

&

ВЕДОМОСТИ

Здоровье.

Точная наука



Рекламно-информационное издание

партнер выпуска:



Медицина для каждого

Как работает персонализированная медицина и как трансформируются лекарства с развитием науки

Александр Акулиничев
Роман Кутузов

Анджелина Джоли 14 мая 2013 г. опубликовала в газете The New York Times признание: актриса сделала двустороннюю мастэктомию – хирурги удалили ей обе молочные железы, заменив их имплантатами. Причиной стали результаты генетического тестирования – у Джоли обнаружили редкую мутацию в гене BRCA1, которая повысила для нее до 86% риск возникновения рака груди и до 50% – рака яичников. Роль этого гена в развитии рака молочной железы была к тому времени известна уже почти 10 лет (его открыли в 1994 г.), но только после признания Джоли широкая общественность начала осознавать и обсуждать важность индивидуального подхода к профилактике и лечению заболеваний – персонализированной медицины.

«Эффект Анджелины»

Джоли в 2013 г. исполнилось 38 лет, и в своей колонке она рассказала, что не хочет, как ее

мать, умереть в 56 лет после 10 лет борьбы с раком груди.

«Мы часто говорили с детьми про «мамину маму» и почему она покинула нас. Я объясняла им про болезнь, а они спрашивали, не может ли такое же случиться со мной. Я отвечала «не волнуйтесь», но правда в том, что у меня «испорченный» ген, который резко повышает риск рака груди и яичников», – написала актриса. У нее шестеро детей – трое родных и трое приемных.

Эмоциональное послание пробудило настолько мощный общественный резонанс, что авторитетный медицинский журнал The BMJ в 2016 г. опубликовал специальное исследование, посвященное «эффекту Анджелины». В течение 15 рабочих дней, прошедших после публикации колонки, частота обращений женщин за генетическим тестом на мутацию BRCA1 в США повысилась на 64%. Только за эти дни было сделано 4500 дополнительных тестов. Правда, ученые

«Не должно лечить болезнь по одному только ее имени, а должно лечить самого больного, его состав, его органы, его силы».

М. Я. Мудров,
русский врач,
1776–1831

обнаружили еще один эффект: общее количество мастэктомий не увеличилось, а процент женщин, сделавших операцию после прохождения теста, даже сократился. «Сообщение повысило осведомленность общества о проблеме, но, по-видимому, не достигло тех категорий пациенток, которым эти тесты могут принести наибольшую пользу», – сделали вывод авторы статьи в The BMJ.

Если пациент просит сделать тест или медицинскую процедуру, основываясь на примере знаменитостей, ответственный врач должен изучить медицинскую и семейную историю пациента, четко объяснить все «за» и «против». «Такой тщательный пациент-ориентированный анализ и есть основа индивидуального подхода, или персонализированной медицины», – цитирует сайт Гарвардской медицинской школы автора исследования Анапама Джелу.

Старые новости на новый лад

О том, что врач «должен лечить не болезнь, а больного», – иными словами, подходить к пациенту с учетом его личных особенностей, – говорил еще Гиппократ.

В России основоположником персонализированной медицины можно назвать Матвея Яковлевича Мудрова – человека, который собрал подробнейшие истории болезни людей, которых он лечил на протяжении 22 лет, и доказал, что такое длительное наблюдение и тщательный сбор информации дают результат. Его труды первой трети XIX в. изучались будущими медиками и закладывали привычку аккуратно вести историю болезни. Опирались на опыт своего предшественника и другие столпы отечественной медицины – Сергей Петрович Боткин и Иван Михайлович Сеченов.

Что принципиально изменилось за прошедшие со времен Гиппократа 2500 лет? В первую очередь – методы сбора индивидуальной информации. Развитие молекулярной биологии, генетики, компьютеризация и большие данные (big data) вывели понимание природы болезней, а затем и количество сведений о конкретном человеке на совершенно иной уровень.

Возмутитель спокойствия

«Топ-менеджер крупнейшей британской фарм-компании признал, что большинство рецептурных препаратов не помогают большинству получающих их пациентов», – утверждала в декабре 2003 г. передовица в газете The Independent. Так издание интерпретировало слова американского фармакогеника Аллена Рози, в тот момент занимавшего

06 →

Жить дорого и счастливо

Как оценить, сколько стоят человеческая жизнь и здоровье

Елена Калиновская

Один укол – и сконструированное на основе вируса лекарство исправляет ДНК ребенка, устраняя смертельно опасное генетическое заболевание. Фантастика? Уже нет – такой препарат для лечения спинальной мышечной атрофии в мае 2019 г. был зарегистрирован в США. Лекарство потенциально может спасти тысячи жизней, но

его цена – более \$2 млн, это самый дорогой препарат в мире.

Событие вызвало новую волну споров вокруг стремительно растущей стоимости инноваций в здравоохранении. Достижения науки открывают возможности, которые раньше казались невероятными. Но как найти баланс между интересами отрасли и социальным аспектом ме-

дицины? Сколько стоят человеческое здоровье и жизнь?

Лидеры инноваций

Мировой лидер по одобрению новых видов терапии – США. В 2018 г. американский регулятор – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрил 59 новых препаратов. Причем 42 из них получили одобрение в США раньше, чем в других странах, отмечает Центр по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA, а 19 определены как «первые в своем классе», т. е. это препараты с принципиально новым механизмом действия.

На втором месте – Европейский союз. В прошлом году он одобрил

02 →



Жить дорого и счастливо

→ 01 42 препарата с новым активным веществом, сообщил медицинский регулятор – Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA). Многие из этих разработок представляют собой «значительное улучшение» в своих терапевтических областях, это в том числе препараты от редких заболеваний и передовые методы лечения, отмечает EMA. Но одобрение препарата – это половина дела. Препарат мало разработать и произвести, у потребителя должна быть возможность его получить. Если лекарство, как большинство инновационных препаратов, дорогостоящее, потребитель его, как правило, сам купить не может. В этом случае производителю необходимо договариваться о компенсации стоимости лекарства – с государством (как в России или Великобритании) или страховыми компаниями (как, например, в США).

Жизнь или кошелек

По сути, переговоры сводятся к ответу на два ключевых вопроса: какие преимущества имеет инновационное лекарство по сравнению с уже существующими способами терапии и почему государство должно платить за него именно столько, сколько просит фармацевтическая компания?

В Великобритании, например, ответы на эти вопросы ищет специальная государственная организация – Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Именно комиссии NICE компания, чье лекарство претендует на попадание в госзакупки, представляет свой препарат.

