16	21	86	76	5,4	3,6
Департамент здравоохранения г. Москвы	33	25	139	120	4,2	4,8
ОАО "РЖД"	3	1	11	7	3,7	7,0
Негосударственная система здравоохранения	21	20	55	66	2,6	3,3
ВСЕГО	97	90	573	546	5,9	6,1

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В Санкт-Петербурге по росту числа вовлеченных в проведение ММКИ медицинских организаций лидирует негосударственная система здравоохранения: число задействованных в международных проектах клиник увеличилось с 37 до 47. Небольшой прирост наблюдался и среди учреждений, подчиненных Комитету по здравоохранению Санкт-Петербурга, федеральным органам власти (кроме Минздрава России) и самому Минздраву России (на три, с 51 до 54, на две, с 9 до 11, и на одну, с 10 до 11, клинику больше соответственно). Среди задействованных в ММКИ медицинских организаций

областного подчинения стало на две клинки меньше (одна против трех в 2018 г.). В ведомстве ОАО "РЖД" в Петербурге, как и год назад, только одна медицинская организация, включенная в ММКИ.

В единственной клинике ОАО "РЖД" в 2019 г. было одобрено на пять центров ММКИ больше, чем в 2018 г. (рост на 38%, с 13 до 18). Это обеспечило ей рост коэффициента активности на те же пять пунктов. А вот в негосударственной системе здравоохранения Петербурга рост числа одобренных центров с 143 до 173 (т.е. на 21%) не смог угнаться за ростом числа клиник, поэтому коэффициент активности в итоге немного снизился (с 3,9 до 3,7). Медицинские организации, подчиняющиеся Минздраву России, продемонстрировали прирост числа одобренных центров с 187 до 207 (11%), но так как одновременно выросло и число вовлеченных в ММКИ клиник, коэффициент активности остался практически неизменным (18,7 в 2018 г. и 18,8 в 2019 г.). В клиниках Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга число одобренных центров выросло на 6%, с 264 до 279, но так как на ту же долю выросло и число вовлеченных в ММКИ медицинских организаций, коэффициент активности остался тем же, 5,2. На 17% (с 69 до 57) сократилось число центров в клинках федеральных органов (кроме Минздрава России), а так как параллельно выросло число задействованных в ММКИ организаций, коэффициент активности в этом секторе упал с 7,7 до 5,2. Сильнее всего сократилось число центров в клиниках Комитета по здравоохранению Ленинградской области – на 30%, с 44 до 31, но так как число задействованных в ММКИ медицинских организаций сократилось втрое, коэффициент активности значительно вырос, с 14,7 до 31.

Таблица 11

Активность участия медицинских организаций г. Санкт-Петербург в проведении ММКИ в зависимости от принадлежности						
Принадлежность медицинских организаций	Число мед. организаций, участвующих в новых ММКИ		Число центров, одобренных для проведения ММКИ		Коэффициент активности	
	2019	2018	2019	2018	2019	2018
Комитет по здравоохранению Ленинградской области	1	3	31	44	31,0	14,7
Министерство здравоохранения Российской Федерации	11	10	207	187	18,8	18,7
ОАО "РЖД"	1	1	18	13	18,0	13,0
Федеральные органы (за исключением Минздрава России)	11	9	57	69	5,2	7,7
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга	54	51	279	264	5,2	5,2
Негосударственная система здравоохранения	47	37	173	143	3,7	3,9
ВСЕГО	125	111	765	720	6,1	6,5

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

АКТИВНОСТЬ УЧАСТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

В таблице 12 представлен рейтинг, отражающий активность медицинских организаций в исследованиях биоэквивалентности.

Большинство организаций остались в Топ-15 с 2018 г. Новых имен в 2019 г. только три: Ярославская областная клиническая наркологическая больница, клиника ООО «Экс севен клиникал ресеч», г. Санкт-Петербург, и Кардиологический диспансер, г. Иваново.

Таблица 12

Топ-15 медицинских организаций по активности участия в исследованиях биоэквивалентности, разрешенных в 2019 г.					
Место в рейтинге	Наименование медицинской организации	Общее число КИ б/э	Число КИ б/э отеч. спонсоров	Число КИ б/э зарубежных спонсоров	Число КИ б/э и рейтинг центра в 2018 г.
1	ООО "Медицинский Центр Пробиотек", Московская область, г. Серпухов	28	23	5	17 (2)
2	ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2», г. Ярославль	23	19	4	31 (1)
3–4	ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург	17	11	6	13 (6)
3–4	ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, г. Санкт-Петербург	17	9	8	7 (8–11)
5	ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль	16	15	1	3 (19–23)
6–7	ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск	13	6	7	15 (4)
6–7	ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	13	4	9	6 (12–14)
8–9	ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3», г. Ярославль	12	9	3	7 (8–11)
8–9	ООО «Экс севен клиникал ресеч», г. Санкт-Петербург	12	7	5	3 (19–23)
10–11	ОБУЗ «Кардиологический диспансер», г. Иваново	10	7	3	3 (19–23)
10–11	ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», г. Санкт-Петербург	10	10		9 (7)
12–13	ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва	9	1	8	14 (5)
12–13	ООО «Клиника семейного врача +», г. Нижний Новгород	9	8	1	7 (8–11)
14	НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги», г. Ярославль	8	6	2	16 (3)
15	ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", г. Казань	6	6		6 (12–14)

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2019

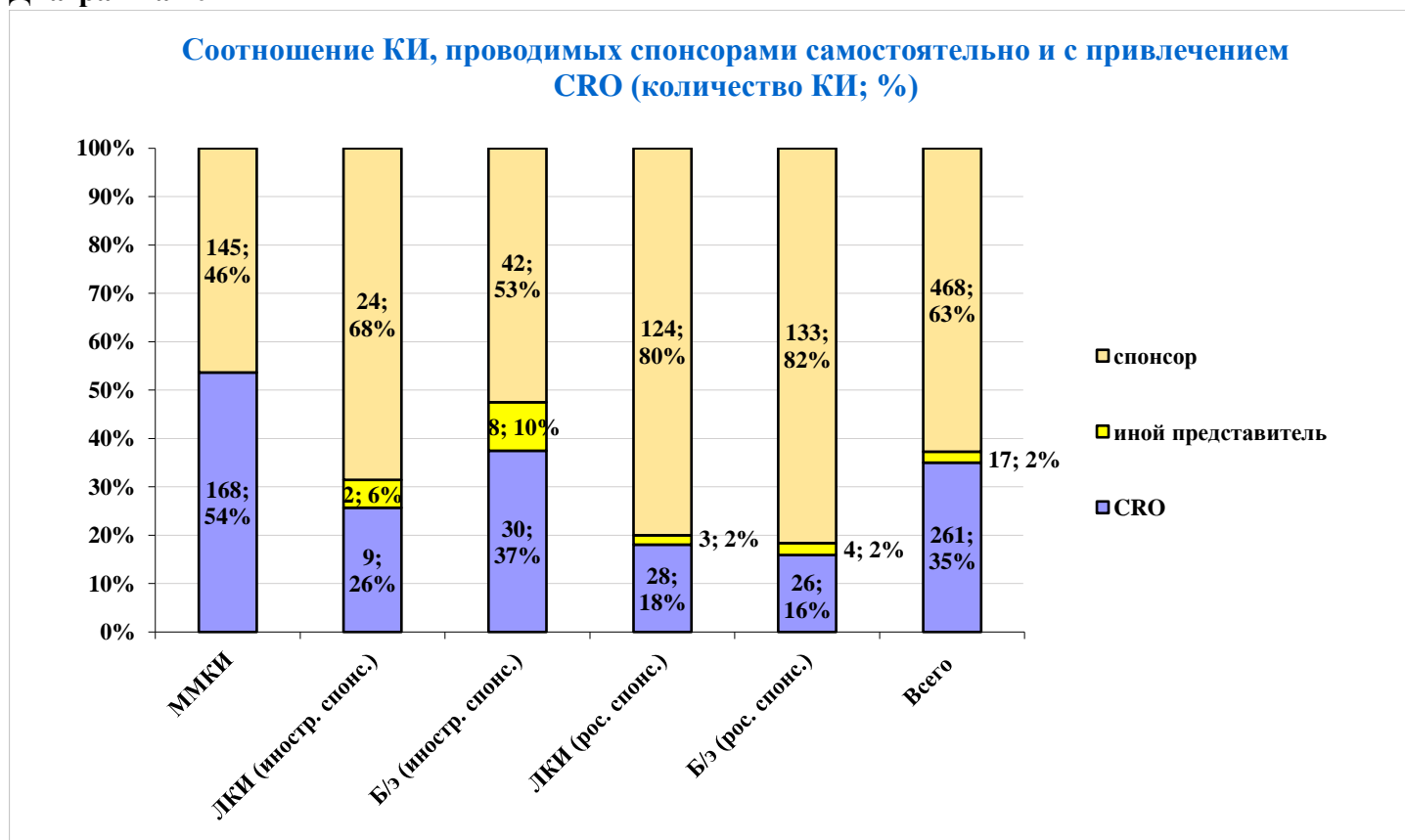
Ниже представлено описание активности основных участников рынка в различных видах клинических исследований. Применяемая классификация подробнее изложена в соответствующих разделах Информационно-аналитических бюллетеней № 14 и 12.

