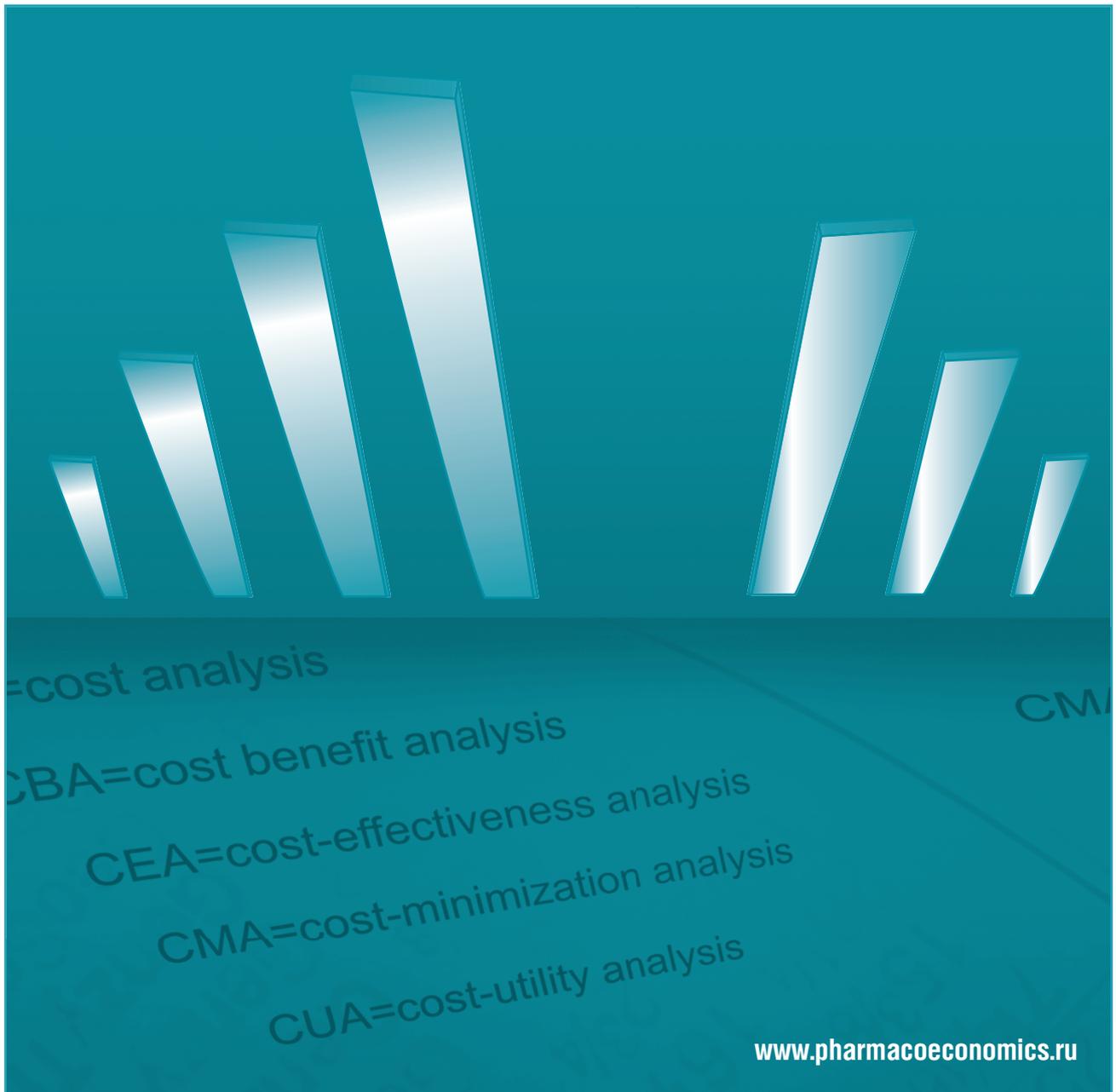


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 4

№4

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.092>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Особенности механизмов защиты прав на интеллектуальную собственность на примере лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний

Юрочкин Д.С.¹, Насонова К.В.², Голант З.М.¹,
Наркевич И.А.¹, Трухин В.П.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург 197022, Россия)

² Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Свободы, д. 52, Красное Село, Санкт-Петербург 198320, Россия)

Для контактов: Юрочкин Дмитрий Сергеевич, e-mail: dsyurochkin@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение особенностей обеспечения защиты прав на интеллектуальную собственность на примере лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний.

Материал и методы. Анализ данных фармацевтического рынка выполнен с использованием аналитических баз данных DSM Group. Для построения патентного ландшафта применена методика, предложенная Федеральной службой по интеллектуальной собственности. Методика предполагает проведение патентного поиска и анализ найденных документов по датам подачи, ведомству (стране) подачи и заявителю, а также анализ патентной активности (динамики) в отношении объекта, в данном случае препаратов определенной структуры для лечения орфанного заболевания.

Результаты. Сформулированы выводы комплексного характера, которые направлены на повышение национальной лекарственной безопасности. Ограничения, связанные с защитой прав на интеллектуальную собственность для стран-импортеров, в частности режим эксклюзивности данных, не позволяют странам-импортерам воспроизводить клинические исследования и приводят к сокрытию таких данных от медицинских, пациентских сообществ и других участников рынка. Существующие ограничения затрудняют научный обмен между медицинскими организациями и регуляторами, влияют на точность диагностики и лечения, что в случае высокой стоимости новых методов терапии создает огромную бюджетную нагрузку на систему здравоохранения и препятствует внедрению объективных критериев при назначении и применении лекарственных средств. До момента утверждения и предоставления регистрационного удостоверения регулирующим органом необходимо устанавливать обоснованные предельные цены, формировать достаточный комплект и объем клинических рекомендаций, а также заранее определять источники финансирования и механизмы интеграции в национальную систему лекарственного обеспечения.

Заключение. Введение в оборот препаратов для терапии редких заболеваний приводит к резкому увеличению нагрузки на бюджеты системы здравоохранения всех уровней. Существующие ограничения и обязательства в области защиты прав на интеллектуальную собственность, степень раскрытия медицинских данных в процессе регистрации и допуска на рынок требуют существенных изменений традиционной системы лекарственного обеспечения и системы размещения государственного заказа, а также внедрения новых регуляторных механизмов (например, принудительного лицензирования или изготовления отдельных лекарственных форм в условиях аптечных организаций), способствующих развитию локальной фармацевтической отрасли и обеспечивающих национальную систему здравоохранения необходимым объемом лекарственных средств с достаточным уровнем качества и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Редкие (орфанные) заболевания, орфанные лекарственные препараты, интеллектуальная собственность, патентные исследования, Фарма-2030.

Статья поступила: 30.04.2021 г.; в доработанном виде: 11.11.2021 г.; принята к печати: 13.12.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Юрочкин Д.С., Насонова К.В., Голант З.М., Наркевич И.А., Трухин В.П. Особенности механизмов защиты прав на интеллектуальную собственность на примере лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (4): 493–514. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.092>.

Features of intellectual property protection mechanisms on the example of orphan drugs circulation

Yurochkin D.S.¹, Nasonova K.V.², Golant Z.M.¹, Narkevich I.A.¹, Trukhin V.P.²

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (14 lit. A, Professor Popov Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

² Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations, Federal Medical and Biologic Agency of Russia (52 Svoboda Str., Krasnoye Selo, Saint Petersburg 198320, Russia)

Corresponding author: Dmitriy S. Yurochkin, e-mail: dsyurochkin@gmail.com

SUMMARY

Objective: to study features of intellectual property protection mechanisms on the example of drugs for the treatment of rare (orphan) diseases.

Material and methods. Analysis of pharmaceutical market data was performed with the DSM Group analytical database. The approach proposed by the Russian Federal Industrial Property Service was used for creating patent landscape. The method supposes conducting a patent search and analysis of the documents found for date of filing, office (country) of filing, applicant, as well as analysis of the patent activity (dynamics) for the subject, in this case, for orphan drugs having a defined structure.

Results. We proposed the complex conclusions to increase national drug safety. Intellectual property limitations for importing countries such as data exclusivity, do not allow to reproduce clinical trials, which leads to non-disclosure of medical data to all parties – medical society and patients, all other market participants, including local pharmaceutical producers. Current intellectual property restrictions conceal crucial data from medical and patient society and other market players and affect accuracy of diagnosis and treatment. Along with outstanding cost of new therapies it causes enormous budget burden for the healthcare system and prevents the introduction of objective criteria in the appointment and use of medicines. Prior to the approval and submission of the registration certificate by the regulatory authority, it is necessary to establish reasonable marginal prices, to form a sufficient set and volume of clinical guidelines and to determine in advance the sources of financing and mechanisms of integration into the national system of drug provision.

Conclusion. The introduction of drugs for the treatment of rare diseases into circulation leads to a sharp increase in the burden on the budgets of the healthcare system at all levels. Current restrictions and obligations in the field of intellectual property rights protection, the degree of disclosure of medical data in the process of registration and admission to the market require significant changes to the traditional system of drug provision and the system of placing state orders, as well as the introduction of new regulatory mechanisms (for example, compulsory licensing or producing individual dosage forms in pharmacy organizations), contributing to the development of the local pharmaceutical industry and providing the national health system with the necessary volume of drugs with a sufficient level of quality and safety.

KEYWORDS

Rare (orphan) diseases, orphan drugs, intellectual property, patent researches, Pharma-2030.

Received: 30.04.2021; **in the revised form:** 11.11.2021; **accepted:** 13.12.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Yurochkin D.S., Nasonova K.V., Golant Z.M., Narkevich I.A., Trukhin V.P. Features of intellectual property protection mechanisms on the example of orphan drugs circulation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (4): 493–514 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.092>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Препараты для лечения орфанных заболеваний характеризуются низкой доступностью, государственное регулирование в области системы лекарственного обеспечения не является оптимальным
- ▶ При выдаче патента выход на рынок препарата, включающего запатентованный объект интеллектуальной собственности, невозможен без согласия патентообладателя
- ▶ Нарастает дефицит бюджетов систем здравоохранения федерального и регионального уровней в части лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями

Что нового дает статья?