Для оценки используется комплексный подход, но основной параметр – год жизни с поправкой на качество (quality adjusted life year, QALY). Он учитывает не только продолжительность жизни, но и самочувствие пациента – методы лечения, обеспечивающие лучшее качество жизни, получают преимущество.

Во многих странах есть определенное экспертами значение стоимости QALY, так называемый порог готовности платить. В Великобритании он, например, установлен на уровне 20 000 фунтов (\$24 400) за QALY, говорит Нурия Мусина, руководитель отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава РФ. Государство может финансировать препараты и с более высокой стоимостью QALY, но это потребует дополнительных аргументов – например, социальных или политических, объясняет она.

Компания Novartis, разработчик того самого генетического препарата для лечения спинальной мышечной атрофии за \$2 млн, объясняет цену так: ее препарат нужно применить всего

один раз в жизни, его стоимость сейчас примерно равна стоимости 10-летнего курса другого препарата от этого заболевания – от компании Biogen, который нужно вводить пожизненно.

Компаниям и плательщикам не всегда удается договориться о цене препарата. В 2016 г. датская Novo Nordisk перестала поставлять в Германию инсулин сверхдлительного действия деглудек, не сумев договориться о цене с Национальной ассоциацией обязательного медицинского страхования Германии (GKV-Spitzenverband). Поставки вернулись только в 2018 г., когда

GKV-Spitzenverband получила от компании дополнительные данные, которые показывали дополнительную выгоду использования этого инсулина.

На российской стороне

В России тоже есть пул лекарств, оплату которых государство гарантирует: на одни выделяет деньги система обязательного медицинского страхования (ОМС), на другие – федеральный бюджет, на третьи – региональные власти. Наиболее дорогие препараты государство покупает по программе «12 высокочатных нозологий». Она существует с 2008 г., ее основная цель – как раз централизованная закупка за счет федерального бюджета препаратов для лечения самых дорогостоящих заболеваний (нозологий).

Но новые терапии попадают в нашу страну не так стремительно. С 2008 г. программа «7 нозологий» расширялась в основном за счет выхода на рынок дженериков и биоаналогов (т. е. аналогов оригинальных препаратов), когда заканчивался патент на оригинальный препарат, рассказывает гендиректор IQVIA в России и СНГ Николай Демидов, новые молекулы для лечения все тех же заболеваний появлялись в основном в сфере рассеянного склероза и онкогематологии. Новые препараты включались в программу лишь однажды – вместе с расширением списка финансируемых заболеваний. В 2019 г. в программу включили дополнительно пять редких (орфанных) заболеваний, и «7 нозологий» превратились в «12 нозологий» и, соответственно, расширили перечень препаратов для терапии включенных заболеваний. Но это решение носило скорее политический характер – бремя закупок препаратов для лечения орфанных заболеваний лежит на плечах бюджетов субъектов. Например, в 2017 г. законодатели Амурской области и Приморского края выступили с инициативой переложить финансирование лечения орфанных заболеваний с региональных бюджетов на федеральный, потому что регионы с финансовой нагрузкой не справляются: пациентов немного, но стоимость их лечения составляет от 30 000 до 29 млн руб. на человека в год, писал Vademecum.

В 2014 г. было принято постановление правительства, в котором указывалось, что перечень препаратов для «7 нозологий» должен пересматриваться не реже одного раза в три года. А в 2018 г. к нему добавили еще одну специальную оговорку – расширение перечня «не должно приводить к увеличению объемов бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете на соответствующий финансовый год и плановый период».

Какие уж тут инновации

При формировании перечня лекарств для лечения высокочатных нозологий правительство ориентируется скорее на доступные бюджеты, чем на фармакоэкономическую эффективность, говорит Людмила Баландина, руководитель отдела стратегического развития аналитической компании Headway.

«Организаторы здравоохранения смотрят на прямые медицинские затраты, здесь у иннова-

ционных препаратов довольно слабая позиция. Ведь, как правило, стоимость нового лечения выше стоимости текущей терапии. Но если мы учтем не прямые затраты, когда получающий инновационное лечение пациент остается работоспособным, платит налоги, создает семью и т. д., то экономический эффект будет совсем другим», – формулирует проблему доктор экономических наук, профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Сеченовского университета Андрей Куликов.

«Фармкомпании направляют огромные средства на разработку инновационных препаратов для лечения заболеваний или состояний, где арсенал эффективных решений врача или ограничен, или вовсе отсутствует. Парадокс в том, что часто люди готовы платить за дополнительную камеру на смартфоне, но при этом уверены, что цена прорывного препарата, в разработку которого вложено более \$2 млрд и который сохраняет человека здоровым и активным членом общества, должна равняться стоимости лекарств, разработанных 20–30 лет назад. Наша общая задача – обеспечить широкую доступность инновационных препаратов в России, но при этом важно сохранить условия для непрерывного устойчивого развития технологий в здравоохранении», – комментирует директор департамента по доступу препаратов на рынок АО «Рош-Москва» Дмитрий Козлов. Тем не менее, по его словам, отвечая на существующие медицинские потребности, компания предложила снижение цен в России на инновационные препараты для лечения ингибиторной формы гемофилии А и первично-прогрессирующего рассеянного склероза в предложении об их включении в программу «12 нозологий».

Большая часть затрат бюджета на одного больного диабетом вовсе не медицинская: это потери ВВП из-за нетрудоспособности, инвалидизации и ранней смерти пациентов, выяснила в 2014 г. группа исследователей во главе с директором Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Иваном Дедовым. На прямые медицинские затраты лечения осложнений и сопутствующих заболеваний приходится 34,7% затрат, а стоимость самой терапии – лишь 10%.

Возврат инвестиций на каждый вложенный в вакцинопрофилактику доллар составляет \$18, посчитал Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (GAVI). А согласно данным специалистов Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), каждый доллар, вложенный в вакцинацию против кори, дает прибыль, равную \$11,9.

Есть нозологии, когда очевидно, что адекватное лечение позволяет сократить бюджет всей системы здравоохранения, резюмирует Куликов.

1,5 миллиона рублей за год жизни

Россия тоже пытается внедрить современные подходы к оценке технологий здравоохранения. В 2018 г. приняты поправки в постановление правительства, регламентирующее процедуру комплексной оценки лекарств. По ним, если предлагаемый к включению в перечень препарат дороже препарата сравнения, должна быть продемонстрирована эффективность дополнительных затрат. Но в России пока нет ни утвержденных стандартов методики расчета QALY, ни порога готовности платить. Сейчас документация разрабатывается, проводится оценка российских популяционных норм, говорит Мусина. Она будет доступна после валидации в Европейском фонде исследования качества жизни (EuroQoL Research Foundation).