Спонсоры и CRO, общая структура распределения

Диаграмма 10 показывает, какая часть выданных в 2019 г. разрешений фигурирует в реестре Минздрава как разрешения на проведение исследования самими спонсорами, а какая – на проведение исследования с привлечением третьих лиц.

В целом по итогам 2019 г. 63% разрешенных исследований проводят сами спонсоры – минимальное значение за время наблюдений АОКИ (69% в 2018 г., 67% в 2017 и 2015 гг., 66% в 2016 г.). Для CRO показатель в 35%, напротив, максимальный (30% по итогам 2018 г., 31% 2017 г., 25% в 2016 г. и 29% в 2015 г.). Но следует оговориться, что изменение может быть вызвано не только увеличением активности CRO, но и более точным отражением фактов их привлечения в реестре Минздрава России¹⁵, который служит для нас источником данных. Не исключено и одновременное влияние этих факторов.

Диаграмма 10



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

¹⁵ В предыдущих выпусках мы отмечали, что активность CRO по факту может быть выше, так как реестр разрешений Минздрава России не всегда полно отражает информацию о привлечении спонсорами контрактных исследовательских организаций.

ММКИ традиционно примерно поровну делятся на исследования, которые проводят сами спонсоры, и те, к проведению которых были привлечены CRO. Основные пропорции сохраняются и для других видов исследований. По итогам 2019 г. обращает на себя внимание только некоторый рост активности «иных представителей»¹⁶ с восьми разрешений в 2018 г. до 17 в 2019 г. (т.е. с 1% до 2% всех разрешений за год), особенно в исследованиях биоэквивалентности иностранных спонсоров (четыре разрешения и доля в 6% в 2018 г. при, соответственно, восьми и 10% в 2019 г.).

Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры

Десятка спонсоров, получивших в 2019 г. больше всего разрешений на проведение ММКИ, представлена в таблице 13.

Большинство компаний присутствовали в рейтинге и в прошлые годы. В 2019 г. из десятки лидеров выбыли Pfizer, AstraZeneca и AbbVie. После двухлетнего перерыва вернулся Novo Nordisk. Впервые с 2015 г. в десятку лидеров попал Amgen.

Merck & Co. нарастил число полученных разрешений с 13 в 2018 г. до 29 по итогам 2019 г., а Novartis получил на девять разрешений меньше, чем годом ранее. В результате впервые за время наблюдений АОКИ Novartis уступил первое место, проиграв компании, занимавшей в 2018 г. лишь пятое–шестое место.

Самое заметное падение по сравнению с 2018 г. демонстрирует F. Hoffmann-La Roche, перешедший со второго места на седьмое из-за двукратного сокращения числа полученных за год разрешений на ММКИ.

Таблица 13

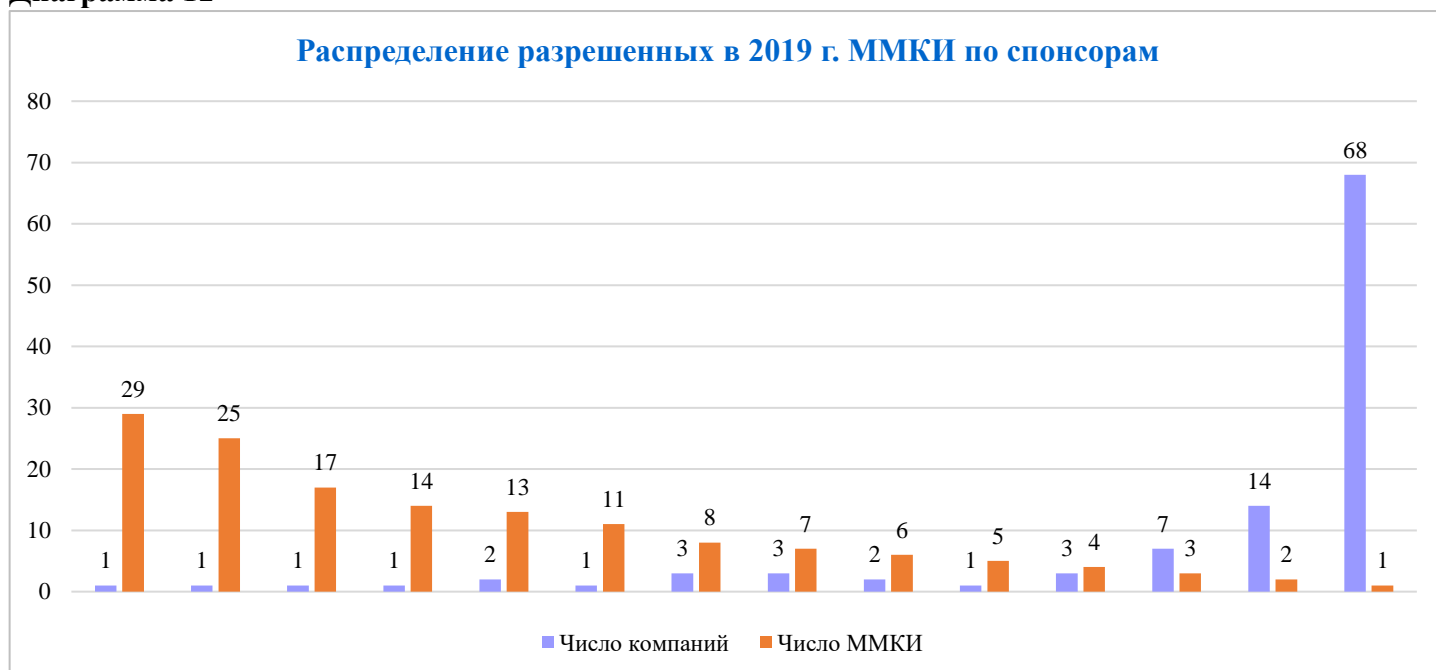
Топ-10 спонсоров по полученным разрешениям на ММКИ, 2019 г.					
Место в рейтинге, 2019 г.	Компания (вкл. отдельные компании, входящие в группу, а также самостоятельные подразделения)	Проводят сами	Проводят силами CRO	Всего	Кол-во КИ; место в рейтинге 2018 г.
1	Merck & Co.	29	–	29	13 КИ; 5–6
2	Novartis (вкл. Hexal)	23	2	25	32 КИ; 1
3	Janssen Pharmaceutica (вкл. Actelion)	16	1	17	15 КИ; 3–4
4	Bristol-Myers Squibb (вкл. Celgene и Impact Biomedicines)	6	8	14	12 КИ; 7–8
5–6	Eli Lilly	13	–	13	8 КИ; 10–11
5–6	Sanofi (вкл. Sanofi Pasteur и Genzyme Corporation)	10	3	13	9 КИ; 9
7	F. Hoffmann-La Roche	10	1	11	23 КИ; 2
8–10	Allergan	–	8	8	8 КИ; 10–11
8–10	Amgen	8	–	8	2 КИ; 23–32
8–10	Novo Nordisk	8	–	8	3 КИ; 20–22

Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 11 представлено распределение выданных в 2019 г. разрешений на ММКИ среди спонсоров. Из 108 компаний две получили более 20 разрешений каждая, пять – от 11 до 20 разрешений, восемь компаний – от шести до десяти. Менее пяти разрешений получили 93 спонсора, из них 68 – по одному разрешению. Общее число спонсоров, получивших в 2019 г. разрешения на проведение ММКИ (108) увеличилось по сравнению с 2018 г. сразу на 14 (тогда их было 94).