- ▶ Анализ патентной стратегии, включая объемы обращающейся продукции, демонстрирует, что орфанные препараты не являются предметом интереса фармацевтических производителей, поэтому необходимы дополнительные меры их стимулирования
- ▶ Сформулированы подходы к совершенствованию системы лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями
- ▶ Продемонстрирована необходимость разработки методики обоснованного определения и контроля предельных отпускных цен, а также установления источников финансирования и механизмов интеграции в систему лекарственного обеспечения до получения регистрационного удостоверения

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные результаты способствуют созданию единого процесса комплексной оценки высокочатратных и новых технологий здравоохранения, включая раскрытие медицинских данных, совершенствование процессов ценообразования и государственных закупок лекарственных препаратов
- ▶ Внедрение методов оценки влияния лечения на качество жизни пациентов позволит оптимизировать процессы принятия решений о финансировании технологий здравоохранения
- ▶ Показана актуальность применения современных моделей закупок с ценностно-ориентированным (пациентоориентированным) подходом, включая переход к соглашениям о разделении рисков и стоимости

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Drugs for the treatment of orphan diseases are characterized by low availability, state regulation of the drug supply system is not optimal
- ▶ When granting a patent, it is impossible for a drug that includes a patented intellectual property object to enter the market without the consent of a patent holder
- ▶ The deficit of healthcare in federal and regional funds grows considering the drug provision for patients with orphan diseases

What are the new findings?

- ▶ The analysis of the patent strategy, including the volume of products in circulation, demonstrated that orphan drugs are not the subject of interest for pharmaceutical manufacturers, therefore, additional measures are needed to stimulate them
- ▶ Approaches to improving the system of drug provision for patients with orphan diseases were formulated
- ▶ The necessity of developing a methodology for the reasonable determination and control of marginal selling prices, as well as the establishment of sources of financing and mechanisms for integration into the drug supply system before obtaining a registration certificate was demonstrated

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The results obtained contribute to the creation of a unified process for the comprehensive assessment of high-cost and new healthcare technologies, including disclosure of medical data, improvement of processes of pricing and public procurement of medicines
- ▶ Implementation of health technology assessment methods to improve patient's quality of life will optimize decision-making processes on financing of healthcare technologies
- ▶ The relevance of the application of modern value-based (patient-oriented) procurement models is shown, including the transition to risk- and cost-sharing agreements

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Государственная политика Российской Федерации (РФ) в области развития системы здравоохранения и системы лекарственного обеспечения (ЛО) длительное время была направлена на борьбу с социально значимыми и возраст-ассоциируемыми заболеваниями, что сохраняло стабильный рынок реализации фармацевтической продукции по причине хронического характера большинства таких заболеваний.

В Соединенных Штатах [1], Сингапуре [2], Японии [3], Австралии [4], Европейском Союзе [5] параллельно формировались механизмы поддержки разработок и ускоренного внедрения в медицинскую практику инновационных методов терапии, в частности редких (орфанных) заболеваний (РЗ). Нормативные документы и программы поддержки разделяют общий принцип доступа к терапии для пациентов с РЗ. Во всех случаях законодательство сосредоточено на стимулировании фармацевтических компаний (грантовой поддержке клинических исследований, налоговых льготах, снижении пошлин за регистрацию и утверждение «орфанного статуса»), предлагая гарантии исключительного права на рынке и возможность использования процедуры условного и ускоренного допуска на рынок [6].

На практике перечисленные меры позволили резко стимулировать разработку новых лекарственных средств стран-экспортеров фармацевтической продукции. Это обеспечивало, с одной

стороны, высокий уровень инноваций, а с другой – стабильность финансовой нагрузки на собственные системы здравоохранения. Однако существенная, а в перспективе критическая финансовая нагрузка перемещается на сторону стран-импортеров эксклюзивной (находящейся на монопольном положении) фармацевтической продукции.

На наднациональном (международном) и национальном уровнях данная политика в целом обеспечивается за счет механизмов защиты прав на интеллектуальную собственность, в частности режима эксклюзивности данных (англ. data exclusivity). Однако итоговый уровень расходов систем здравоохранения на внедрение инновационных методов лекарственной терапии зависит в большей степени от совершенства процедур регистрации и допуска на рынок новых лекарственных средств, системы ценообразования и государственных обязательств в рамках системы ЛО.

Объективные тенденции развития медицинской науки, внедрения методов доказательной и персонализированной медицины, приводят к смещению фокуса с применения массовых методов лечения к терапии по индивидуальным показаниям. Национальные экономики, ориентированные на разработку и экспорт новых медицинских технологий, формируют и новые реалии фармацевтического рынка, что приводит к смене приоритетов государственных и страховых систем здравоохранения, изменениям как состава участников рынка, так и структуры предложения в области медицинской и фармацевтической продукции.

Страны, вынужденные импортировать современные медицинские технологии, сталкиваются с возрастающим ценовым давлением, которое связано с защитой прав на интеллектуальную собственность и эксклюзивным, находящимся на монопольном положении статусом фармацевтической продукции. Тем не менее данные тенденции постепенно внедряются в программы государственных гарантий РФ, в частности включаются в цели Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной приказом Минздрава РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 [7].

Участники рынка (фармацевтические и медицинские компании) также вынуждены смещать фокус на разработку и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств с учетом принципов доказательной и персонализированной медицины, в т.ч. препаратов для терапии РЗ.

Для ускорения разработки и допуска на рынок инновационных и орфанных лекарственных препаратов (ОЛП) существенное значение имеет развитие мер государственной поддержки. При этом очевидно, что экспортно ориентированные и импортозависимые страны должны внедрять различные механизмы государственной политики, чтобы помимо стимулов развития фармацевтической отрасли обеспечить стабильность нагрузки на бюджеты системы здравоохранения.

Несмотря на увеличение числа вновь зарегистрированных ОЛП не только на территории РФ, но и в мире, пациенты с РЗ продолжают сталкиваться с барьерами при получении лекарственной терапии. Кроме того, доступ к ОЛП был затруднен за счет увеличения расходов системы здравоохранения в связи с распространением новой коронавирусной инфекции. Например, в США с начала пандемии на 21% снизилось количество выписываемых рецептов для пациентов с РЗ, о чем свидетельствует отсутствие доступа к медикаментозной терапии в 48 тыс. случаев [8].

В соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 28 октября 2020 г. № 2798-р [9] был создан Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан в целях недопущения перебоев с поставками препаратов, а также прогнозирования потребности в регионах. Кроме того, в соответствии с Указом Президента РФ от 5 января 2021 г. № 16 [10]

создан Фонд поддержки детей «Круг добра», который будет осуществлять реализацию дополнительного механизма организации и финансового обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами РФ) детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т.ч. РЗ. Ожидается, что в связи с последними решениями тренды по данной категории лекарственных препаратов (ЛП) сохранятся и механизм федерализации ускорится, а средневзвешенная стоимость федеральной льготы возрастет.

Исследования фармацевтического рынка, динамики патентования и индикаторов патентной активности могут способствовать совершенствованию подходов в области интеллектуальной собственности и выработке предложений по развитию локальной промышленности и потенциальной оптимизации бюджетов системы здравоохранения на закупку ЛП, а также являться индикатором для постановки задач в научно-исследовательской сфере.

Цель – изучение особенностей обеспечения защиты прав на интеллектуальную собственность на примере лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Критерии и методология / Criteria and methodology

Сбор и анализ данных фармацевтического рынка выполнены с использованием аналитических баз данных DSM Group [11]. Исследование рынка проведено во всех сегментах: коммерческий и госпитальный секторы, включая исследование отпуска ЛП по программе льготного ЛО.

С целью формирования предложений и выявления особенностей при выработке стратегии защиты прав на интеллектуальную собственность в области ОЛП было проведено изучение рынка с применением критериев, которые позволяют оптимизировать количество международных непатентованных наименований (МНН) для дальнейшего патентного анализа, сохранив репрезентативность выводов (при лечении применяются ЛП с биологической и химической природой действующего вещества). Критерии и методология представлены на **рисунке 1**.



Рисунок 1. Методология выбора международных непатентованных наименований с целью проведения патентных исследований.

МНН – международное непатентованное наименование; ОЛП – орфанный лекарственный препарат; РФ – Российская Федерация; ЛП – лекарственный препарат

Figure 1. Methodology for selecting international nonproprietary names for patent research.

INN – international nonproprietary name; OD – orphan drug; RF – Russian Federation

Разработанные критерии, в частности ранжирование затрат субъектов РФ, позволили определить наиболее затратную нозологическую группу заболеваний с кодом Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) E75.2 Другие сфинголипидозы и выявить группу МНН, которые применяются для их лечения:

- агалсидаза альфа (активное соединение биологической природы);
- агалсидаза бета (активное соединение биологической природы);
- велаглуцераза альфа (активное соединение биологической природы);
- имиглуцераза (активное соединение биологической природы);
- миглустат (химическая структура активного соединения).

Для определения технологических трендов и перспективных направлений развития рынка ОЛП применен инструмент анализа патентной документации. При построении патентного ландшафта использована методика, предложенная Федеральной службой по интеллектуальной собственности [12]. Методика предполагает поиск в различных патентных базах и анализ полученной выборки, в т.ч. анализ динамики патентной активности (по годам), географии распространения или потенциальных рынков (по патентам в различных странах и их количеству в определенной стране), заявителей по странам, правовых событий (срок поддержания в силе, споров и лицензий).

Был проведен патентный поиск на патентную чистоту в отношении препаратов, аналогичных оригинальным, по странам РФ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), а также анализ найденных документов. Использовано несколько баз данных:

- Всемирной организации интеллектуальной собственности (информационно-поисковая система WIPO Patentscope) [13];
- Федерального института промышленной собственности (система поиска патентной информации на основании действующей версии Международной патентной классификации (МПК-2019.01), вступившей в силу 1 января 2019 г. [14];
- патентного ведомства США [15];
- Европейской патентной организации (Espacenet) [16];
- вспомогательные базы патентной информации.