ЦЭККМП, по словам Мусиной, также планирует предложить комиссии Минздрава по формированию перечней лекарственных препаратов расчетный порог готовности платить. В мировой практике он бывает обязательным, закрепленным в нормативных документах, а бывает рекомендательным. В России на первых этапах нужно использовать второй подход, считает она. По предварительным расчетам центра, порог готовности платить в России может составить 1,5–2 млн руб. за QALY. Но порог – это рекомендация, подчеркивает она, комиссия должна учитывать другие факторы – общий ущерб экономике от заболевания, наличие альтернативных методов лечения и проч. Кроме того, порог готовности платить может быть разным и, например, для редких (орфанных) заболеваний он должен быть выше, говорит Мусина. &

Какие перечни есть в России

Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) – в стационаре закупка финансируется за счет средств ОМС, в поликлиниках – за счет средств граждан. Цены на такие лекарства регулирует государство: они не могут стоить дороже, чем зарегистрированная в Минздраве цена производителя плюс оптовые и розничные надбавки.

Препараты для медицинского применения, назначаемые по решению врачебных комиссий медицинских организаций.

Программа «12 нозологий» (бывшая «7 нозологий») обеспечивает пациентов наиболее дорогими препаратами за счет федерального бюджета.

Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи для аптек и аптечных пунктов.



Ларс Нильсен: «Индивидуальные особенности пациента – важный фактор в лечении»

Представьте, что все дети всех стран учатся по одной школьной программе. Изучают математику и английский, раз в неделю посещают кружок музыки и два раза за зиму выходят на лыжах. Нет ни кружка информатики, ни труда – никто не учитывает особенности и склонности детей. Конечно, у них будет школьное образование. Но будет ли это решение оптимальным?

К сожалению, нечто подобное сейчас происходит в здравоохранении. Каждый день миллионы людей принимают лекарства, которые не в состоянии им помочь. По данным журнала Nature, многие популярные в США препараты помогают лишь каждому четвертому или даже каждому 25-му принимаю-

щему их пациенту. А для некоторых они могут быть вредны.

Причина проста и сложна одновременно: люди все разные, поэтому препараты действуют на всех по-разному. Верно определить, в чем именно состоят эти различия и как оптимизировать лечебный эффект, – задача колоссального научного и практического значения, на которую все чаще обращают внимание на государственном уровне.

Так, в 2015 г. бывший тогда президентом США Барак Обама объявил о создании специального фонда прецизионной (персонализированной) медицины объемом в \$250 млн, который должен создать инфраструктуру и научные осно-

вы для сбора максимального количества индивидуализированной информации о каждом пациенте – от наследственности и пройденных лечебных процедур до микробиома (совокупности обитающих в человеческом теле микроорганизмов).

Индивидуальные особенности пациента – важный фактор в лечении. Например, врач выписывает лекарство от артериальной гипертензии и следит за изменением состояния пациента. Если эффекта нет, назначает другой препарат. В этой методичной последовательности много от эксперимента, как будто проводится клиническое исследование на одном человеке.

Чтобы не действовать вслепую, необходимо уметь распознать индивидуальные особенности человека и его заболевания, которые определяют эффект препарата.

Наука развивается стремительно, и современное понимание заболеваний и механизмов, стоящих за их развитием, на порядок отличается от того, что было 50, 20 и даже пять лет назад.

Ставки особенно высоки, когда речь идет об онкологических заболеваниях. Рак, по данным Всемирной организации здравоохранения, становится причиной каждой шестой смерти в мире, он занимает второе место по смертности после сердечно-сосудистых заболеваний.

Самые распространенные типы рака – это рак легкого и рак молочной железы. Если раньше рак легкого представлял единым заболеванием, то сегодня известно более 20 его молекулярных подтипов, и каждый имеет свою специфическую характеристику – мутацию, которая запускает опухолевый процесс. Рак молочной железы может быть связан с мутациями в генах BRCA, PTEN, PI3K, экспрессией PD-L1 и HER2. Последняя не только существенно повышает риск возникновения рака груди, но и является маркером его самой агрессивной формы.

С другой стороны, сейчас меняется сложившаяся за десятилетия парадигма: опухоли очень разнообразны, и их локализация (рак груди, рак мозга, рак кишечника и т. д.) все меньше предопределяет подход к лечению. Например, перестройка гена NTRK является причиной возникновения широкого спектра опухолей различной локализации, но встречается только в 1% случаев заболеваний. Не зная об этом маркере, врач может назначить стандартную терапию, которая окажется малоэффективной.

Углубленные благодаря развитию науки знания о механизмах развития заболевания позволяют разрабатывать препараты, которые называются таргетными и действуют прицельно на опухолевые клетки. Но чтобы такая терапия работала, нужно еще до начала лечения с помощью тестов сопроводительной диагностики выявить мутации опухоли.

С этим связана еще одна важная проблема, на этот раз социально-экономического характера. В мире сейчас разработано более 100 препаратов для таргетной терапии, многие из них одобрены в России, но молекулярно-генетическая диагностика недоступна для большинства российских пациентов, поскольку не входит в программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. Только в нескольких регионах, например в Москве, пациент может бесплатно пройти тестирование на отдельные биомаркеры.

В результате, несмотря на уникальность профиля заболевания, пациенту зачастую назначается стандартная схема лечения. В ряде случаев она будет эффективна, но не для всех. Это метод проб и ошибок, и многие не успевают дожить до момента, когда будет подобран правильный препарат.

Неэффективная терапия ведет к нерациональным расходам, что недопустимо в условиях ограниченного бюджета здравоохранения. Если бы молекулярно-генетическое тестирование и его новейшее направление – комплексное геномное профилирование – вошли в программы государственных гарантий уже сегодня, это помогло бы с опережением достичь целей федерального проекта «Борьба с онкозаболеваниями» в части снижения смертности и увеличения выживаемости пациентов, а также значительно повысить эффективность расходов и устойчивость российской системы здравоохранения. &

Автор – генеральный директор АО «Рош-Москва»

От лаборатории до пациента

В 2018 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило 59 инновационных препаратов против 46 годом ранее. Большинство из них предназначены для лечения орфанных, то есть редких заболеваний. Всего за свою историю FDA одобрило более 20 000 рецептурных препаратов. Как создаются инновационные лекарства?

более **736,4 млрд евро**

вложили в исследования и разработки в 2018 г. 2500 компаний разных отраслей. Из фармацевтических компаний более остальных инвестировала Roche, в абсолютном рейтинге у нее 8-е место.