¹⁶ Организации, для которых проведение клинических исследований не является основным видом деятельности, но которые могут взять на себя выполнение этой задачи. Например, вывод препарата на рынок, включая регистрацию, для которой российское законодательство предусматривает проведение локальных исследований.

Диаграмма 11



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Международные многоцентровые клинические исследования, CRO

Десятка CRO, которые чаще других привлекались для проведения ММКИ согласно выданным в 2019 г. разрешениям, представлена в таблице 14.

IQVIA вновь заняла привычное для нее первое место, а прошлогодний лидер, Parexel, вернулся на пятую позицию, которую занимал в 2017 г. Остальные члены топ-10 тоже немного сместились, но их списочный состав почти не изменился, если не считать появления Worldwide Clinical Trials на девятом месте, сменившей Medpace и Synergy Research Group с их местами 9–11 годом ранее.

Таблица 14

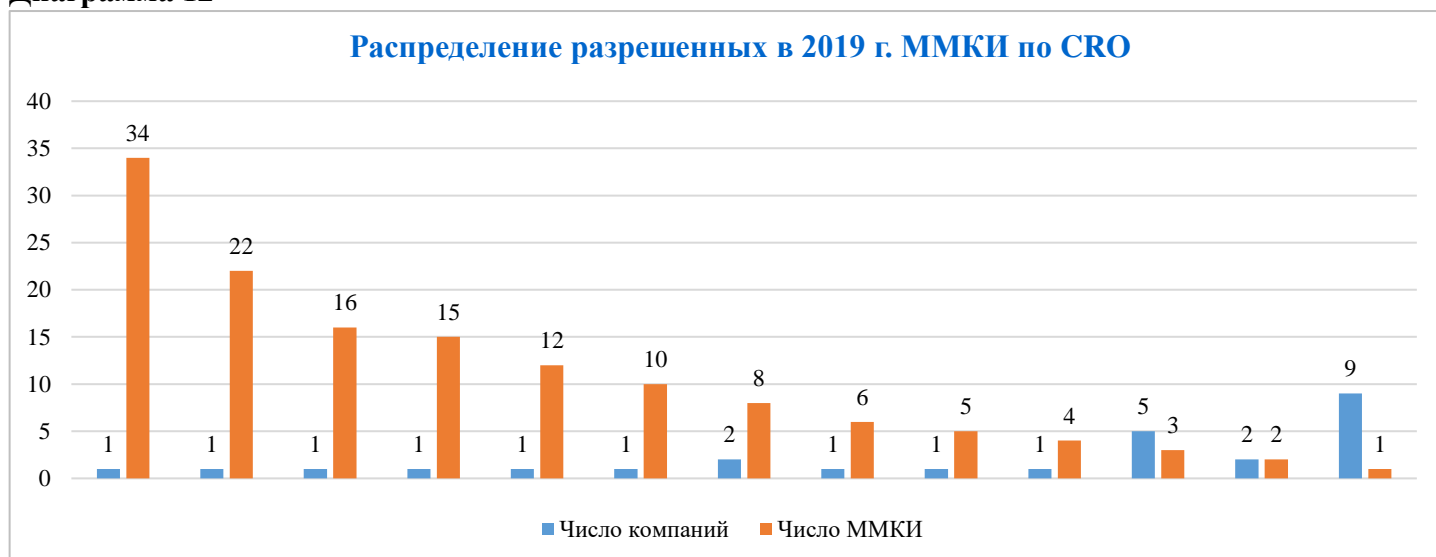
Топ-10 CRO по полученным разрешениям на ММКИ, 2019 г.				
Место в рейтинге, 2019 г.	Компания	Число ММКИ	Число спонсоров	Число ММКИ; место в рейтинге в 2018 г.
1	IQVIA	34	20	11 КИ; 5
2	Syneos Health	22	13	17 КИ; 2–3
3	PRA Health Sciences	16	9	6 КИ; 7–8
4	PPD	15	11	17 КИ; 2–3
5	Parexel	12	6	22 КИ; 1
6	ICON	10	8	10 КИ; 6
7–8	Covance	8	6	6 КИ; 7–8
7–8	PSI	8	5	13 КИ; 4
9	Worldwide Clinical Trials	6	2	2 КИ; 11–19
10	MB Quest	5	5	3 КИ; 9–11

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Распределение новых ММКИ среди контрактных исследовательских организаций представлено на диаграмме 12.

Из общего числа в 27 CRO (на три меньше, чем в 2018 г.) пять привлекались для проведения более чем десяти ММКИ, четыре – от шести до десяти исследований, и восемнадцать – для участия в пяти и менее международных проектах.

Диаграмма 12



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры

В таблице 15 представлена информация об иностранных спонсорах, получивших в 2019 г. больше всего разрешений на проведение локальных исследований и исследований биоэквивалентности.

Таблица 15

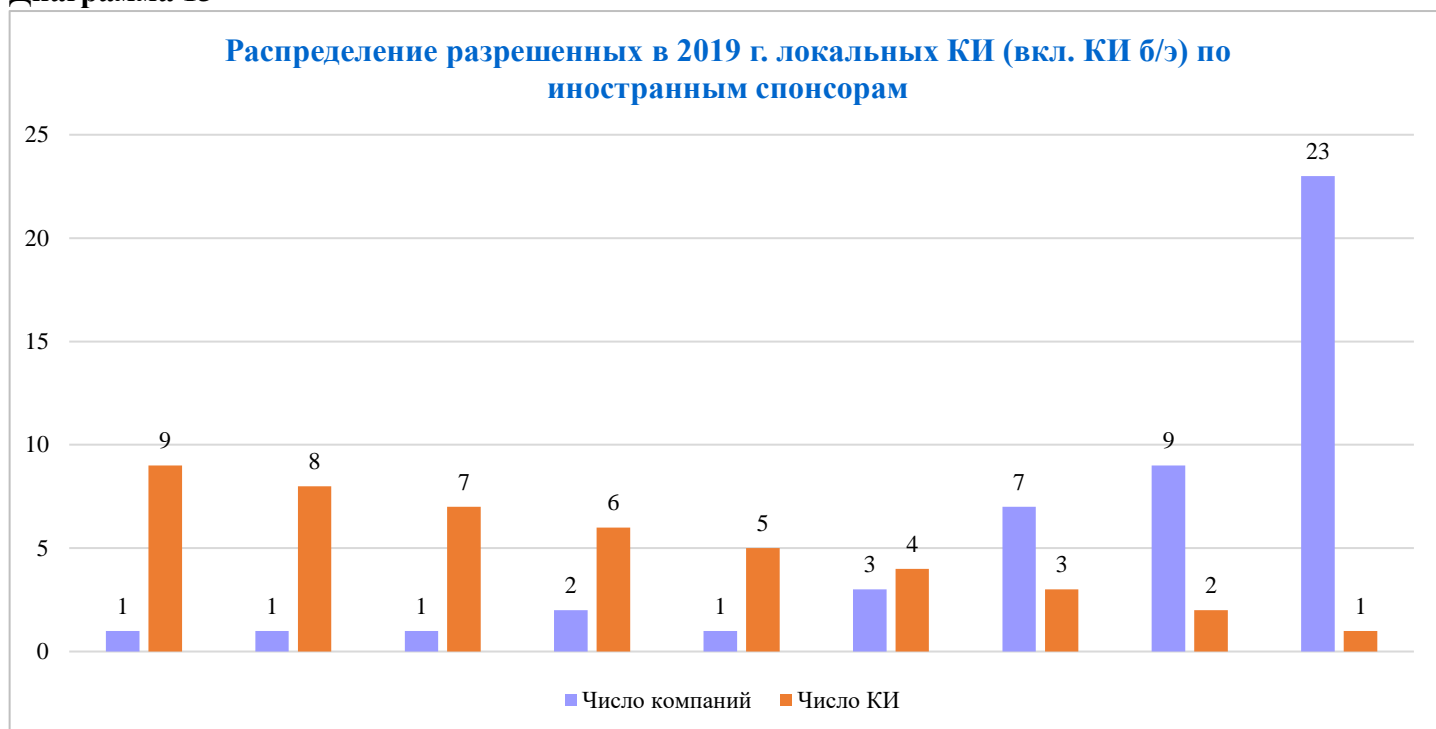
Топ иностранных спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2019 г.					
Место в рейтинге, 2019 г.	Компания	Проводят сами	Проводят силами СРО/иных представителей	Всего	Кол-во КИ; место в рейтинге в 2018 г.
1	Hetero Labs	9	–	9	9 КИ; 1
2	Gedeon Richter	–	8	8	п/а
3	KRKA	7	–	7	6 КИ; 3
4-5	Berlin-Chemie	–	6	6	п/а
4-5	Dr. REDDY's Lab.	6	–	6	3 КИ; 7-8
6	Rompharm Company	5	–	5	2 КИ; 9-16
7-9	Pharmland	–	4	4	1 КИ; 17-47
7-9	Polpharma (вкл. Medana Pharma)	4	–	4	7 КИ; 2
7-9	Xantis Pharma	–	4	4	2 КИ; 9-16

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Первое место осталось за Hetero Labs, третье за KRKA. В списке лидеров, как и в 2018 г., поднявшаяся на несколько строк компания Dr. REDDY's Lab. и спустившаяся ниже прошлогоднего результата Polpharma. Но в целом этот рейтинг больше склонен к обновлению, чем рассмотренный выше рейтинг спонсоров ММКИ, пять компаний в таблице 15 не попали в топ по итогам 2018 г.