Поиск проводили по всем объектам, относящимся к ЛП, включая патенты на субстанции и их формы, составы и композиции, способы получения, применения, комбинации веществ и др.

В качестве индикаторов патентной аналитики использованы следующие показатели:

- динамика патентной активности (патентования изобретений) при рассмотрении по годам и странам;
- структуризация патентов на изобретения по странам-заявителям;
- распределение патентов по заявителям;
- структуризация патентного ландшафта по объекту изобретения;
- объем и качественные признаки патентов;
- патентная чистота по выбранным ЛП в России и на территории ЕАЭС.

Этапы исследования / Stages of research

Исследование включало три этапа:

- 1) обоснование выбора и проведение анализа рынка группы ЛП, применяемых в рамках медикаментозной терапии для одного жизнеугрожающего и хронически прогрессирующего РЗ, приводящего к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности;
- 2) проведение патентного исследования отобранных ЛП, включая сравнение сходств и (или) различий патентной защиты ОЛП

и препаратов, применяющихся в медикаментозной терапии широко распространенных заболеваний;

3) структурирование возможных препятствий, возникающих при патентовании и последующем выводе на рынок новых форм ЛП фармацевтическими производителями.

После этого были сформированы основные императивы и предложения по защите прав на интеллектуальную собственность современных видов ЛП, которые направлены на достижение ключевых показателей Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (Фарма-2030).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ рынка / Market analysis

Структура закупок

Анализ отчетности об исполнении бюджетов субъектов РФ показывает, что совокупные расходы неконсолидированных бюджетов на здравоохранение за 7 мес 2020 г. увеличились на 88% (472 млрд руб.) по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. Расходы региональных бюджетов на стационарную медицинскую помощь за тот же период выросли в 1,8 раза, на амбулаторную – в 1,4 раза, а на скорую – в 1,9 раза. Капитальные расходы повысились на 70%, а расходы на выплаты персоналу в сфере здравоохранения – лишь на 3% [17]. Однако, по данным исследования Комитета Государственной Думы по охране здоровья, посвященного вопросам ЛО пациентов с РЗ, уровень обеспеченности в 2020 г. остался на показателях 2018 г. и составил 58% от числа включенных в федеральный регистр пациентов [18]. Тем не менее, несмотря на увеличение расходов на здравоохранение в целом, с точки зрения уровня обеспеченности больных ЛП по нозологическим формам (группам) РЗ остаются задачи, связанные с повышением доступности эффективных методов лечения.

По данным DSM Group, по итогам 2020 г. общий рынок ОЛП в России представлен 135 МНН (включая закупки по программам высокозатратных нозологий (ВЗН) и за счет средств бюджетов субъектов РФ). Также следует отметить, что в перечень закупок попадает существенное количество МНН, которые по показаниям к применению используются в качестве вспомогательной терапии (англ. *non-orphan drugs* – неорфанные МНН). В связи с отсутствием формализованного перечня МНН, применяемых в терапии РЗ, в субъектах РФ в большом объеме закупаются препараты вспомогательной (сопутствующей) терапии. За период 2017–2020 гг. среднегодовой темп роста рынка ОЛП составил 5,3%, оставаясь наряду с показателями роста всего фармацевтического рынка. В 2020 г. общие расходы на ЛП составили 87 645,8 млн руб., показав прирост 5,3% по сравнению с аналогичным периодом 2019 г., где более высокий вклад обеспечивает прирост затрат в рамках программы ВЗН 7,8%, который напрямую связан с решениями о федерализации ЛО пациентов с отдельными РЗ (последовательно реализуется с 2019 г.) [19, 20] (рис. 2).

С учетом того, что в 2020 г. продолжился тренд по сохранению затрат субъектов РФ на закупку ОЛП, рынок данного сегмента продолжает расти и показывает незначительный эффект от федерализации. Так, основной рост расходов и за 2019 г. составил 33% по отношению к показателям предыдущего периода, что связано с «майским» указом Президента РФ, а также принятием национальных проектов и, как следствие, увеличением затрат бюджетов на Перечень ЛП для обеспечения граждан по программе «Семь высокозатратных нозологий» [21] (с 1 января 2019 г. список пополнился пятью РЗ [22] из Перечня-24 [23], по которым ЛП за-

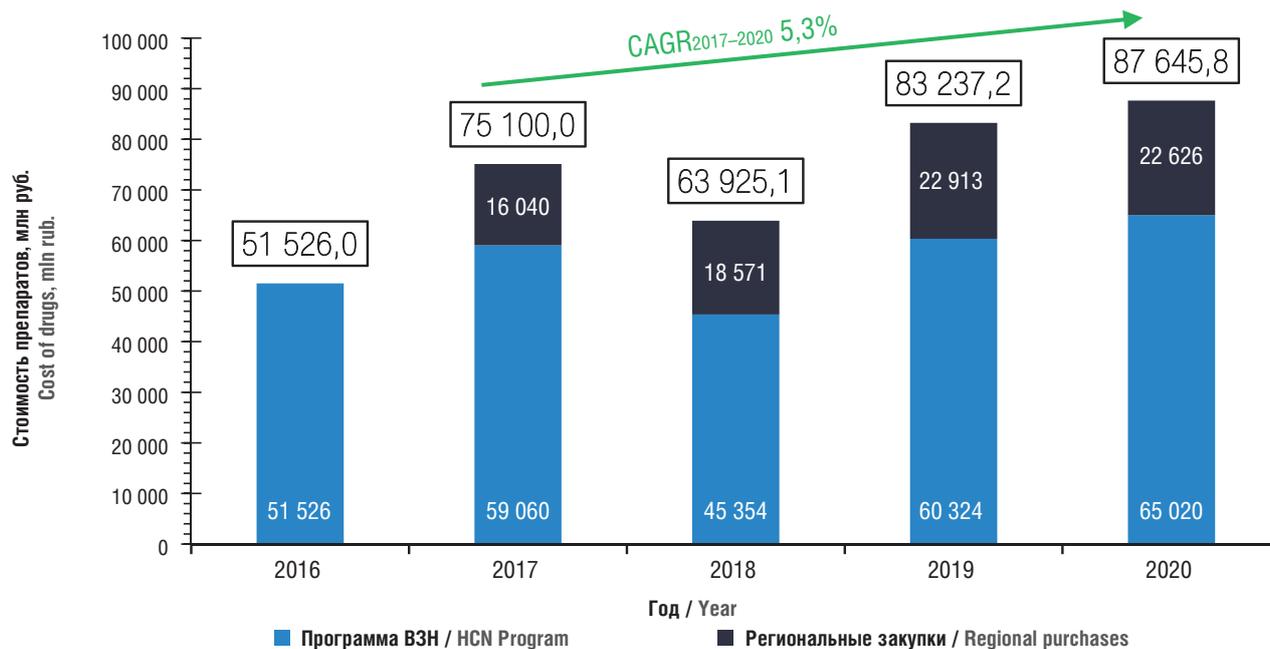


Рисунок 2. Динамика рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения редких заболеваний, в 2016–2020 гг. В связи с ограничениями источника информации данные объема региональных закупок в 2016 г. не представлены.

ВЗН – высокочастотные нозологии; CAGR (англ. compound annual growth rate) – совокупный среднегодовой темп роста

Figure 2. Market changes for drugs used in the treatment of rare diseases, 2016–2020. Due to the limitations of the source of information, the data on the volume of regional purchases in 2016 are not presented.

HCN – high-cost nosologies; CAGR – compound annual growth rate

купались за счет средств региональных бюджетов: атипичный гемолитико-уремический синдром, ювенильный артрит и мукополисахаридоз I, II и VI типов). Также следует обратить внимание на то, что в 2019 г. нагрузка на регионы по отношению к показателям предыдущего периода осталась на высоком уровне (увеличение расходов на 23,4%), а в 2020 г. снизилась на 1,3%.

С 17 июня 2020 г. федеральный перечень пополнился еще двумя РЗ (апластическая анемия и наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII и X) [24], что в соответствии с пояснительной запиской к законопроекту предусматривало закупку соответствующих ЛП на сумму 2 млрд руб. Предполагалось, что передача финансирования терапии РЗ на федеральный уровень позволит субъектам направить высвобожденные средства на повышение уровня ЛО пациентов в рамках региональных регистров. Однако в соответствии с данными, приведенными на рисунке 2, рост потребности в ЛП по всем нозологическим формам (группам) за счет федерального бюджета составил 4696 млн руб., высвободив только 287 млн руб. региональных средств. Таким образом, в настоящее время в Перечне жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих РЗ, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, содержится 17 нозологических форм заболеваний, по которым организация обеспечения граждан ЛП и специализированными продуктами лечебного питания относится к обязательствам субъектов РФ.

Анализ рынка ОЛП в упаковках показывает, что потребление за счет средств федерального бюджета продолжает сохранять отрицательную тенденцию. В 2019 г. и за 9 мес 2020 г. произошла смена трендов: сокращение региональных закупок и повышение федеральных до показателей 2017 г. В целом по итогам 2020 г. наблюдается рост в натуральном выражении на 7,8% (рис. 3).

Средневзвешенные цены за упаковку

По результатам изучения динамики изменения средневзвешенных цен за упаковку ОЛП (рис. 4), средняя стоимость упаковки в федеральной льготе также отображает обратный эффект от предпринимаемых мер и в ценах производителей по итогам 2019 г. выросла на 38,5%, что приблизительно в 4,7 раза выше стоимости упаковки в рамках региональных закупок. В целом по итогам полных лет в региональной льготе также наблюдался рост средней стоимости упаковки, а в 2020 г. данный тренд изменился (снижение на 8,8%).

Однако следует отметить, что показатель средневзвешенной цены не является статистически значимым для региональных закупок в связи с отсутствием формализованного перечня МНН, применяемых в терапии РЗ. Для повышения репрезентативности результатов был применен подход ценовой сегментации и подобраны значения, соответствующие неизменности структуры закупаемых МНН вне зависимости от источников финансирования (федерального и региональных бюджетов):

- 1–10 тыс. руб. за упаковку;
- 10–50 тыс. руб. за упаковку;
- от 50 тыс. руб. за упаковку.