10⁶

Молекула современного препарата может иметь больше структур, чем количество секунд, прошедших с момента Большого взрыва.

Многие из этих структур никогда не существовали.

Используя свои знания и самые современные научные инструменты, исследователи Roche производят тысячи и тысячи новых синтетических соединений в лаборатории, затем проверяют их, выясняя, какое из этих соединений может стать лекарством.

Этапы тестирования лекарства

1. Поиск молекулы

2. Доклинические исследования на животных



3. Клинические исследования на людях.

Они состоят из 4 фаз:

- переносимость и безопасность. На этой фазе участвуют здоровые добровольцы;
- клиническая эффективность. Исследователи определяют, какая дозировка будет идеальной;
- крупномасштабные испытания на нескольких тысячах пациентов. Исследователи определяют, как препарат будет работать в реальных условиях;
- постмаркетинговые исследования проходят уже после регистрации препарата: эксперты продолжают собирать информацию о побочных эффектах, чтобы дополнять ею инструкции.

Сотни файлов предоставляет компания регуляторам для регистрации препарата. Только после этого его можно продавать. Процесс регистрации в каждой стране занимает от нескольких месяцев до нескольких лет.

более 2000 клинических исследований проводит в год Roche

В них участвует

более 300 000 человек

немногом меньше, чем население целой Исландии

Всего в мире идет

317 865 исследований

более чем в 200 странах говорится на сайте clinicaltrials.gov

\$1,2 трлн

потрачено в мире на лекарства в 2018 г.,
к 2023 г. объем фармрынка превысит \$1,5 трлн

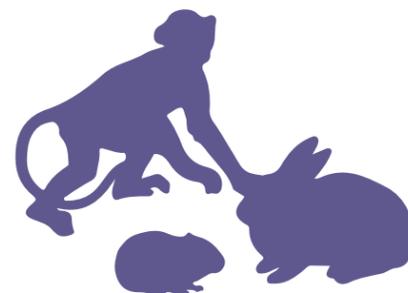


почти
95%

лабораторных животных – мыши и крысы, потому что их физиология и генетическая структура очень похожи на человеческие. Благодаря мышам человечество больше знает о развитии профилактики и лечении рака, болезни Альцгеймера, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета. Также в доклинических испытаниях препаратов могут участвовать собаки, кошки и приматы.

Каждая
Нобелевская премия в области медицины, присуждаемая за последние 30 лет, зависела от данных, полученных на животных моделях.

83% Нобелевских премий, присужденных за выдающийся вклад в медицину, были связаны с исследованиями на животных.



Более **26 млн**
ЖИВОТНЫХ

только в Соединенных Штатах ежегодно используются для научных и коммерческих исследований.

\$19 млн

медианная стоимость клинических исследований препаратов, получивших одобрение американского регулятора FDA. Это менее 1% общей стоимости разработки одного препарата,

которая в последние годы оценивалась в \$2–3 млрд. Исследования с участием менее 100 пациентов в среднем стоили всего \$6 млн, исследования с участием более 1000 пациентов – в среднем \$77 млн.

59 новых препаратов

одобрил американский регулятор FDA в 2018 г., в среднем в 2011–2018 гг. он одобрял 38 препаратов в год.

315 423 человека в мире болеют гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда



Как разрабатывался препарат эмицизумаб для пациентов с гемофилией А

Опубликованы первые данные доклинических исследований

2012 г.

Запущены первые клинические исследования

2015 г.

FDA присвоил препарату статус «прорыв в терапии»*

Препарат впервые зарегистрирован в США

2017 г.

Препарат зарегистрирован в России

2018 г.

* Он позволяет ускорить разработку и рассмотрение лекарственных препаратов для лечения серьезных заболеваний, если есть предварительные доказательства, что они могут продемонстрировать существенное улучшение по сравнению с существующими методами лечения.

Более 5200 пациентов

получили лечение препаратом, по данным на конец III кв. 2019 г.

Медицина для каждого

→ 01 пост глобального вице-президента по генетике в компании GSK (ранее GlaxoSmithKline). Розес один из первых вынес в публичное поле то, что в научной среде обсуждалось десятилетиями. «Я не говорю, что большинство лекарств не действуют... Они действуют, просто помогают не всем», – цитирует его слова та же газета.

Всем знакома ситуация, когда врач назначает один препарат (так называемая первая линия терапии), если эффекта нет – назначает другой (вторая линия), потом третий (третья линия) и т. д. У разных пациентов разная восприимчивость к одним и тем же лекарствам, и до недавнего времени врачи не понимали почему. А все дело в генетике.

Конечно, специалисты знали об этой проблеме. Более того, крупнейшие фармкомпании, в том числе Roche, GSK, Novartis, Bristol-Myers Squibb и другие еще в 1999 г. сформировали некоммерческий консорциум для создания карты человеческого генома на основе однонуклеотидного полиморфизма (SNP). Консорциум успешно исследовал и занес в публичную базу данных более 1,5 млн SNP.

The Wall Street Journal 16 апреля 1999 г. написала о создании консорциума в статье «Новая эра персонализированной медицины: целевые лекарства для каждого уникального генетического профиля». Эта дата считается днем рождения персонализированной медицины в ее современном понимании.

Личное дело

С 1999 г. число научных работ, посвященных персонализированной (или, как ее иногда еще называют, прецизионной, точной) медицине, росло почти экспоненциально. За 20 лет количество публикаций достигло 6000 в год, подсчитал журнал The Oncologist.

В 1998 г. американский регулятор FDA зарегистрировал первый препарат, который считается персонализированным, потому что разрабатывался совместно со специальным тестом – это «Герцептин» (трастузумаб) от компании Genentech (сейчас входит в группу Roche). Препарат стал на долгое время золотым стандартом лечения особо агрессивной формы рака груди (так называемый HER2-позитивный рак молочной железы), которая практически не поддается стандартной химиотерапии, быстро дает метастазы и приводит пациенток к смерти. Около 20% всех случаев рака груди HER2-позитивны.