Распределение новых локальных исследований и исследований биоэквивалентности среди иностранных компаний представлено на диаграмме 13. В бюллетене по итогам 2018 г. отмечалась тенденция к сокращению числа спонсоров этих видов исследований, но в 2019 г. она замедлилась: в 2016 г. разрешения получили 99 компаний, в 2017 г. – 59, в 2018 г. – 47 и почти столько же в 2019 г. – 48.

Диаграмма 13



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, отечественные спонсоры

Таблица 16 знакомит с российскими спонсорами, лидирующими по числу разрешений на проведение локальных исследований и исследований биоэквивалентности в 2019 г.

С прошлого года место в рейтинге сохранили только Фармасинтез (вновь первый), Биокад (по-прежнему второе место), Атолл и Р-Фарм (строки 8–11 против 5–6 в 2018 г. у обоих). Остальная часть списка обновилась. Лидеры по приросту разрешений – Амедарт, Канонфарма продакшн и вновь образованная компания Алиум.

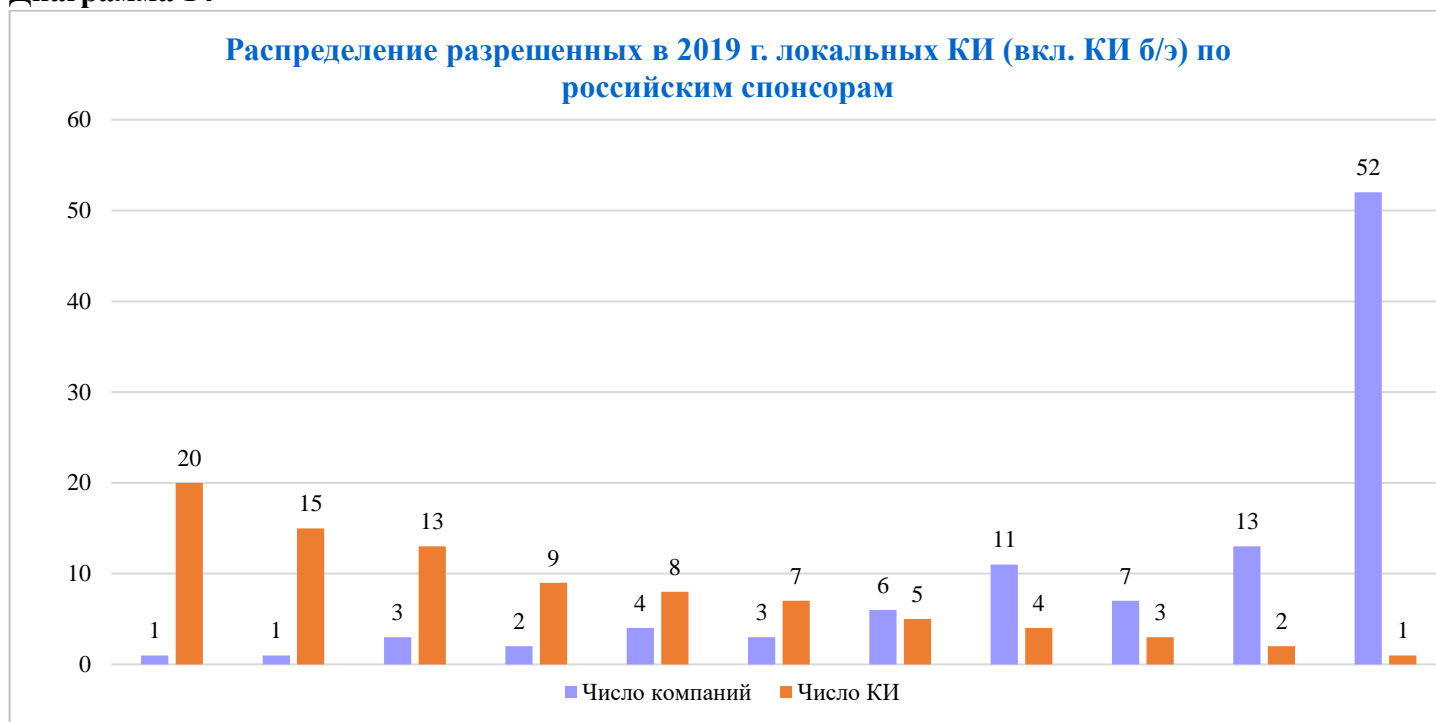
Таблица 16

Топ-10 российских спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2019 г.					
Место в рейтинге 2019 г.	Компания	Проводят сами	Проводят силами CRO	Всего	Кол-во КИ; место в рейтинге 2018 г.
1	"Фармасинтез" (вкл. "Фармасинтез-Норд" и "Фармасинтез-Тюмень")	20	–	20	23 КИ; 1
2	"Биокад"	15	–	15	13 КИ; 2–4
3–5	"Алиум" (объединенная компания ФП "Оболенское" и Биннофарм)	13	–	13	3 КИ; 21–29 – ФП "Оболенское"; 2 КИ; 30–41 – "Биннофарм"
3–5	"Амедарт"	13	–	13	n/a
3–5	"Канонфарма продакшн"	13	–	13	5 КИ; 11–17
6–7	"Генериум"	9	–	9	4 КИ; 18–20
6–7	"Герофарм"	9	–	9	3 КИ; 21–29
8–11	"Атолл"	8	–	8	12 КИ; 5–6
8–11	"Биоком"	–	8	8	n/a
8–11	"МедИнвест"	–	8	8	1 КИ; 42–94
8–11	"Р-Фарм"	8	–	8	12 КИ; 5–6

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 14 отражает распределение разрешений на проведение локальных исследований и исследований биоэквивалентности, выданных в 2019 г. российским спонсорам. Разрешения получили 103 компании, на девять больше, чем по итогам 2018 г.

Диаграмма 14



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, CRO

В таблице 17 представлены CRO, наиболее активно привлекавшиеся в 2019 г. к проведению локальных исследований и исследований биоэквивалентности.