Категории 0–500 и 500–1000 руб. за упаковку исключены как статистически незначимые, поскольку в перечень региональных закупок попадает существенное количество МНН, которые по показаниям к применению используются в качестве вспомогательной терапии и применимы для распространенных заболеваний. Основная доля приходится на препараты ценового сегмента 10–50 тыс. руб. за упаковку (рис. 5). В совокупности доля исключенных сегментов в региональной льготе составляет 4,5%.

Следующим шагом являлось сопоставление средневзвешенных цен в каждом из отобранных сегментов. По итогам 2020 г. средне-

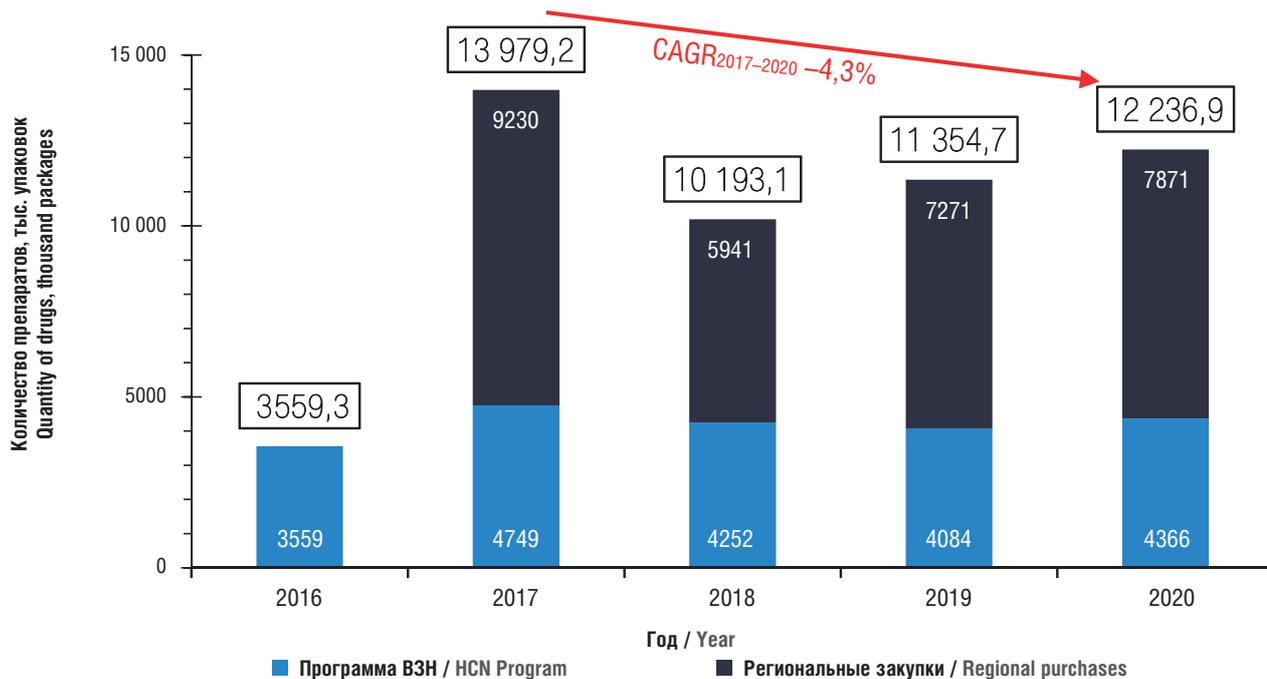


Рисунок 3. Динамика рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения редких заболеваний, в 2016–2020 гг. (тыс. упаковок). В связи ограничениями источника информации данные объема региональных закупок в 2016 г. не представлены. ВЗН – высокочрезвычайно дорогостоящие нозологии; CAGR (англ. compound annual growth rate) – совокупный среднегодовой темп роста

Figure 3. Market changes for drugs used to treat rare diseases in 2016–2020 (thousand packages). Due to limitations of the source of information, data on the volume of regional procurements in 2016 are not presented. HCN – high-cost nosologies; CAGR – compound annual growth rate

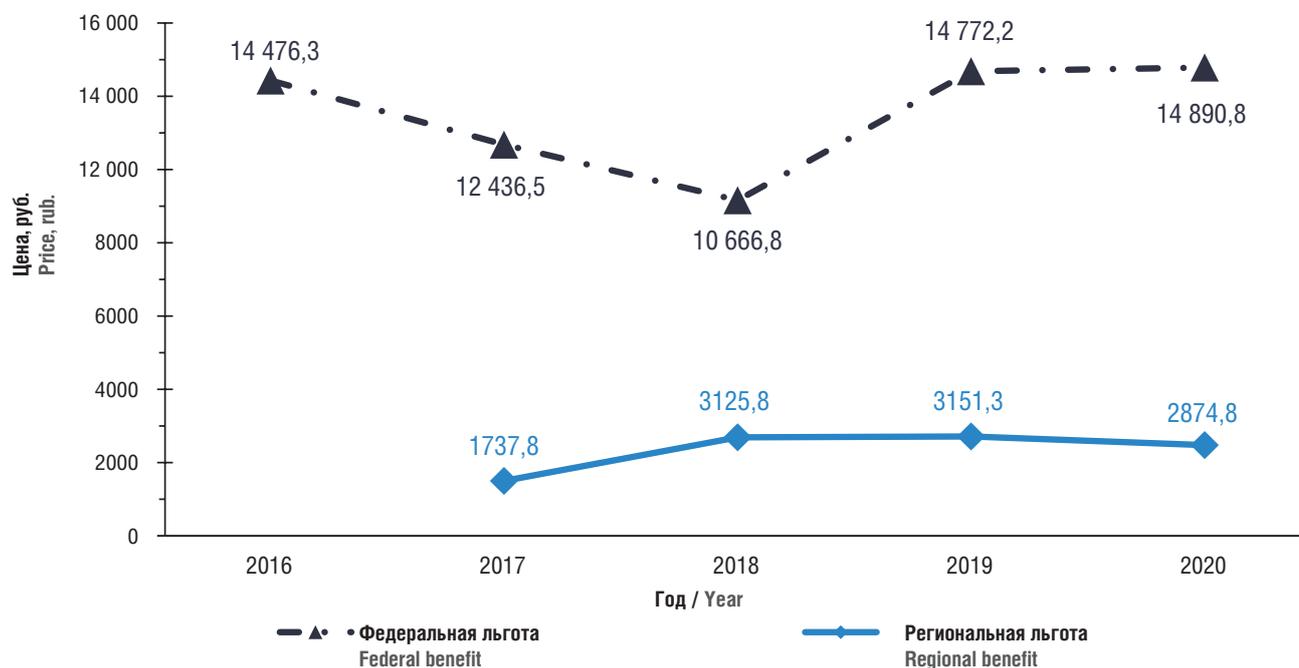


Рисунок 4. Динамика изменения средневзвешенных цен за упаковку орфанных лекарственных препаратов в 2017–2020 гг. В связи с ограничениями источника информации данные по региональным льготам в 2016 г. не представлены

Figure 4. Evolution of weighted average prices per package of orphan drugs in 2017–2020. Due to limitations of the source of information, data on regional benefits in 2016 are not presented

взвешенная стоимость упаковки в сегменте региональной льготы продолжила снижаться (на 3,8%), а также оказалась ниже средневзвешенной цены федерального источника финансирования на 15,2% (рис. 6). Это обусловлено более низкой платежеспособностью бюджетов субъектов РФ, переориентацией высокочрезвычайно

терапии на федеральные источники финансирования и соответствует начавшемуся в 2019 г. тренду роста средневзвешенных цен в связи с регуляторными изменениями, началом реализации национальных проектов и увеличением бюджетных ассигнований на закупку ЛП в рамках федеральной программы по развитию здра-

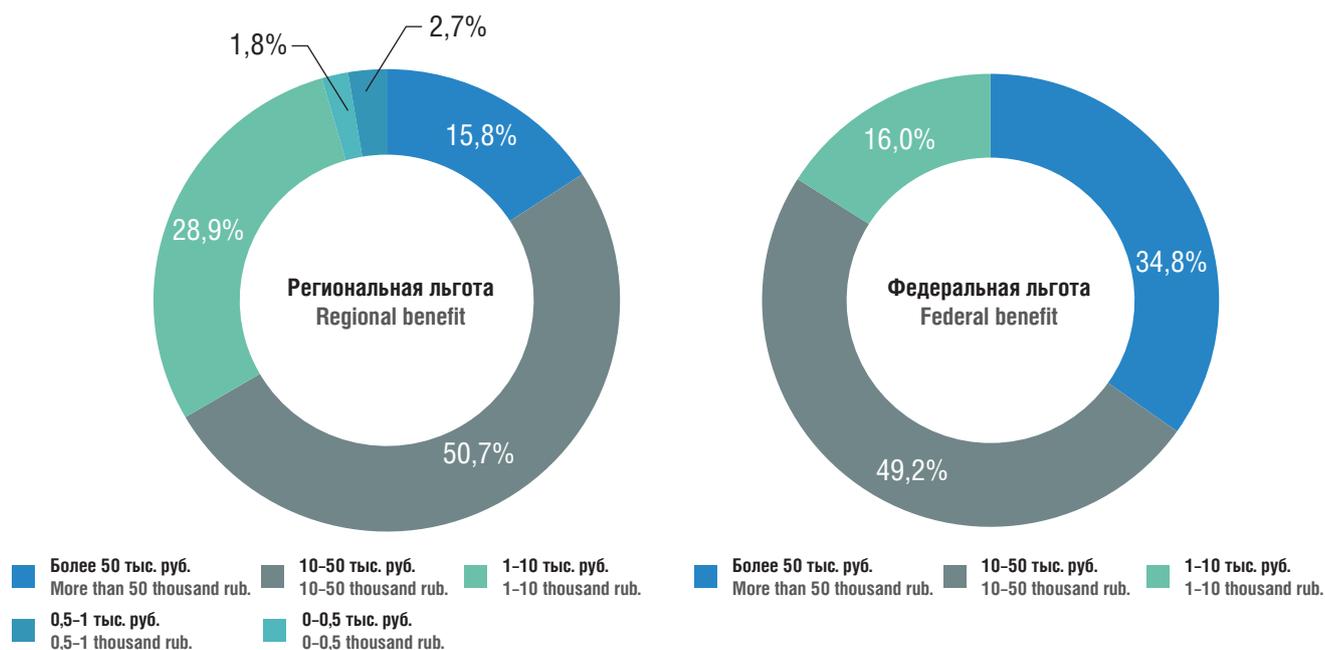


Рисунок 5. Ценовая сегментация за упаковку орфанных лекарственных препаратов в разрезе федерального и региональных бюджетов по итогам 2020 г.