Развитие генетического профилирования пациентов ведет к фундаментальной смене принципов лечения онкологических заболеваний. Если раньше врачи выбирали препараты на основании локализации (пораженного органа) и гистологии (строения ткани) опухоли, то теперь – на основе генетических факторов опухолевого роста. «Каждая опухоль имеет уникальный молекулярный портрет, и при наличии терапии, которая воздействует на определенные генетические драйверы заболевания, можно существенно улучшить результаты лечения», – говорит Екатерина Фадеева, медицинский директор АО «Рош-Москва». – Сейчас на рынок выходят новые препараты, которые эффективны при наличии определенных мутаций, при этом не важны тип и локализация опухоли». Например, появились лекарства для лечения целого спектра солидных (то есть состоящих не из клеток кровеносной системы) опухолей, имеющих мутации генов NTRK. Эта мутация встречается и при раке легкого, и раке молочной железы, саркоме, опухолях желчного пузыря, щитовидной и поджелудочной железы, рассказывает Фадеева.

В США зарегистрированы больше сотни таргетных (нацеленных на определенную молекулу-«мишень») онкопрепаратов, из которых, по данным журнала The Oncologist, на апрель 2019 г. 34 лекарства назначаются только совместно со специальным биохимическим или генетическим тестом.

По оценке компании Deloitte, объем рынка персонализированной (прецизионной) медицины может вырасти с \$39 млрд в 2015 г. до \$87,7 млрд к 2023 г.

Нуклеотид – это элементарная единица генетической информации, условно говоря «буква», которой наша наследственность записана в ДНК. Соответственно, минимально возможная мутация – это замена одного нуклеотида. Такое побуквенное сравнение геномов разных людей позволяет описать генетическое разнообразие (однонуклеотидный полиморфизм, SNP) и найти генетические причины возникновения заболеваний, а также восприимчивости к тем или иным препаратам. Всего в ДНК одного человека более 6 млрд нуклеотидов.

Информационный взрыв

С развитием науки и технологий объем данных, доступных для обработки, стремительно растет, а их стоимость снижается.

Цена полной расшифровки ДНК конкретного человека, по данным американского Национального института исследования человеческого генома, упала со \$100 млн за геном в 2001 г. до \$1000 в настоящее время. Благодаря этой информации специалисты могут определить предрасположенность пациента к некоторым заболеваниям (в том числе онкологическим), реакцию на лекарства и многое другое.

Разработка недорогих тест-систем ДНК на основе так называемых биочипов, которые позволяют быстро проверить множество отдельных генов пациента без полной расшифровки его ДНК, удешевила тест на мутацию гена BRCA1, стоивший в 2013 г. в США около \$3000. Сейчас компания 23andme предлагает сделать его по почте за \$149 в комплекте с десятком других генетических маркеров плюс сведения о предках клиента. Правда, американский регулятор FDA в 2018 г. одобрил эти тесты с оговоркой, что для принятия медицинских решений они обязательно должны по назначению врача перепроверяться в «настоящей» клинической лаборатории.

Big data могут помочь правильно диагностировать заболевания, указывает сайт World Economic Forum (WEF). Например, это может быть важно в случае редких генетических заболеваний, которыми болеют единицы во всем мире. «Что если пациент живет в Канаде, а другой пациент с такой же мутацией – в Турции? Единственный способ связать эти случаи – объединить наборы данных, в которых находятся клиническая и геномная информация о них», – пишут авторы WEF.

Еще одна точка накопления медицинской информации – биобанки. «Смысл работы исследовательских биобанков – в бесперебойном обеспечении исследователей субстратом для активного ведения медицинских разработок: биоматериалами разных типов и форматов (кровь, частички кожи и др. – «Ведомости&»), собранными законно, этично, с соблюдением разнообразных требований по пробоподготовке, лабораторной обработке и хранению, максимально полно охарактеризованных и ассоциированных с максимально возможным объемом клинической и лабораторной информации», – считает директор по развитию бизнеса «Национального биосервиса» Олег Гранстрем. Благодаря биобанкам иногда удается даже «спасти» препараты от невыхода на рынок. К примеру, онкологический препарат с действующим веществом гефитиниб поначалу не прошел международное клиническое исследование, но все-таки был одобрен Европейским агентством по лекарствам (EMA) для пациентов с определенной мутацией генома – такой, которая встречается только у азиатов, а значит, не могла быть выявлена в целевой группе в США или Европе. Обнаружить эту мутацию удалось благодаря тому, что производитель собирал и систематизировал в биобанке образцы опухолей участников исследования.

«Работа над программой по борьбе с онкозаболеваниями, мы обратили внимание на необходимость создания биобанков. Сейчас мы начали понимать, что опухоль через некоторое время мутирует и может вернуться к той клеточной структуре, которая выявлялась многие годы назад», – считает главный онколог Минздрава РФ Андрей Каприн (цитата по «РИА Новости»).

Комплексные электронные базы данных, которые бы включали информацию о пациенте, результатах обследования, молекулярном профиле опухоли, патоморфологических исследованиях, назначенной терапии и ее эффективности, могут помочь врачам не только выбрать лучшее для конкретного пациента лечение, говорит Фадеева. Уже есть опыт их использования в клинических исследованиях новейших препаратов. Так, в регистрационное досье на препарат энтректиниб, одобренный FDA в 2019 г., были включены данные виртуальной контрольной группы. Они были получены из более чем 220 онкологических центров, более 2,2 млн пациентов, из которых 69 пациентов имели редкую мутацию и ранее получали лечение препаратом

сравнения. Сопоставление этих данных с данными клинических исследований энтректиниба показало его эффективность при очень редком ROS1-положительном немелкоклеточном раке легкого, а также при 10 типах рака различной локализации с мутацией NTRK.

Фитнес-браслеты и смартфон

Стремительно растет и объем информации, поступающей от носимых устройств: они умеют отслеживать физическую активность, пульс, особенности сна и проч. По оценке компании Tractica, к 2021 г. объемы продаж носимых устройств для контроля здоровья (таких как фитнес-трекеры, умные часы, различные датчики и проч.) достигнут почти 100 млн единиц в год.

Данные таких устройств пока не являются в строгом смысле медицинскими – врачи не могут принимать решения на их основании, но первые шаги к признанию уже сделаны – в 2018 г. FDA одобрил умные часы Apple Watch 4-й серии, способные снимать электрокардиограмму и на ее основе предупреждать владельца и его врача о возможных проблемах с сердцем.

Больницы по всему миру переходят на использование медицинских информационных систем и переводят медицинские карты в электронный формат.

Благодаря этому накапливается колоссальный массив информации о пациентах. Все данные о здоровье, собранные вне традиционных клинических исследований, получили название «данные реального мира» (real world data), они тоже вносят все более существенный вклад в накопление big data.

Аналитики компьютерной корпорации Dell EMC посчитали: только с 2016 по 2018 г. количество информации, которой оперирует медицинская организация, выросло на 878% – в среднем до 8,4 петабайта (это примерно как 178 Ленинских библиотек в текстовом формате. – «Ведомости&»).