Таблица 17

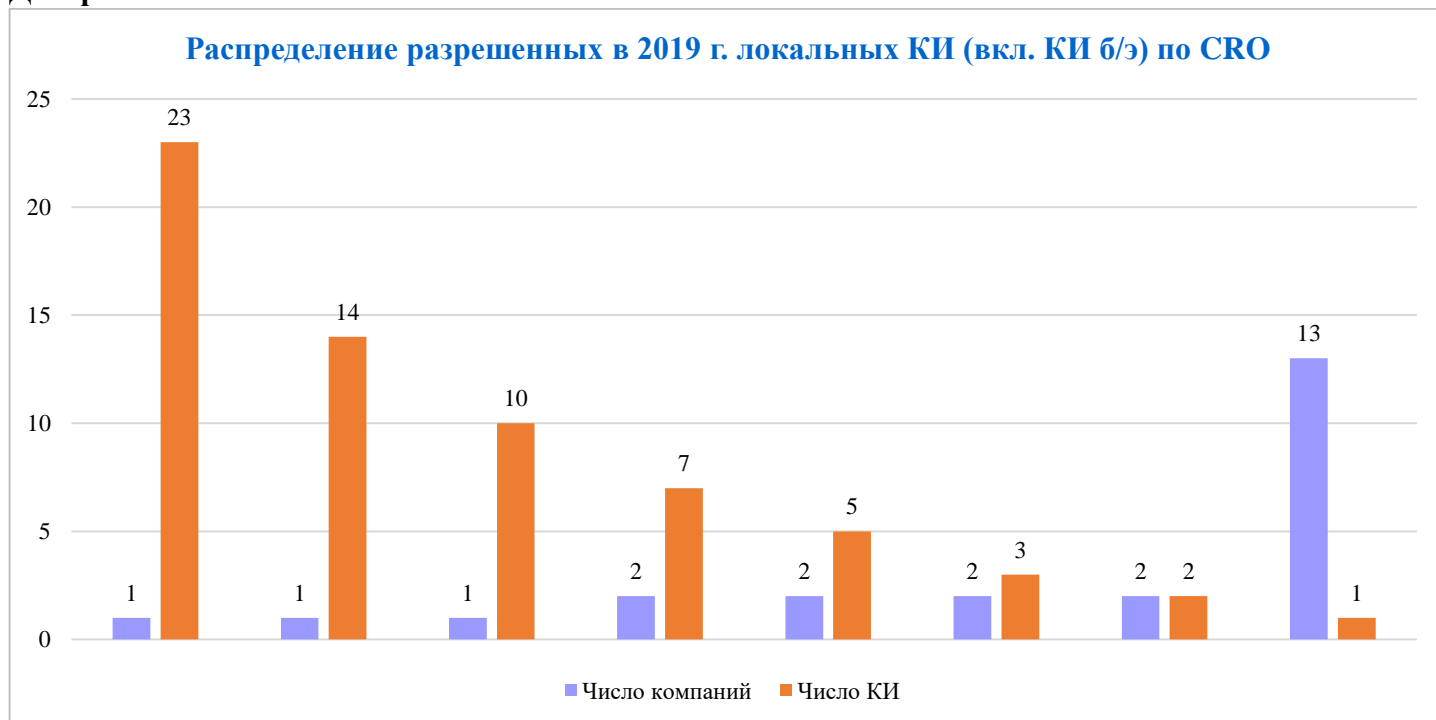
Топ-10 CRO, участвующие в проведении локальных КИ и исследований б/э (по разрешениям за 2019 г.)						
Место в рейтинге, 2019 г.	Компания	Число КИ иностранных спонсоров	Число КИ российских спонсоров	Общее число локальных КИ	Число спонсоров	Число локальных КИ в 2018 г.
1	"Пробиотек"	9	14	23	8	2 КИ; 9–11
2	"МДА"	1	13	14	6	6 КИ; 3
3	"Синерджи Ресерч Групп"	9	1	10	3	4 КИ; 5–7
4–5	"Ифарма"	2	5	7	6	11 КИ; 1
4–5	"Эр энд ди фарма"	–	7	7	4	7 КИ; 2
6–7	"Биомапас"	5	–	5	1	n/a
6–7	"Экс севен Клиникалс энд Фармасьютикалс ресерч"	4	1	5	3	4 КИ; 5–7
8–9	"ИФАР"	3	–	3	1	n/a
8–9	"Эс-Си-Ти"	2	1	3	3	n/a
10–11	"Лиганд ресерч"	–	2	2	2	1 КИ; 12–20
10–11	"ОСТ Рус"	–	2	2	2	3 КИ; 8

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Прошлогодние лидеры, Ифарма и Эр энд ди фарма, спустились на 4–5 места. В 2019 г. рейтинг возглавил Пробиотек (место 9–11 год назад), за ним следуют поднявшаяся с третьего места МДА и Синерджи Ресерч Групп, занимавшая в 2018 г. место 5–7. Новые имена в списке лидеров: Биомапас, ИФАР, Эс-Си-Ти и продемонстрировавшая существенный рост Лиганд ресерч.

На диаграмме 15 представлено распределение локальных исследований и исследований биоэквивалентности по контрактным исследовательским организациям. Всего в 2019 г. к проведению этих видов исследований привлекались 24 CRO, на четыре больше, чем в 2018 г.

Диаграмма 15



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

СРОКИ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЙ

В ежегодном опросе о сроках получения разрешительных документов, необходимых для проведения клинических исследований, в феврале 2020 г. приняли участие 33 компании-члена АОКИ и АИРМ. Обрабатывались данные по заявлениям, поданным в 2019 г., а также по поданным ранее, если решения по ним были приняты в 2019 г. Более подробно с методологической стороной мониторинга сроков можно познакомиться в соответствующих разделах предыдущих выпусков бюллетеней АОКИ.

Результаты опроса представлены в таблице 18. По сравнению с итогами 2018 г. изменения незначительные. Средний срок выдачи разрешения на проведение клинического исследования сократился на пять дней, с 92 до 87. Разрешения на ввоз лекарственных препаратов в 2019 г. организаторы в среднем получали на один день дольше, чем в 2018 г., не за 14, а за 15 дней. Средний срок выдачи разрешений на внесение изменений в протокол вырос на один день. По иным подачам – на три дня.

Таблица 18

Сроки выдачи основных разрешений Минздравом России, 2019					
	законодательство: срок (рабочие/ календ. дни)	практика: средний срок (календ. дни)	практика: минимальный срок (календ. дни)	практика: максимальный срок (календ. дни)	величина выборки
Разрешение на проведение КИ*	41/57**	87	51	273	257
Разрешение на ввоз лекарственных препаратов для КИ	8/12	15	5	51	428
Разрешение на ввоз/вывоз биообразцов	13/19	20	4	54	974
Разрешение на внесение изменений в протокол	34/48	48	8	84	446
Иные подачи***	25/35	29	8	142	835

Источник: мониторинг АОКИ и АИРМ сроков выдачи разрешительных документов

* По всем заявлениям вне зависимости от наличия запросов экспертных организаций или Минздрава. В случае наличия запроса время на ответ не исключено из расчета;

** При отсутствии запросов экспертных организаций или Минздрава России;

*** Продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.

В таблице 19 приводится статистика нарушений сроков выдачи разрешительных документов. Едва заметно подросли за год доли выданных в срок разрешений на проведение клинических исследований (с 21,8% до 22,8%), на ввоз/вывоз биообразцов (с 41,7% до 42,7%), на внесение изменений в протокол (с 64,4% до 64,8%). Напротив, заметно сократились доли выданных в срок разрешений на ввоз препаратов (с 44,3% до 34,6%) и особенно разрешений при иных подачах (с 91,5% до 78,9%).

Чаще всего при нарушениях фактические сроки выдачи разрешений превышали установленные законом менее чем в 1,5 раза. Ощутимая доля нарушений сроков в 1,5–2 раза зафиксирована в 2019 г. только при выдаче разрешений на ввоз препаратов (15,7% всех разрешений этого вида) и ввоз/вывоз биообразцов (7,5%). Наконец, хотя и редко, отмечаются случаи превышения сроков выдачи отдельных видов разрешений более чем в два раза: 6,7% разрешений на ввоз препаратов, 0,7% разрешений на ввоз/вывоз биообразцов, 0,2% для разрешений по иным подачам. Эти данные примерно соответствуют структуре нарушений сроков выдачи по разным видам разрешений за 2018 г.

Таблица 19

Статистика нарушений сроков выдачи разрешительных документов, 2019 г. vs 2018 г.								
		Разрешения, выданные в срок	Разрешения, выданные с нарушением сроков					
			всего	менее чем в 1,5 раза	в 1,5–1,9 раз	в 2–2,9 раз	в 3–3,9 раз	в 4 раза и более
на проведение КИ*	2019 г.	22,8%	77,2%	76,5%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%
	2018 г.	21,8%	78,2%	73,3%	4,9%	0,0%	0,0%	0,0%
на ввоз препаратов	2019 г.	34,6%	65,4%	43,0%	15,7%	6,3%	0,2%	0,2%
	2018 г.	44,3%	55,7%	38,8%	12,0%	4,2%	0,5%	0,2%
на ввоз/вывоз биообразцов	2019 г.	42,7%	57,3%	49,1%	7,5%	0,7%	0,0%	0,0%
	2018 г.	41,7%	58,3%	47,7%	9,3%	1,3%	0,0%	0,0%
на внесение изменений в протокол	2019 г.	64,8%	35,2%	32,1%	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	2018 г.	64,4%	35,6%	33,3%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
иные подачи**	2019 г.	78,9%	21,1%	19,5%	1,3%	0,0%	0,1%	0,1%
	2018 г.	91,5%	8,5%	7,1%	1,3%	0,1%	0,0%	0,0%