Figure 5. Price segmentation per package of orphan drugs by federal and regional budgets by the end of 2020

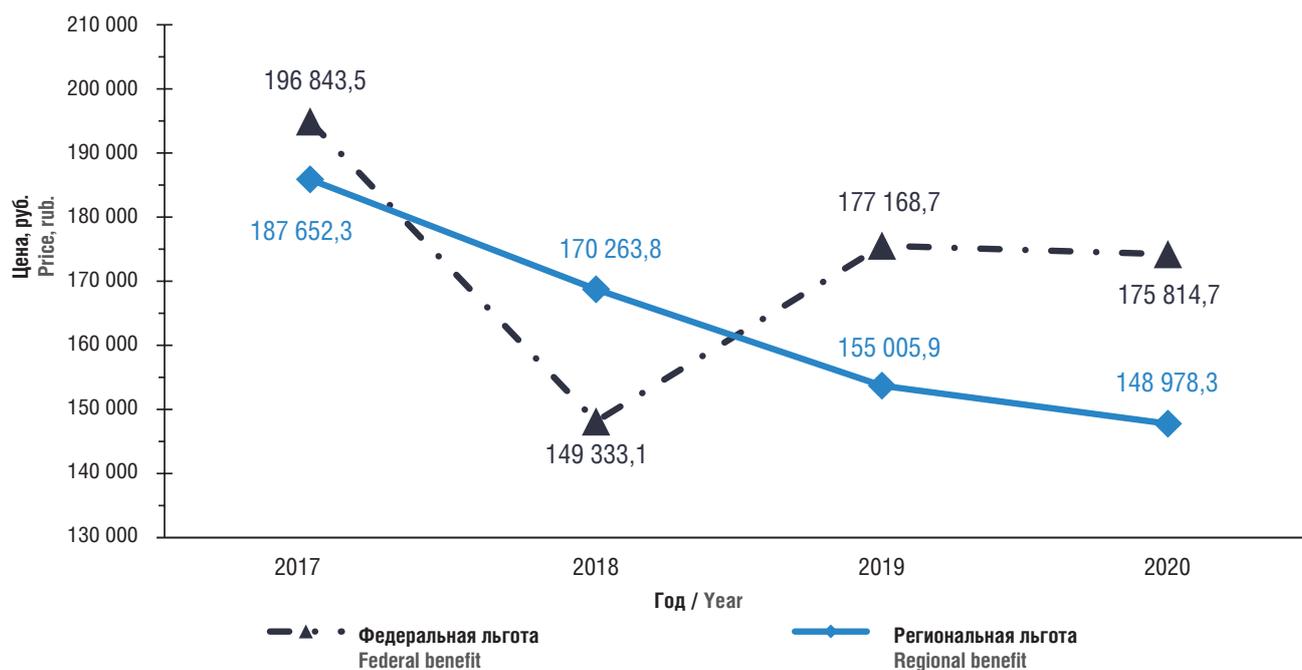


Рисунок 6. Сравнительная динамика средневзвешенных цен в сегменте от 50 тыс. руб. за упаковку в 2017–2020 гг.

Figure 6. Comparative dynamics of weighted average prices in over 50 thousand rubles per package price segment in 2017–2020

воохранения. Среднегодовой темп снижения за последние 4 года составляет 7,4%, что позволяет сделать вывод об эффективности принятых решений.

В среднем для ОЛП в сегменте 10–50 тыс. руб. за упаковку выявлена иная ситуация средневзвешенных цен федерального источника. В предыдущие периоды соответствующая терапия преимущественно закупалась за счет средств субъектов РФ (рис. 7). Сопоставляя ретроспективную динамику, можно отметить, что финансирование именно этой ценовой категории ОЛП было перенесено с региональных источников на федеральный уровень. При сравнении показателей высокозатратного и среднеценового сегментов также наглядно продемонстрирован существенный эф-

фект от принятых решений. Средневзвешенная цена за упаковку в федеральной льготе показала незначительный прирост в 2019 г., но продолжает сохранять тренд к снижению. По отношению к показателям 2017 г. в 2020 г. эффект от федерализации позволил снизить медианную стоимость упаковки более чем в 2 раза. Ситуация в низкоценовом сегменте (1–10 тыс. руб. за упаковку) в целом отличается не существенно (рис. 8).

Наиболее затратные препараты

Наибольшая доля стоимостного объема в сегменте федеральной льготы приходится на МНН леналидомид в объеме 10 021,4 млн руб., что составляет более 15% от всего объема

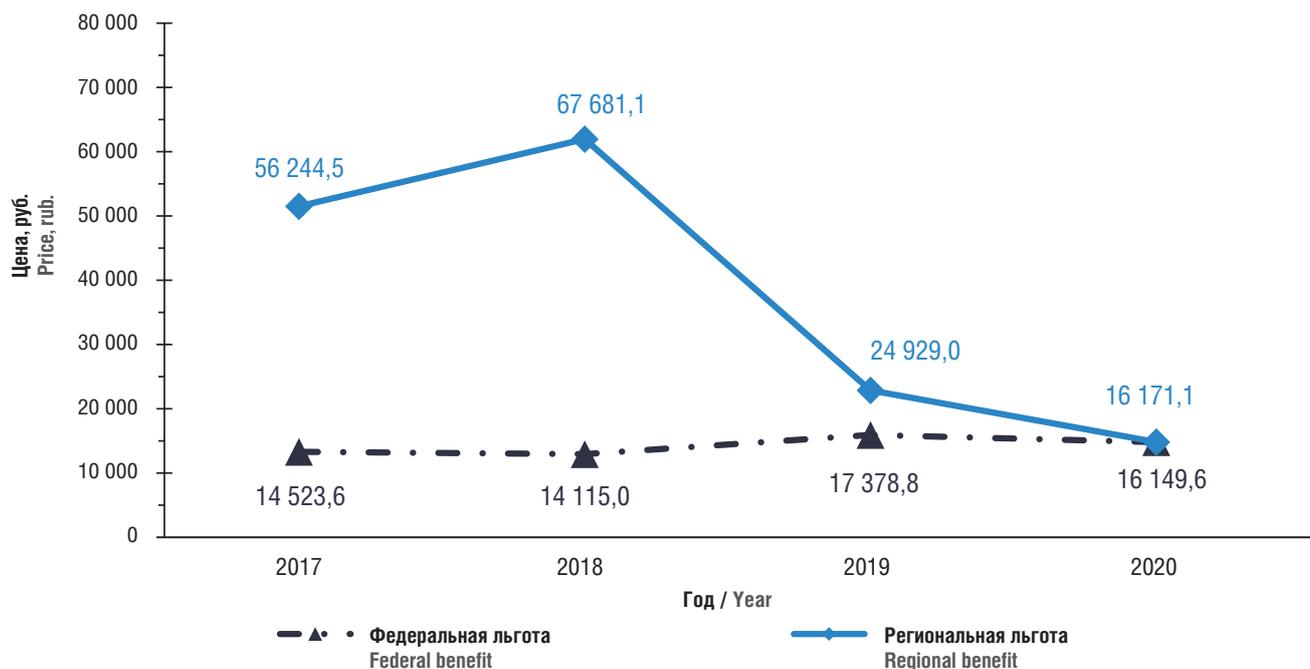


Рисунок 7. Сравнительная динамика средневзвешенных цен в сегменте 10–50 тыс. руб. за упаковку в 2017–2020 гг.

Figure 7. Comparative dynamics of weighted average prices in the 10–50 thousand rubles per package price segment in 2017–2020

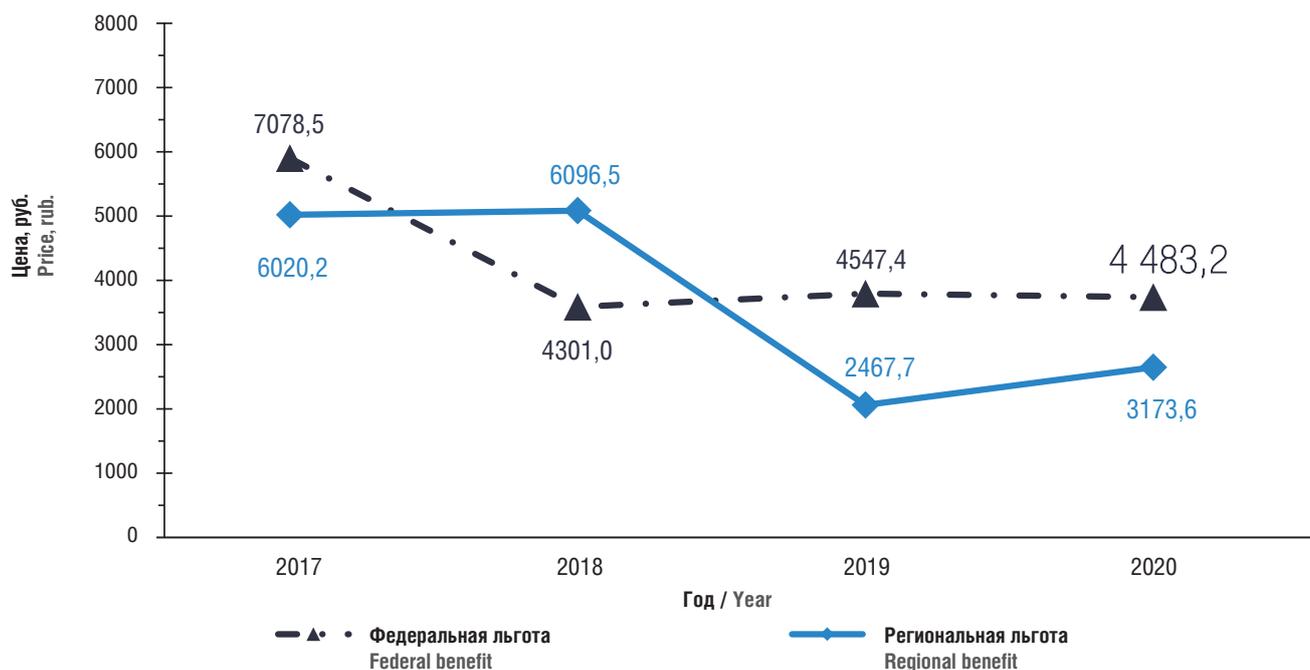


Рисунок 8. Сравнительная динамика средневзвешенных цен в сегменте 1–10 тыс. руб. за упаковку в 2017–2020 гг.