Конечно, фармкомпании, как эксперты по работе с медицинскими данными, не могли остаться в стороне от бума big data. В 2015 г. Genentech подписала с 23andme соглашение на \$50 млн о доступе к собранной базе генетических данных. Союз уже дал плоды – в 2017 г. 23andme объявила, что благодаря сотрудничеству обнаружены 17 новых генетических вариантов, ассоциированных с болезнью Паркинсона, что открывает возможности для создания новых лекарств.

Компания Roche с 2015 г. потратила в общей сложности \$3,4 млрд на покупку Foundation Medicine – компании, которая разрабатывает инновационные ДНК-тесты для использования с таргетными онкопрепаратами. Следующим шагом стала покупка Flatiron Health – разработчика специализированной облачной платформы OncologyCloud, в которой содержатся электронные истории болезни, клинические данные и другие «данные реального мира» более чем 2 млн онкопациентов, а также специализированные программы для хранения и обработки этой информации.

Сейчас Roche предлагает – в том числе и на российском рынке – комплексное геномное профилирование (КГП), которое в течение 2–3 недель дает врачу исчерпывающую информацию о генетических особенностях заболевания у конкретного пациента и помогает назначить оптимальное лечение – как из числа одобренных, так и находящихся на стадии разработки. «Более 80 пациентов получили возможность пройти комплексное геномное профилирование по нашей технологии на бесплатной основе по программе получения опыта. Мы сотрудничаем с многими клиниками в России и надеемся, что со временем КГП станет доступно в рамках программ государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи», – говорит Виктория Морецкая, руководитель отдела молекулярно-генетической диагностики АО «Рош-Москва».

Возможно, фармкомпаниям предстоит столкнуться с конкуренцией с неожиданной стороны – здравоохранением активно интересуются специалисты по обработке больших данных, гиганты информационных технологий, такие как Google, Amazon, Apple и Microsoft. По данным журнала Forbes, с 2013 по 2017 г. Alphabet (материнская компания Google) подала заявки на 186 патентов в сфере здравоохранения и наук о жизни, Microsoft – 73 таких заявки, Apple – 54. И это, судя по всему, только начало. &

Лекарства бывают неэффективными
средний % пациентов,
для которых препарат
оказался неэффективен

Антидепрессанты

38

Препараты против астмы

40

Препараты от диабета

43

Препараты от артрита

50

Препараты для лечения болезни Альцгеймера

70

Противораковые лекарства

75

Источник:
Personalized Medicine
Coalition



Локализуйте это

Иностранные компании готовы вкладываться в производство лекарств в России. Но без гарантий со стороны государства они рискуют не вернуть инвестиции

Алла Астахова

В сентябре 2019 г. две международные фармацевтические компании – Roche и Gilead – объявили о намерении организовать на территории нашей страны производство сразу семи инновационных препаратов. Локализация – проторенная тропа, которой инновации приходят в российскую медицину, но этот путь не всегда гладкий.

России предстоит создать инновационную фармацевтическую и медицинскую промышленность, гласила принятая в 2009 г. госпрограмма «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» до 2020 г. К этому времени 9 из 10 упаковок жизненно важных лекарств на российском рынке должны быть отечественными. В 2018 г. они занимали примерно

половину рынка как в деньгах, так и в упаковках, свидетельствуют данные DSM Group (1,68 трлн руб. и 6,36 млрд упаковок). Но это в основном аналоги (дженерики) оригинальных иностранных лекарств.

Самостоятельно создавать инновационные препараты у отечественной фармотраслы пока не очень получается. В 2017 г. (более свежих данных нет) «за счет коммерциализации созданных передовых технологий» произведено лекарств на 200 млн руб. при плане 47 млрд руб., говорится на сайте Минпромторга.

Международная практика такова: средняя стоимость разработки инновационного препарата составляет \$1,2 млрд, говорит Ирина Свято, руководитель группы стратегического консалтинга

Центра исследований экономики и управления в здравоохранении бизнес-школы Сколково.

Выгодный компромисс

Локализация – удачный компромисс: врачи и пациенты получают новейшие препараты, страна – рабочие места и технологии, фармкомпания – доступ к российскому фармрынку, который, по данным Deloitte, занимает по размеру 14-е место в мире (1,68 трлн руб. в 2018 г., по данным DSM Group, прирост за год – всего 2,6%).

За это иностранные компании готовы платить – по данным Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИПМ), за 10 лет они вложили в российское фармпроизводство более 1 трлн руб.

→ 08



Юрий Жулёв

сопредседатель Всероссийского союза пациентов

Что такое гемофилия? Это заболевание, которому подвержены только мальчики и при котором в крови снижено количество белка, отвечающего за свертывание крови. При нем возникают кровоизлияния в суставы, мышцы.

Лечение, которое позволило больным с гемофилией жить нормально, ходить в школу, на работу и заниматься спортом, разработано в 1970–1980-е гг. Это внутривенная инъекция, которая восполняет факторы свертываемости крови. Инъекцию делают либо в случае кровотечения, либо для профилактики. Но именно профилактический прием препарата позволяет пациентам с гемофилией избежать инвалидности и сохранять качество жизни. До того как государство стало обеспечивать всех пациентов с гемофилией необходимыми препаратами (лекарство для них закупается за счет федерального

бюджета по программе «12 нозологий». – «Ведомости&»), к 12 годам почти все мальчики ходили с костылями. Сейчас ситуация кардинально поменялась.

Проблема в том, что внутривенные инъекции нужно делать с детства и каждые 2–3 дня. Это позволяет поддерживать уровень белка на нужном уровне, чтобы кровь не попадала в суставы и не разрушала их. Представьте себе ребенка, которому нужно делать инъекцию, или взрослого пациента, у которого вены плохо видны. В этих случаях сложно соблюдать профилактический режим терапии – значит, растет риск осложнений.

Еще 2–3 года назад мой рассказ на этом бы закончился. Я бы добавил: мы все равно не сдаемся, создаем школы для пациентов, обучаем их делать внутривенные инъекции.

Но теперь появилось новое поколение препаратов, которые вводятся подкожно. Уже одно только это способно значительно облегчить жизнь пациентам с гемофилией. Другой плюс – препарат вводится один раз в неделю, некоторым пациентам достаточно одной инъекции в 2–4 недели.

Препарат зарегистрирован в России, правда, пока показан только при такой форме гемофилии, для профилактики которой обычные факторы крови необходимо вводить каждые три часа. Мы надеемся, что скоро он будет показан и при остальных формах гемофилии. Это важно для детей и взрослых с плохой венозной доступностью.