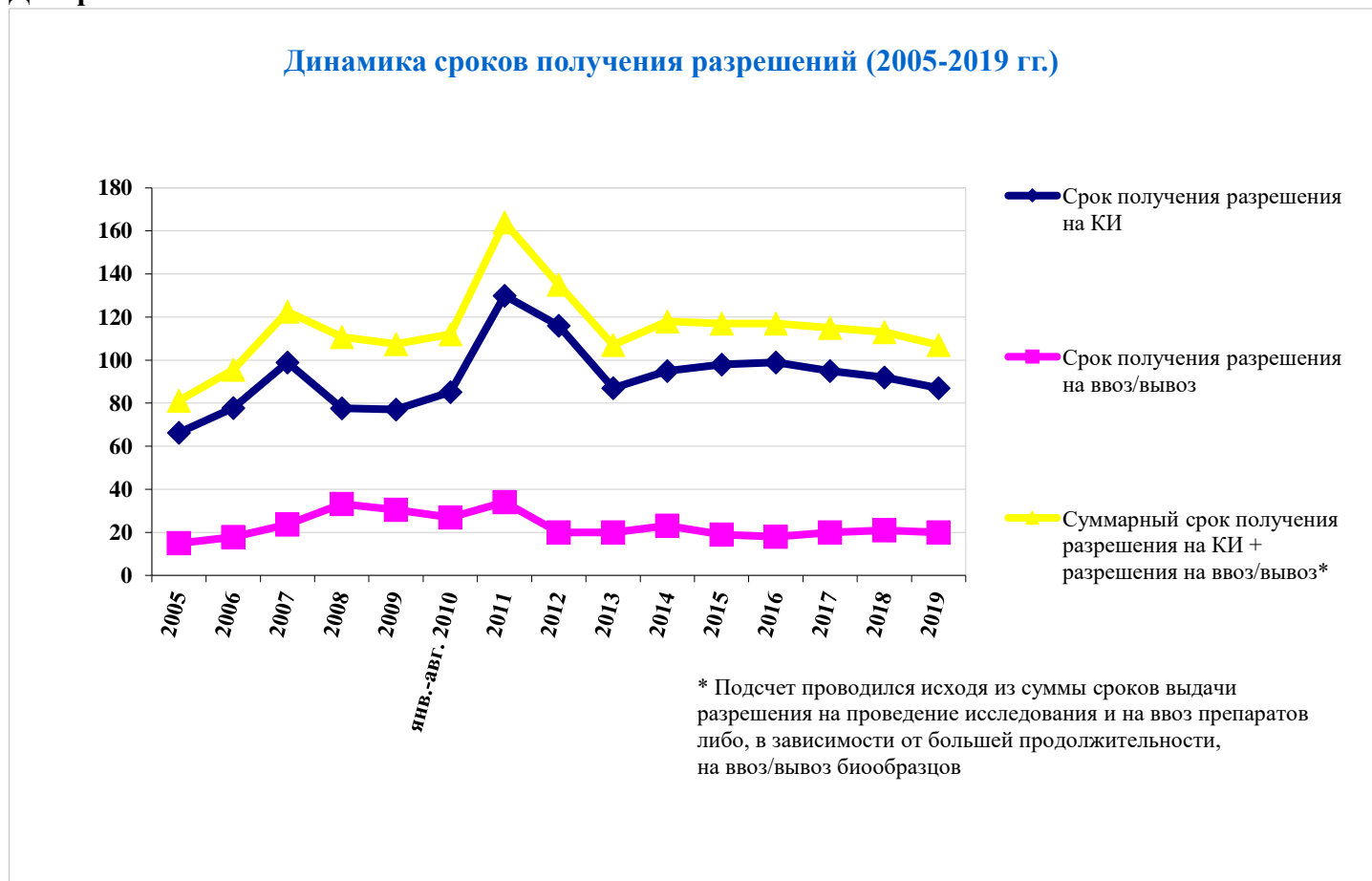
Источник: мониторинг АОКИ и АИРМ сроков выдачи разрешительных документов

* Расчет нарушений сроков по разрешениям на клинические исследования осуществлялся исключительно по заявлениям, где отсутствовали запросы экспертных организаций или Минздрава России

** Продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.

Диаграмма 16 позволяет проследить изменение сроков выдачи разрешительных документов с 2005 г. и убедиться в стабильности этих показателей на протяжении последних семи лет.

Диаграмма 16



Источник: мониторинг АОКИ и АИРМ сроков выдачи разрешительных документов

ИМПОРТ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ниже, в таблицах 20 и 21, приводится статистика по импорту в Российскую Федерацию лекарственных препаратов, предназначенных для проведения клинических исследований, включая препараты сравнения и сопутствующей терапии.

По сравнению с 2018 г. объем импорта увеличился по всем анализируемым параметрам. Общая стоимость поставок лекарственных средств, предназначенных для использования в клинических исследованиях, в рублевом эквиваленте выросла на 12,3%. В долларовом выражении прирост составил 9%. Соответствующие показатели прироста в рублях демонстрируют суммы НДС (на 12% больше, чем по итогам 2018 г.) и таможенных пошлин (12,3%), а также показатель «НДС+ТП+ТС» (12,2%). Сумма таможенных сборов выросла еще больше – на 25,1%.

Таблица 20

Объем импорта в Российскую Федерацию лекарственных препаратов для клинических исследований, 2018–2019 гг.		
Параметр	2018 г.	2019 г.
Общая стоимость поставок, руб.	14 456 760 247	16 241 047 409
Общая стоимость поставок, \$	230 850 496	251 611 534
Сумма НДС, руб.	1 492 894 044	1 672 642 159
Сумма таможенных пошлин (ТП), руб.	435 953 057	489 490 838
Сумма таможенных сборов (ТС), руб.	14 909 846	18 654 524
НДС+ТП+ТС, руб.	1 943 756 947	2 180 787 522

Источник: RNC Pharma

С производителями, чьи препараты по итогам 2019 г. имели самые большие доли в объеме импорта лекарственных средств для проведения исследований, можно познакомиться, заглянув в таблицу 21. Традиционно напоминаем, что не всегда перечисленные компании сами обеспечивают столь высокий объем импорта своих препаратов. Ввозить лекарственные средства указанных производителей могут также CRO и компании-конкуренты, которым нужны препараты сравнения или базовой терапии. Доля поставок, которая приходится на саму компанию-производителя, указана в отдельном столбце таблицы.

Сравнение с результатами прошлого года показывает, что большинство компаний остались в десятке лидеров по импорту, за исключением занимавших седьмое место GSK и девятое место Kyowa Corp. Им на смену пришли Alexion Pharmaceuticals и Sanofi (восьмое и девятое места по итогам 2019 г. соответственно).

Таблица 21

Топ-10 фармацевтических компаний по импорту лекарственных препаратов для клинических исследований, 2019 г.					
№	Компания	Стоимость поставок, руб.	Число поставок	Импортируют сами, %	Место в рейтинге в 2018 г.
1	Novartis	2 058 268 863	438	91,2%	2
2	Merck & Co.	2 042 188 361	185	77,6%	3
3	Johnson & Johnson	1 616 469 566	189	53,8%	1
4	F. Hoffmann-La Roche	1 541 427 821	214	33,5%	4
5	BMS, вкл. Celgene Corp.	930 911 331	146	24,0%	BMS – 16; Celgene – 8
6	Pfizer	708 069 095	141	48,9%	6
7	Amgen	634 605 045	188	61,4%	10
8	Alexion Pharmaceuticals	479 465 656	26	0,0%	15
9	Sanofi	398 068 857	114	92,7%	11
10	Merck Group	380 194 782	26	0,0%	5

Источник: RNC Pharma

ММКИ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ

Хотя клинические исследования с участием детей вызывали интерес у индустрии всегда, мы впервые предпринимаем попытку обобщить доступную информацию об исследованиях с педиатрической (т.е. только с несовершеннолетними) и смешанной (и младше, и старше 18 лет) популяцией. Точнее, ниже описана лишь часть таких исследований. Во-первых, для пробного захода на тему нам показалось достаточным описать исследования, разрешения на проведение которых были выданы на протяжении 2019 г. Во-вторых, ограниченная выборка обусловлена тем, что в реестре разрешений Минздрава РФ возраст пациентов не указывается, так что для локальных исследований с участием детей ключевой параметр – возрастной диапазон участников – остается неизвестным. Поэтому мы вынужденно ограничиваемся описанием только международных многоцентровых исследований.