Figure 8. Comparative dynamics of weighted average prices in the 1–10 thousand rubles per package price segment in 2017–2020

затрат (рис. 9). Из топ-5 самых затратных ЛП он является единственным средством с химическим синтезом получения молекулы активного вещества. В натуральном выражении наиболее востребованы фактор свертывания крови VIII, такролимус и ритуксимаб (14,6%, 10,5% и 7,1% соответственно), что связано с наличием существенного количества воспроизведенных препаратов как отечественного, так и зарубежного производства.

Наибольшая доля стоимостного объема в сегменте региональной льготы приходится на первый (зарегистрированный в марте 2019 г.) отечественный биоаналоговый препарат с МНН экулизумаб в объеме 3817,7 млн руб., что составляет 16,9% от всего объе-

ма затрат субъектов РФ (рис. 10). Зарегистрированная предельная отпускная цена экулизумаба – 248 тыс. руб. (на 25% меньше по сравнению с референтным препаратом), что позволяет обеспечить большее количество пациентов, нуждающихся в данном виде лечения. По расчетам Комитета Государственной Думы по охране здоровья, появление биоаналога позволило в 2019 г. сэкономить около 1,9 млрд руб., из которых 655 млн руб. пришлось на лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома [18].

Отметим, что в натуральном выражении сегмента региональной льготы наибольшим спросом пользуется вспомогательная терапия, например спиринолактон, доля которого составляет 13,4%.

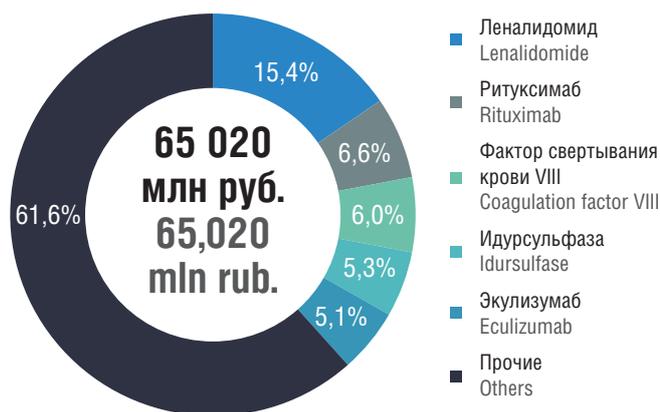


Рисунок 9. Top-5 продаж по международному непатентованному наименованию в сегменте федеральной льготы в 2020 г.

Figure 9. Top 5 sales by international nonproprietary name in the federal benefit segment in 2020

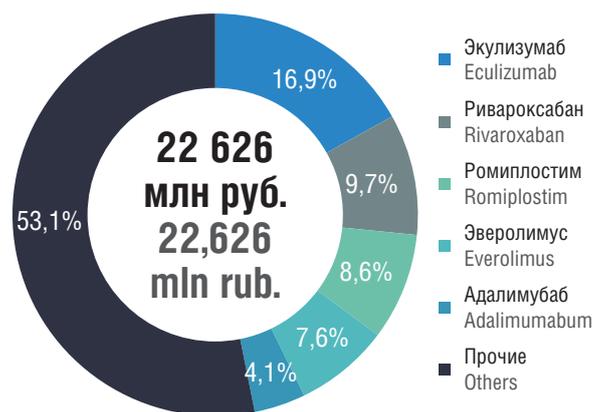


Рисунок 10. Top-5 продаж по международному непатентованному наименованию в сегменте региональной льготы в 2020 г.

Figure 10. Top 5 sales by international nonproprietary name in the regional benefit segment in 2020

В топ-3 входят эптаконг альфа активированный и ривароксабан (7,3% и 6,1% соответственно).

Доля импорта

Однако при существенных достижениях отечественной промышленности в рассматриваемом сегменте в готовых лекарственных формах (ГЛФ) используются в основном импортные субстанции. Особенно это касается препаратов химического происхождения, доля которых составляет свыше 95%. Более того, доля рынка ОЛП в общем объеме фармацевтической продукции, обращаемой на территории РФ, составляет 5,2%, а доля импортной продукции в денежном выражении остается на высоком уровне (рис. 11).

По итогам 2020 г. доля в денежном выражении импортной продукции ОЛП составляет 69%, показывая тренд в сторону снижения. Более высокая зависимость от импорта проявляется в региональной льготе. Следует еще раз подчеркнуть, что с 2019 г. субъектами в значительной степени закупается ЛП для вспомогательной (сопутствующей) терапии, которые вносят основной вклад в увеличение доли отечественной продукции – более 8% в денежном выражении.

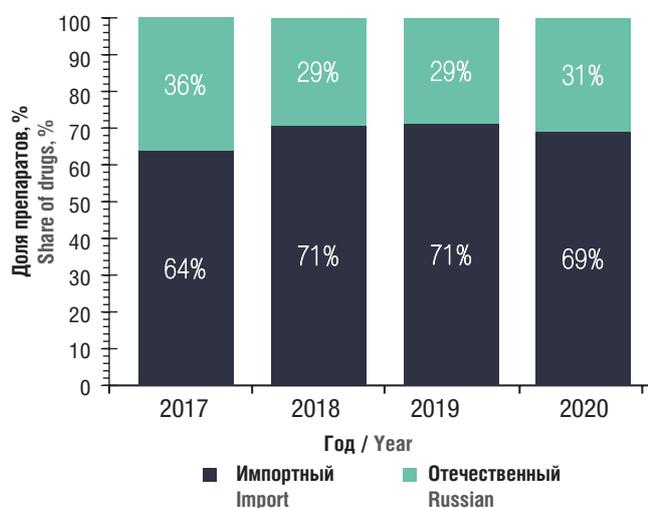


Рисунок 11. Динамика изменения доли импортных и производимых на территории России орфанных лекарственных препаратов в денежном выражении в 2017–2020 гг. (весь рынок)

Figure 11. Evolution of imported and produced in Russia orphan drugs shares in monetary terms in 2017–2020 (entire market)

Высокую импортозависимость в сегменте государственных закупок ОЛП также подтверждают результаты сопоставления данных реестра ОЛП, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), и российского Перечня жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП). Номенклатура ЛП, применяемых в терапии РЗ, гораздо шире перечня средств, приобретаемых в рамках персонализированных закупок на федеральном и региональном уровнях, что определяет задачу формализации схем терапии и расширения социальных обязательств в части обеспечения ЛП пациентов с РЗ в рамках программы государственных гарантий [25].

В связи с тем что 39 МНН зафиксированы в регуляторных документах и финансируются за счет федеральных средств, а в региональных закупках отсутствует перечень МНН, которые могут применяться для лечения РЗ, установлено, что в 2020 г. за счет средств бюджетов субъектов РФ закуплено 131 МНН (исключительно за счет федеральных средств финансируются 4 МНН: октоког альфа, мороктоког альфа, нонаког альфа, идурсульфаза бета).

Таким образом, сегмент региональных закупок ОЛП требует более детального рассмотрения и с учетом повышенного спроса решения, направленные на оптимизацию затрат регионов, должны учитывать реальные потребности каждого субъекта РФ, что в противном случае приводит к увеличению нагрузки на бюджеты региональных систем здравоохранения.

Наиболее затратная нозологическая группа заболеваний

В соответствии с разработанными критериями, ранжированием затрат субъектов РФ и методологией в ходе исследования определена наиболее затратная нозологическая группа заболеваний с кодом МКБ-10 E75.2 Другие сфинголипидозы и выявлена группа МНН, которые применяются для их лечения.

Заболевания данной нозологической формы (группы) относятся к болезням эндокринной системы, расстройствам питания и нарушения обмена веществ, одновременно являются подвидом мукополисахаридозов, где одной из самых затратных и распространенных форм сфинголипидозов является болезнь Гоше.

В нозологическую группу E75.2 включены болезни Андерсона-Фабри, Гаучера, Краббе, Нимана-Пика, синдром Фабера, метакроматическая лейкоцисторфия, недостаточность сульфатазы. Ранее из этой группы исключена адренолейкоцисторфия (болезнь Аддисона-Шильдера, код заболевания E71.3). Распространенность по некоторым болезням следующая:

- болезни Ниманна–Пика типа А: 0,25 случая на 100 тыс. населения;
- болезни Ниманна–Пика типа В: 0,4 случая на 100 тыс. населения;
- болезнь Ниманна–Пика типа С: 0,85 случая на 100 тыс. населения;
- болезнь Фабри: 1,75 случая на 100 тыс. населения.

В целом распространенность заболеваний группы E75.2 на 1 млн взрослого населения в 2018 г. составляла 1,54 случая (прирост за последние 3 года – 62,7%), у детей этот показатель намного выше – 32,9 случая в 2018 г.

Следует отметить, что в качестве медикаментозной терапии нозологической группы E75.2 может применяться МНН с химической структурой активного соединения элиглустат. Однако в данный момент элиглустат закупается не по федеральной и региональным программам, а исключительно за счет бюджетов медицинских организаций в рамках оказания стационарной медицинской помощи.