Мы ждем, что лекарство будет включено в перечни лекарств, которые закупает государство. В мире новое лечение доступно для более чем 5000 пациентов в Великобритании, США, Франции, Хорватии, Чехии, Эстонии и других странах.



Ян Власов

сопредседатель Всероссийского союза пациентов

Рассеянный склероз – болезнь, при которой серьезно страдает качество жизни (на старте заболевания человек начинает хуже видеть и говорить, позднее – мыслить и обучаться. – «Ведомости&»). При рассеянном склерозе поражаются нервные

волокна головного и спинного мозга. Нервная ткань заменяется соединительной, в итоге нервные импульсы от мозга к тканям и органам и обратно проходят с заминкой. Это ведет к разным последствиям – от онемения конечностей до паралича или слепоты.

Ежегодно в России регистрируются 1–2 новых препарата для лечения рассеянного склероза. Но если раньше это были в основном препараты для лечения ремиттирующих форм рассеянного склероза, когда обострения сменяются полным или частичным восстановлением, то теперь – высокоэффективные препараты для прогрессирующих форм. Это позволяет оказывать помощь пациентам, ранее не охваченным терапией, повысить качество и продолжительность жизни еще нескольких тысяч человек в России.

Это работоспособные люди, три четверти из которых имеют высшее образование, 70% – семьи и детей. Им нужно жить полноценной жизнью.

Локализуйте это

→ 07 В России за этот период построено более 30 фармацевтических предприятий, говорил в 2018 г. министр промышленности и торговли Денис Мантуров. «Более 20 заводов было построено с участием компаний – членов нашей ассоциации, – говорит исполнительный директор АИРМ Владимир Шипков. – Стимулы для дальнейших инвестиций будут зависеть от состояния регуляторной среды».

Для многих иностранных компаний локализация – это шанс получить преференции – например, при участии в госзакупках, не раз говорили «Ведомости&» участники рынка. С 2014 г. бюджетные закупки иностранных лекарств ограничены правительственным постановлением, которое гласит, что при появлении на конкурсе не менее чем двух российских конкурентов импортный препарат с торгов автоматически снимается, с 2019 г. – если есть хоть один российский препарат, полностью произведенный в России, включая синтез субстанции. Произведенные на российских заводах лекарства признаются российскими при достаточном уровне локализации (или полностью произведены, или переработаны настолько, чтобы их начальные характеристики изменились, т. е. поменялся бы код ТН ВЭД).

Локализация – не гарантия, а билет к участию в тендерах и козырная карта в отношениях с властями, говорит гендиректор DSM Group Сергей Шуляк.

Один из механизмов поддержки в том числе для импортозамещения – специальный инвестиционный контракт (СПИК). Во всех отраслях промышленности за три года было заключено 40 таких контрактов более чем на 1 трлн руб., говорил Мантуров президенту Владимиру Путину в июне 2019 г. (цитата по сайту Минпромторга). Задумка такова: компании вкладывают в развитие технологий в России, а взамен получают от государства гарантию стабильных условий работы и налоговые преференции. В 2017 г. СПИК с российским государством заключили две международных фармкомпании – Sanofi и AstraZeneca. Sanofi обещала углубить локализацию производства инсулинов, AstraZeneca – 10 социально значимых препаратов, взамен государство обязалось считать препарат российским и до начала производства по полному циклу и гарантировать налоговые льготы. Правда, и спецконтракт не дает абсолютной защиты: AstraZeneca год спустя по требованию Федеральной антимонопольной службы пришлось снизить цены на несколько препаратов, в том числе включенных в СПИК.

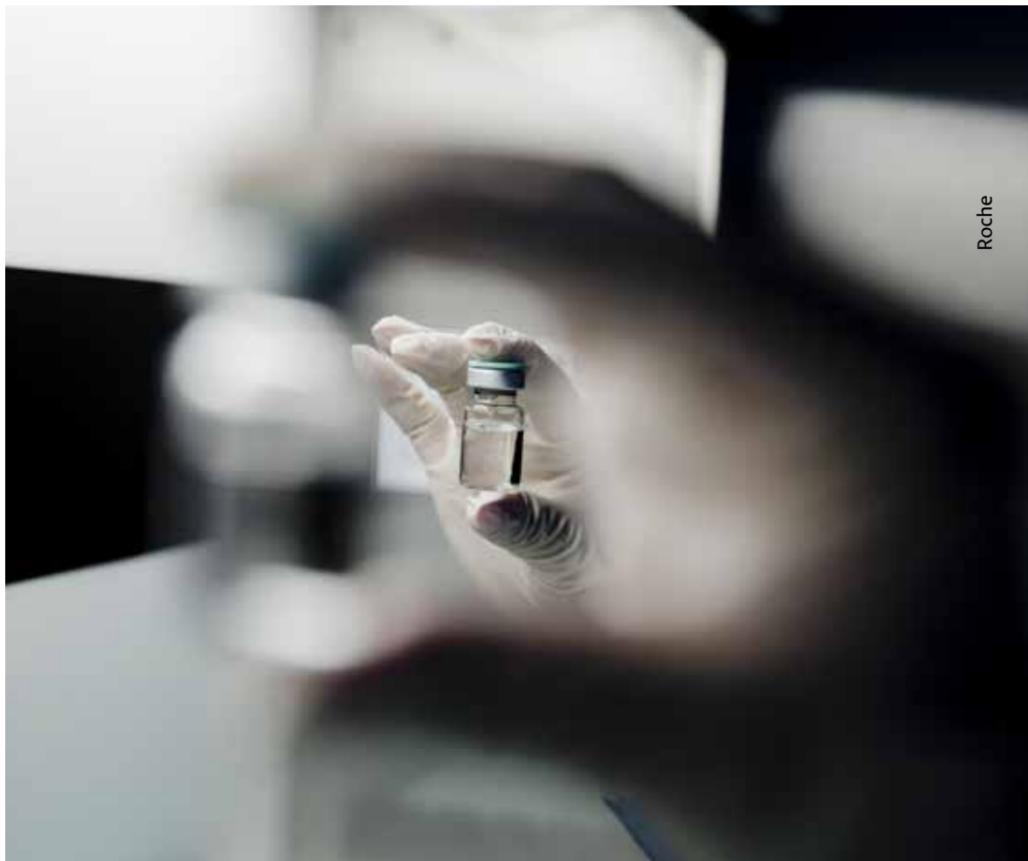
Другая возможность локализации – контрактное производство иностранного препарата на заводе российской компании-партнера. «При аутсорсинге не требуются огромные капитальные вложения, поскольку можно задействовать производственные мощности российского партнера: это намного дешевле», – говорит Шуляк.