Для ММКИ возрастной диапазон удается частично восстановить, опираясь на данные ClinicalTrials.gov и ClinicalTrialsRegister.eu. Но даже если в мировом масштабе исследование включает пациентов младше 18 лет, в российских центрах могут набирать только взрослых, по разным причинам. Иногда спонсор решает, что несовершеннолетних участников наберут в центрах за пределами России, и тогда исследование в РФ изначально заявляется исключительно для взрослой популяции. Случается, что условие включения в ММКИ – участие в предыдущем исследовании спонсора, в котором в России детей набрать не удалось и, соответственно, участников младше 18-ти лет в новом исследовании тоже не может быть. Еще одна причина, вызывающая нашу особую озабоченность – Минздрав России при выдаче разрешения на проведение исследования может поднять нижнюю возрастную границу участников, вплоть до полного исключения несовершеннолетних пациентов. Поэтому для уточнения данных о возрастном диапазоне дополнительно потребовался опрос спонсоров.

Всего разрешений на ММКИ с участием детей в 2019 г. было выдано 66, это 21% от всех разрешений на ММКИ 2019 г. Из них 47 ММКИ (71%) с педиатрической популяцией. Еще 19 (29%) – со смешанной популяцией. Дополнительно к названным 66 исследованиям еще как минимум два ММКИ планировали включить поправкой в протокол пациентов до 18 лет в 2020 г. Одной компании в феврале 2020 г. частично удалось восстановить урезанный возрастной диапазон (подавался диапазон 1–18 лет, при первичной подаче одобрен 12–18, поправкой в протокол удалось включить детей от 6 лет¹⁷). Поправка ко второму протоколу, о которой рассказали наши члены, на момент написания материала еще готовилась к подаче.

Возрастной диапазон всех 66 ММКИ с участием детей можно проследить на диаграмме 17. Каждый столбик соответствует отдельному ММКИ, высота столбика – возрастному диапазону участников исследования. На диаграмме представлены и ММКИ со смешанной популяцией, но для них верхняя возрастная граница показана только до 20 лет, хотя в самих этих 19 исследованиях верхние границы возраста участников иные и обычно существенно выше 20.

Как уже было сказано, при выдаче разрешения на проведение исследования Минздрав в некоторых случаях повышает нижнюю границу возраста участников (порой не согласовав с заявителем), сведения с ClinicalTrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu о возрастном диапазоне не всегда действительны для России. Поэтому нам и пришлось провести упомянутый выше опрос большинства спонсоров ММКИ 2019 г. с участием детей. Мы постарались выяснить, был ли урезан возрастной диапазон при подаче. Это оказалось правдой как минимум в 16¹⁸ случаях (отражено на диаграмме красным и зеленым цветами), причем в четырех случаях из этих 16 (зеленый цвет на диаграмме) впоследствии удалось получить разрешение для

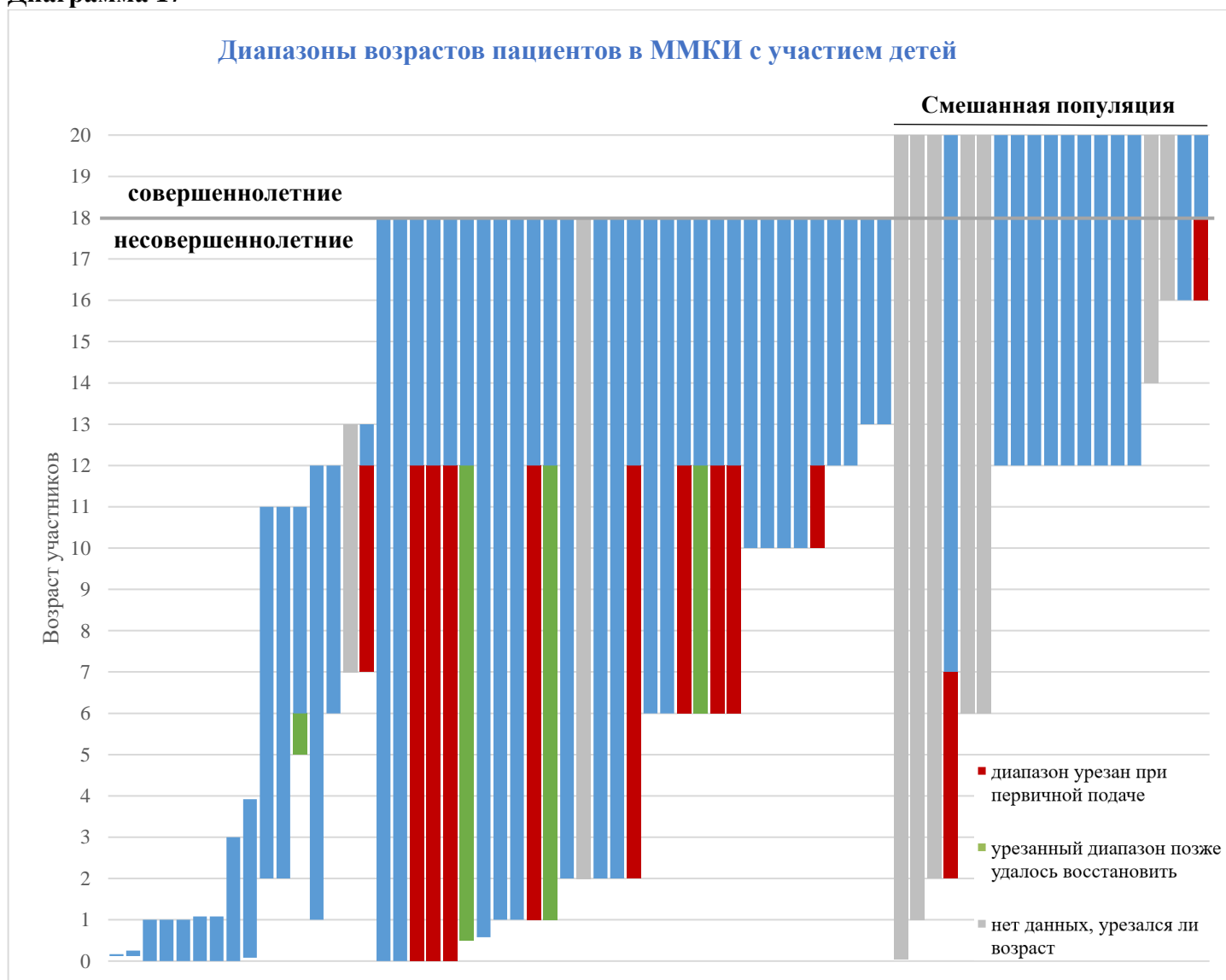
¹⁷ Этот случай не отражен на диаграмме.

¹⁸ Нам удалось опросить спонсоров 57 ММКИ из 66 ММКИ с участием детей, получивших разрешения в 2019 г. Еще девять ММКИ потенциально тоже могут оказаться «урезанными».

того возрастного диапазона, который предполагался изначально. Еще как минимум для четырех ММКИ из тех же 16 расширение урезанного возрастного диапазона спонсоры уже запросили или планируют запрашивать.

Соотнеся 16 «урезанных» исследований с общим числом 66 ММКИ, нужно учитывать, что опросить удалось не всех спонсоров. В общем виде соотношение долей выглядит так: 24% ММКИ 2019 г. с участием детей (16 ММКИ) – это исследования, где возрастной диапазон урезали при первичном одобрении, 14% (9 ММКИ, на диаграмме представлены серым) – те, о которых у нас нет полных данных, и 62% (41 ММКИ) – исследования, где нижнюю границу возраста участников при выдаче разрешения не поднимали.

Диаграмма 17



Источник: www.girls.rosminzdrav.ru, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, опрос спонсоров

На диаграмме видно, что чаще всего регулятор не разрешал включать в исследование детей младше 12 лет. Урезание возраста не всегда сопровождалось объяснением причины¹⁹, но, когда сопровождалось, обычно мотивировкой служила недостаточность данных по безопасности. Типичное

¹⁹ Едва ли можно назвать обоснованием причины следующий ответ на запрос одного из наших членов со стороны Совета по этике: Решение об урезании возраста «связано с тем, что в педиатрии сложились устойчивые возрастные градации: 0-2 года, 2-6 лет, 6-12 лет, старше 12 лет, основанные на анатомических и физиологических особенностях детского организма».