Также в мировой практике в качестве медикаментозной терапии данной нозологической группы применяются МНН, которые в настоящий момент не обращаются на территории РФ:

- талиглүцераса альфа (активное соединение биологической природы) – препарат показан при лечении болезни Гоше, по данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), зарегистрирован в 2017 г., однако на момент проведения исследования не обращается на рынке;
- пегунигалсидаза альфа (активное соединение биологической природы) – не зарегистрирован на территории РФ.

Как показывает анализ, затраты бюджетов всех уровней на данный вид терапии в последние несколько лет стабилизировались и сохраняются на уровне 2–2,5 млрд руб. со среднегодовым темпом роста 3,9% за период 2017–2020 гг. (рис. 12). Отметим, что последние продажи в коммерческом секторе в анализируемой группе МНН были зафиксированы в 2017 г. в размере 38,6 млн руб. (234 упаковки) и вновь возобновились в 2020 г.

Также зафиксирован существенный рост закупок за счет средств бюджетов субъектов РФ (на 36,8% по сравнению с пока-

зателями 2019 г.), что и дало основной прирост рынка анализируемых МНН – затраты субъектов РФ с 2018 г. выросли более чем в 2 раза (рис. 13). Основную долю расходов занимают агалсидаза альфа и бета. В 2020 г. в данном секторе появляется имиглүцераса и велаглюцераса. В прогнозируемый период данная нозология продолжит оказывать существенную нагрузку на субъекты РФ.

Распределение затрат субъектов РФ по федеральным округам представлено на рисунке 14. Традиционно первую строчку занимает Москва (доля внутри области составляет 51,5%). Вторым наиболее затратным регионом является Иркутская обл. с долей внутри округа 78,2%.

Исследование рынка показывает, что лекарственная терапия, применяемая при заболеваниях с кодом E75.2 характеризуется потенциально высоким темпом роста потребности в ЛП и бюджетных затрат системы здравоохранения, что обуславливает необходимость в дополнительной поддержке от федеральных органов исполнительной власти.

Общие выводы

На основании проведенного анализа рынка сформулированы следующие выводы:

- перечни ОЛП, закупаемых субъектами РФ, имеют существенные различия, что ведет к разбалансировке ЛО населения от региона к региону;
- необходима разработка порядка и критериев формирования специального перечня для территориальных программ обязательного медицинского страхования и региональных программ ЛО в амбулаторных условиях;
- фармакоэкономические исследования, на которых основаны решения по включению ЛП в перечни, не включают ряд «ценностных» критериев оценки ЛП (например, ожидаемая продолжительность здоровой жизни);
- формирование предельной отпускной цены на воспроизведенные ЛП с учетом понижающих коэффициентов при отсутствии роста объемов потребления может привести к отрицательной маржинальности и, как следствие, остановке производства ЛП;
- при формировании цены на референтный ЛП (не имеющий

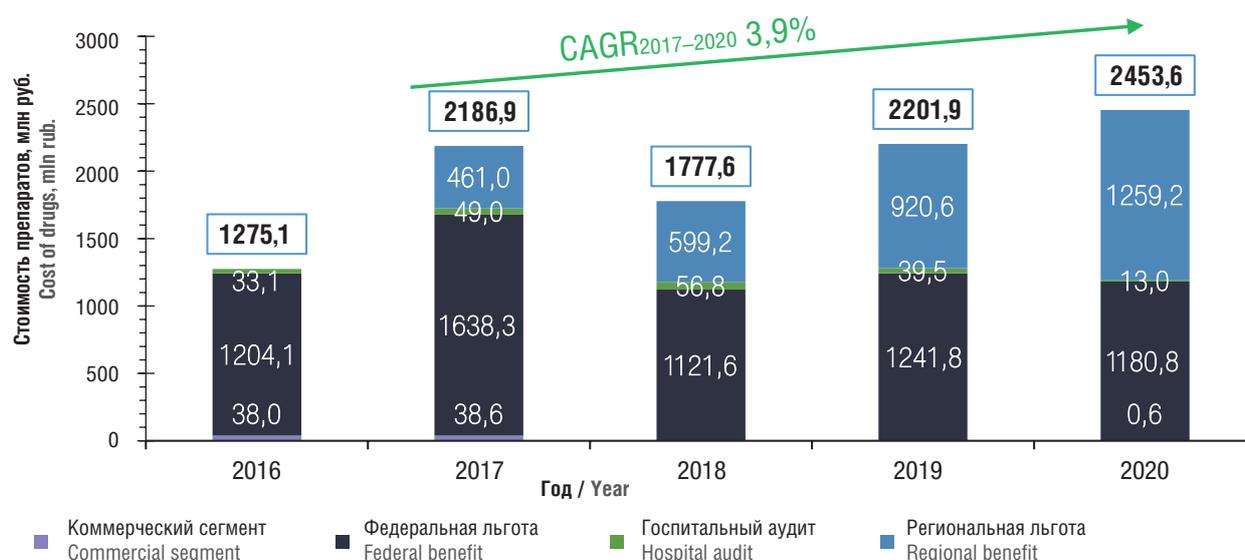


Рисунок 12. Динамика рынка лекарственных препаратов, применяющихся в лечении нозологической группы E75.2 (5 международных непатентованных наименований), в период 2017–2020 гг. В связи ограничениями источника информации данные по коммерческому сегменту в 2016 г. не представлены. CAGR (англ. compound annual growth rate) – совокупный среднегодовой темп роста

Figure 12. Market changes for drugs used in the treatment of nosological group E75.2 (5 international nonproprietary names) in 2017–2020. Due to the limitations of the information source, data on the commercial segment in 2016 are not presented. CAGR – compound annual growth rate

аналогов) не применяются специальные механизмы ценообразования (риск-шеринг, объем/цена, долгосрочные соглашения и др.), что могло бы позволить увеличить ценовую доступность ЛП;

– необходимо разработать оптимальный баланс распределения средств и объемов в государственных закупках по группам ЛП (например, инновационные и воспроизведенные ЛП, ЛП для лечения орфанных заболеваний по отношению к другим ЛП, по классам болезней).

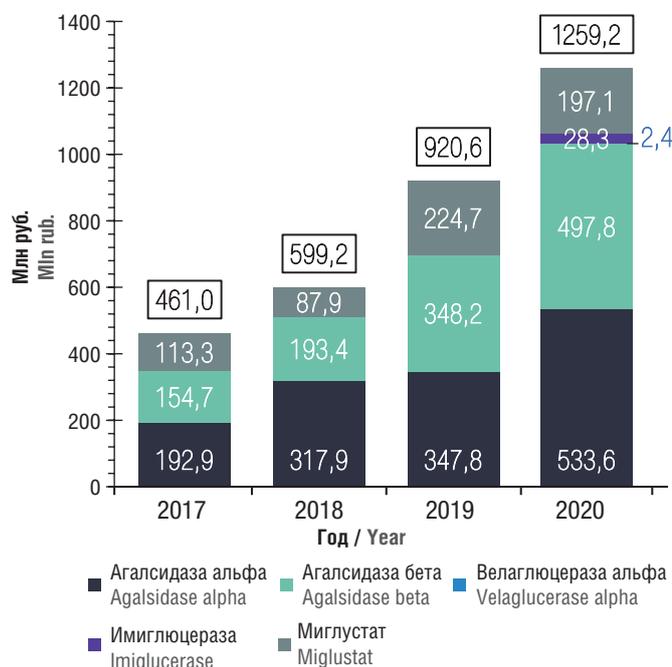


Рисунок 13. Динамика региональных закупок лекарственных препаратов, применяющихся в лечении нозологической группы E75.2 (5 международных непатентованных наименований), в 2017–2020 гг.

Figure 13. Changes in regional purchases of drugs used in the treatment of nosological group E75.2 (5 international nonproprietary names) in 2017–2020



Рисунок 14. Географическое распределение региональных закупок лекарственных препаратов, применяющихся в лечении нозологической группы E75.2 (5 международных непатентованных наименований), в 2020 г.

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЦФО – Центральный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДВФО – Дальневосточный федеральный округ

Figure 14. Geographical distribution of regional purchases of drugs used in the treatment of nosological group E75.2 (5 international nonproprietary names) in 2020.

NFD – Northwestern Federal District; CFD – Central Federal District; VFD – Volga Federal District; UFD – Urals Federal District; SoFD – Southern Federal District; NCFD – North Caucasian Federal District; SFD – Siberian Federal District; FEFD – Far Eastern Federal District

Патентное исследование / Patent research

Как уже было отмечено, при выводе ЛП на рынок имеется несколько барьеров: соответствие требованиям регистрации, условие эксклюзивности данных, отсутствие нарушения исключительных прав третьих лиц. Последнее условие включает проверку ЛП на патентную чистоту. При этом проверке подлежит патентная чистота не только самой субстанции, входящей в состав ЛП, но и вспомогательных веществ, рецептуры (состава), показаний и иных объектов, например способов получения субстанции и ГЛФ. К примеру, при создании инновационного или конкурентоспособного ЛП оригинатором для усиления его патентной защиты проводится последовательное патентование объектов в полном объеме или объектов, входящих в него, что обуславливает необходимость проводить всестороннее патентное исследование по ЛП и его компонентам в случае выдачи охранного документа или допуска на рынок. Природа самой субстанции, состав ЛП, показания к применению являются ключевыми точками для проведения патентного поиска и анализа, т.к. на практике национальное законодательство в отношении химических и биотехнологических продуктов различается и, соответственно, патентная защита для ЛП химической и биологической природы будет различаться по объему и объектам в зависимости от страны обращения.

Стратегия «озеленительного» патентования

В целом стратегию патентования лекарственных препаратов можно отразить в виде каскада на **рисунке 15**. При этом, как прави-

ло, раньше все стадии осуществлялись компанией-оригинатором, что позволяло получить максимальную прибыль и компенсацию затрат на разработку нового ЛП. Начиная с 2010-х гг. в этот цикл стали включаться компании, производящие генерические или биоаналоговые препараты, патентуя различные формы субстанции, конкретные составы и применение для отдельных групп пациентов. Данная стратегия носит название «озеленительного» патентования (стратегии обновления), а сами вторичные патенты именуют «вечнозелеными». Количество патентов на отдельный препарат может быть более 10, а с учетом патентов на комбинации и терапевтические схемы оно неограничено. В связи с этим динамика патентования и индикаторы патентной активности могут служить своеобразным маркером интереса компаний-производителей к препарату независимо от профиля компании и статуса препарата.