Лекарства ищут программу

Но риски есть всегда, говорит Шуляк. Инновационные по эффективности и качеству препараты стоят недешево. Конечно, заявляя о локализации таких препаратов, компании рассчитывают на взаимовыгодное сотрудничество с государством: на включение в списки жизненно необходимых и важнейших (на него ориентируются стационары при покупке лекарств. – «Ведомости&»), а также госзакупки по различным программам, говорит топ-менеджер одного из зарубежных производителей.

Например, швейцарская Roche вложила 1,5 млрд руб. в организацию производства на мощностях российского «Фармстандарта» препарата

Инновации и экспорт – главные задачи новой стратегии «Фарма 2030», которую разрабатывает Минпромторг. Российские компании хорошо научились делать аналоги, теперь задача – научиться делать действительно новые лекарства, говорили «Ведомости&» участники рынка. Работа уже ведется: например, о разработке новых в своих классах препаратов сообщали «Р-Фарм» и «Биокад».



Roche

обинтузумаб для лечения хронического лимфолейкоза и фолликулярной лимфомы. Компания рассчитывала, что этот шаг повысит доступность препарата для пациентов, которые бы получали его по программе «7 нозологий» (сейчас – «12 нозологий», по ней закупаются наиболее дорогие препараты), но этого не произошло – препарат в программу до сих пор не включен, несмотря на неоднократные предложения.

На госзакупки рассчитывают и другие компании. Американская Gilead договорилась с тем же «Фармстандартом» о локализации на мощностях последнего препаратов для лечения гепатитов В и С и ВИЧ, сообщили стороны в сентябре 2019 г. Они вложат в организацию производства в России \$5 млн (без указания, в какой пропорции). Главный стимул локализации – сделать препараты более доступными для пациентов, говорит представитель Gilead. Эпидемиологическая ситуация такова, что важно для пациентов именно партнерство с государством в расширении доступности терапии, уточняет он.

Объемы госзакупок для лечения гепатитов растут, говорит представитель Коалиции по готовности к лечению Сергей Головин. В 2018 г. на препараты для лечения гепатита С с учетом региональных закупок выделено 5,3 млрд руб., в первом полугодии 2019 г. только на противовирусные препараты для лечения гепатита С – 3 млрд руб.

Другой производитель – GSK – с 2021 г. планирует начать производить вакцины от ветряной оспы на заводе «Нанолека», а позднее и другие вакцины, сообщили стороны в сентябре. Все вакцины предназначены для национального календаря профилактических прививок, региональных программ иммунизации и для коммерческого рынка. Инвестиции в проект – около 6,5 млрд руб. (включая капзатраты). Минздрав пла-

нирует включить прививку от ветрянки в НКПП с 2020 г.

Roche, несмотря на сложности с обинтузумабом, в сентябре 2019 г. объявила о локализации в России двух уникальных лекарств: препарата для лечения первично-прогрессирующего – наиболее быстро инвалидизирующего – типа течения рассеянного склероза окрелизумаб (зарегистрирован в США в марте 2017 г., лечение получили 130 000 человек, продажи в мире в 2018 г. – 2,4 млрд швейцарских франков, это около 156 млрд руб.) и препарата с подкожной формой введения для лечения гемофилии А эмицизумаб (зарегистрирован в США в ноябре 2017 г., лечение получили 5200 человек, продажи в мире за первые три квартала 2019 г. составили 921 млн швейцарских франков, это около 60 млрд руб.).

Оба препарата предназначены для лечения заболеваний, входящих в перечень «12 нозологий», и, чтобы государство смогло начать их закупки, нужно одобрение специальной комиссии Минздрава. Ее заседание намечено на ноябрь.

Рисковать патентом

Другой риск, подстерегающий иностранные компании, – слабая защита интеллектуальной собственности, что важно для владельцев патентов на оригинальные препараты. По данным американского Global Innovation Policy Center, в 2018 г. Россия была на 29-м месте среди 50 стран по уровню защиты прав на интеллектуальную собственность, в российских судах рассматривается 18 дел по защите интеллектуальных прав фармацевтических компаний, говорит Свято.

Немецкая Bayer даже временно приостановила локализацию противоопухолевого препарата «Нексавар», рассказал «Ведомости&» ее представитель. Компания судится с российской «Нативой», которая, как считает истец, вывела на рынок аналог этого препарата до окончания срока действия патента. Первая и апелляционная инстанции отказали истцу, кассация вернула дело на новое рассмотрение – оно назначено на октябрь, говорится в базе суда.

«В нашей стране появились производства с современными технологиями. Но это еще не все. Обеспечение людей современными лекарственными препаратами – вот что такое настоящая локализация», – говорит Шуляк. &

Прививки для страны

Французская Sanofi производит вакцину от пяти детских заболеваний «Пентаксим» на мощностях российского «Нанолека», Pfizer – вакцину против пневмококковых инфекций «Превенар 13» на мощностях «Петровакс фарм». Обе вакцины государство закупает для национального календаря профилактических прививок (НКПП, предписывает, кому и в какие сроки положена бесплатная иммунизация. – «Ведомости&»). «Превенар 13» полностью покрывает потребности отечественного здравоохранения в этой вакцине, произведенный «Нанолеком» «Пентаксим» сможет это делать с 2021 г.



Рекламно-информационное приложение к газете «Ведомости»

16+

Главный редактор Анфиса Сергеевна Воронина
Генеральный директор Глеб Прозоров
Верстка Анна Ратафьева
Фоторедактор Наташа Шарапова
Корректор Лариса Звягинцева
Менеджер по печати Татьяна Бурнашова
Шрифты: «Пермиан», Илья Рудерман, «Студия Артемия Лебедева»; Orbi, ParaType

Учредитель и издатель АО «Бизнес Ньюс Медиа»
Адрес учредителя, издателя и редакции:
127018 Москва, ул. Полковая, 3, стр. 1, пом. 1, этаж 2, ком. 21
Тел. 7 (495) 956-34-58
Рекламное СМИ

Свидетельство о регистрации:
ПИ № ФС77-66973 от 15 сентября 2016 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Все права защищены ©2019, АО «Бизнес Ньюс Медиа»
Любое использование материалов издания, в том числе в электронном варианте, допускается только с согласия правообладателя

Отпечатано в ОАО «Московская газетная типография»,
Адрес: 123995 Москва, ул. 1905 года, 7, стр. 1

Тираж 54 505
Цена свободная