развитие событий после: спонсор собирает данные по безопасности для возрастной группы, для которой было выдано разрешение, подает их и запрашивает расширение возрастного диапазона до запанированного изначально. Если регулятор не находит причин для беспокойства, возрастной диапазон расширяют.

На первый взгляд, особенно взгляд неспециалиста, практика регулятора исключать из исследований детей до 12 лет без дополнительных данных по безопасности может показаться оправданной, уменьшающей риски. Однако такой взгляд расходится с международными рекомендациями по организации исследований с участием детей. Согласно руководству ICH E11(R1) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, «Сам по себе хронологический возраст не может служить достаточным основанием, однозначно разграничивающим подгруппы с разным уровнем развития в педиатрических исследованиях. При определении подгрупп в исследованиях с участием детей необходимо учитывать физиологическое развитие и зрелость органов, патофизиологию и естественный ход развития заболевания или состояния, доступные варианты лечения, а также фармакологию исследуемого препарата. Более того, произвольное разделение детей на подгруппы по хронологическому возрасту при некоторых состояниях может не иметь научной основы и необоснованно задерживать разработку лекарств у детей, ограничивая исследуемую популяцию»²⁰. В практике же российского регулятора дети до 12 лет (граница отсечения почти всегда именно эта) исключаются из исследований с самыми разными заболеваниями и препаратами, что вызывает сомнения в научной обоснованности всех вынесенных решений по сокращению возрастного диапазона.

Стоит отметить, что даже если возраст не был урезан, спонсоры, обратившиеся за разрешением на педиатрические исследования, чаще, чем спонсоры, заявившие исследование с участием только взрослых, получают запросы от ФГБУ НЦЭСМП, в том числе неоднократные, а это существенно увеличивает сроки получения разрешения. Кроме того, один из спонсоров в нашем опросе отметил, что в его исследовании возрастной диапазон в конце концов не был урезан, но для этого пришлось пойти на компромисс и уменьшить число несовершеннолетних пациентов, которых предполагалось набрать. То есть повышение нижней возрастной границы – далеко не единственный вид рисков, с которыми сталкиваются организаторы педиатрических исследований.

Диаграмма 18 отражает распределение ММКИ с участием детей по фазам. Остановимся подробнее на ранних фазах. Два исследования фазы I включают только педиатрическую популяцию. Это исследование пимавансерина у подростков с психическими расстройствами, инициированное Acadia Pharmaceuticals, и цефтолозана/тазобактама для лечения пневмонии у детей от 0 до 18 лет со спонсором Merck Sharp & Dohme. Исследование фазы I–II проводится Pharmacyclics LLC и нацелено на изучение безопасности и эффективности и подбору дозы ибрутиниба при лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов от одного до 21 года.

Все семь ММКИ фазы II включают только участников младше 18 лет. Три из них проводила компания Novartis: (1) дабрафениб в комбинации с траметинибом в терапии глиомы, (2) лигелизумаб при крапивнице, (3) добавление руксолитиниба к кортикостероидам для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации стволовых клеток. Кроме Novartis спонсорами исследований фазы II выступали Aeterna Zentaris (мациморелин при дефиците гормона роста), Merck Sharp & Dohme (позаконазол при инвазивном аспергиллезе), Novo Nordisk (сомапатитан при задержке роста) и Janssen Pharmaceutica (JNJ-53718678 при острой инфекции дыхательных путей).

²⁰ [ICH E11\(R1\) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population](https://www.fda.gov/media/101398/download), раздел 4. Аналогичное утверждение см. в <https://www.fda.gov/media/101398/download> на сайте FDA.

ММКИ фаз II–III проводили MedImmune (моноклональное антитело MEDI8897 против респираторно-синцитиального вируса у детей), Pfizer (PF-06651600 при алопеции у подростков и взрослых), Merck Sharp & Dohme (МК-7655А при бактериальной инфекции у детей), Allergan (бразикумаб у несовершеннолетних и взрослых с болезнью Крона).

Диаграмма 18



Источник: www.girls.rosminzdrav.ru, www.clinicaltrials.gov

Распределение ММКИ 2019 г. с участием детей по терапевтическим областям отражено в таблице 22 отдельно для исследований с педиатрической и со смешанной популяцией. Для исследований с педиатрической популяцией приводится также планируемое число российских участников. Из таблицы видно, что топ-3 терапевтических областей ММКИ с участием только несовершеннолетних – это инфекционные заболевания (11 ММКИ), эндокринология и неврология (по восемь каждая). Среди исследований со смешанной популяцией с большим отрывом лидирует гематология – семь ММКИ.

Таблица 22

Распределение по терапевтическим областям					
Терапевтическая область	ММКИ с педиатрической популяцией			ММКИ со смешанной популяцией	
	Число ММКИ	Доля от общего числа (%)	Планируемое число участников	Число ММКИ	Доля от общего числа (%)
Инфекционные заболевания	11	23,4%	1385	–	–
Эндокринология	8	17,02%	350	–	–
Неврология	8	17,02%	274	1	5,26%
Ревматология	3	6,38%	65	1	5,26%
Аллергология	2	4,26%	220	–	–
Гематология	2	4,26%	26	7	36,84%
Дерматология	2	4,26%	150	2	10,53%
Онкология	2	4,26%	70	1	5,26%
Нефрология	2	4,26%	27	–	–
Офтальмология	2	4,26%	17	–	–
Психиатрия	2	4,26%	120	1	5,26%
Пульмонология	2	4,26%	62	2	10,53%
Кардиология и ССЗ	1	2,13%	10	–	–
Гастроэнтерология	–	–	–	2	10,53%
Онкогематология	–	–	–	1	5,26%
Оториноларингология	–	–	–	1	5,26%
ВСЕГО	47	100%	2776	19	100%

Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

Остановимся подробнее на конкретных нозологиях самых популярных терапевтических областей. 11 ММКИ в области инфекционных заболеваний включали три исследования средств от респираторно-синцитиального вируса, по одному препарату от пневмонии, аспергиллеза, бактериальной инфекции, два исследования марбоксила при гриппоподобных симптомах, одно исследование менингококковой конъюгированной вакцины и два ММКИ 15-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины.

Восемь эндокринологических исследований включают три исследования средств при дефиците гормона роста или задержке роста, еще три исследования – при сахарном диабете 2-го типа, одно – при диабете 1-го типа, и одно – при избыточной массе тела и ожирении.

Внутри строки «неврология» нозологии распределились следующим образом: три исследования препаратов при миодистрофии Дюшенна, два при мигрени²¹, два при церебральном параличе, одно при рассеянном склерозе, еще одно при эпилепсии. Одно неврологическое исследование с участием совершеннолетних (правда, не старше 21 года) направлено на разработку средства дополнительной терапии при дефиците циклин-зависимого киназоподобного протеина 5.

В гематологических исследованиях изучались препараты, применяющиеся при гемофилии (4 ММКИ из 7), болезни Виллебранда (2), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (1), гепарин-индуцированной тромбоцитопении (1) и уже упоминавшейся при описании ММКИ фазы II реакции «трансплантат против хозяина».

В заключение обзора педиатрических исследований мы хотели бы представить топ-5 спонсоров, инициировавших в России в 2019 г. больше всего ММКИ с участниками младше 18 лет, т.е. без учета исследований со смешанной популяцией. Больше всего разрешений за рассматриваемый период получили Merck Sharp & Dohme (семь ММКИ, из них пять в области инфекционных заболеваний), Eli Lilly (пять ММКИ, из них три в области ревматологии) и Amgen (четыре исследования, из них два неврологические).

Таблица 23

Топ-5 спонсоров ММКИ с участием детей в 2019 г.		
Место	Спонсор	Число ММКИ с педиатрической популяцией
I	Merck Sharp & Dohme	7
II	Eli Lilly	5
III	Amgen	4
IV–V	Novartis	3
	Novo Nordisk	3
	<i>Еще 18 компаний</i>	<i>25 ММКИ в сумме</i>

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Если представленный обзор педиатрических исследований окажется достаточно информативным для наших читателей и не помешают непредвиденные технические трудности, возможно, нам удастся превратить его в постоянную рубрику бюллетеня АОКИ.

²¹ Исследуемый препарат, эренумаб, первый из группы антагонистов рецептора CGRP, был бы одобрен FDA в 2018 г., а в феврале 2020 г. зарегистрирован в России.