Мы провели патентные исследования 2 МНН (миглустат и веллаглуцераза альфа) и выполнили анализ патентных стратегий фармацевтических компаний, проводимых в отношении данных ЛП. Выбор ОЛП обусловлен схожими показаниями к применению (болезнь Гоше) и различиями природы их фармацевтической субстанции. Как уже было отмечено, по данным ГРЛС и аналитических баз данных, препараты обращаются на территории РФ, применяются для лечения РЗ, а также закупаются за счет средств бюджетов субъектов РФ.

Миглустат

Миглустат является ЛП химической природы. В соответствии с его структурной формулой синтез активной фармацевтической субстанции не относится к сложному типу процессов и не предполагает особенностей при выделении и очистке. Данный препарат распространяется в виде капсул для перорального приема (100 мг) под оригинальным торговым наименованием (ТН) Завеска® компанией ООО «Джонсон & Джонсон» (в составе группы компаний Johnson & Johnson, США) [26]. На момент проведения исследования в соответствии с ГРЛС выявлено, что 11 февраля 2021 г. компа-

нией ООО «29 февраля» (Санкт-Петербург, Россия) зарегистрирован первый дженерик с ТН Миглустат-29®. Производить препарат планируется на мощностях АО «Фармпроект» (Санкт-Петербург, Россия) из фармацевтической субстанции ООО «Белфармамед» (Белгород, Россия) [27]. Предельная отпускная цена на дженерик на период проведения исследования не зарегистрирована.

На территории РФ или стран ЕАЭС ограничивающих патентов на субстанцию миглустат не обнаружено, однако был выявлен патент RU2678085, защищающий субстанцию миглустат с определенным типом кристаллической решетки. По состоянию на 9 февраля 2021 г. патент утратил свое действие в результате неуплаты патентных пошлин [29], и возможен выпуск препарата-дженерика без нарушений. Кроме того, даже при восстановлении действия патента производство дженерика возможно при условии, что документы на регистрацию препарата были поданы в период недействующего патента.

Также в отношении субстанции обнаружен патент на способ получения аморфной формы миглустата с определенными физико-химическими характеристиками, выраженными через рентгенограммы и инфракрасные (ИК) спектры: RU2743694 [30], действует с 4 декабря 2019 г., выдан на ООО «29 февраля». Данный патент описывает способ получения аморфной формы миглустата через ряд стадий, в т.ч. с фильтрацией через ионообменные смолы, декантированием, промывкой и сушкой в определенных условиях. Учитывая, что запатентованный способ включает указания на температуру процессов, а также все стадии, необходимые для получения данной формы, а сама форма характеризуется набором пиков рентгеновской дифракции и ИК-спектроскопии, данное изобретение можно рассматривать как достаточно специфическое и частное, а сам патент – узким, что позволяет его обойти технологически и получить субстанцию без нарушения патента.

На территории ЕАЭС обнаружена евразийская заявка на патент EA201992807 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., Швейцария), также описывающая МНН миглустат с определенными характеристика-



Рисунок 15. Стратегия «озеленительного» патентования (стратегия обновления)

Figure 15. Evergreening strategy (renewal strategy)

ми кристаллической решетки. Пока по заявке не вынесено решение, что означает, что предоставлена временная правовая охрана, которая в случае отказа в выдаче патента считается не наступившей. Следует также отметить, что на момент проведения исследования патентом не защищен состав ГЛФ или его применение для лечения болезни Гоше.

Кроме того, выявлен действующий патент RU2358725 [31], защищающий применение миглустата для лечения муковисцидоза без указания болезни Гоше в качестве сопутствующей или основной терапии. Данный препарат не мешает выпуску дженерика при условии его применения только для лечения болезни Гоше.

В связи с тем что начиная с 1 января 2021 г. регистрация ЛП возможна только по процедуре ЕАЭС, возросло количество заявок на изобретения в фармацевтической области в Евразийское патентное ведомство. Так, обнаружены заявки ЕА201891507, ЕА201992869, ЕА202090242, ЕА202090564, описывающие комбинацию миглустата с другим активным действующим веществом.

Таким образом, патентов, которые бы препятствовали выпуску препарата-дженерика миглустата (Завеска®) для лечения болезни Гоше на территории РФ или стран ЕАЭС не обнаружено.

Основными странами для патентования являются США, Австралия, Канада, Япония, страны Европы, Корея (рис. 16). Однако в целом для патентов на ОЛП сохраняются низкие уровни патентования. Большое количество заявок в США объясняется введением специального режима для ОЛП или препаратов, применяемых в лечении РЗ, а также наличием института предварительных заявок и частой практикой по выделению и разделению заявок. Основными заявителями по странам регистрации юридических лиц являются США, Дания, Испания, Индия и др. (рис. 17).

В указанных странах высока социальная ответственность перед пациентами с РЗ, а также достаточно сильно развита фармацевтическая промышленность, поэтому можно говорить о том, что в данном случае при фармацевтической разработке ОЛП возникает необходимость в патентовании. В составе заявителей в ос-

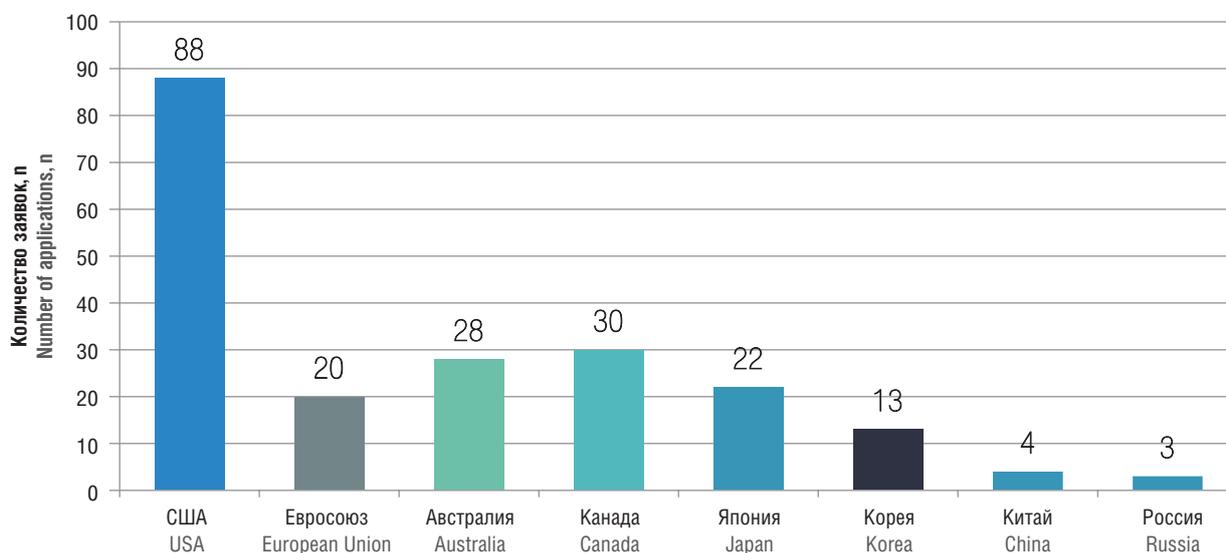


Рисунок 16. Количество поданных патентных заявок, включающих миглустат как активное вещество, по странам

Figure 16. Number of patent applications filed that include miglustat as the active substance, by country

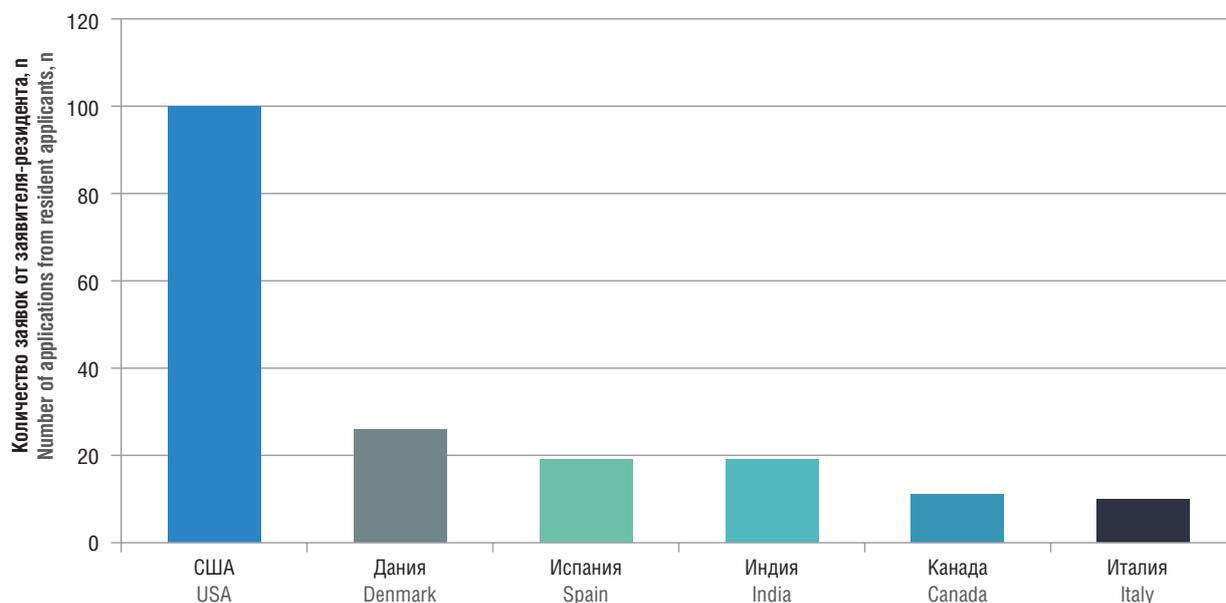


Рисунок 17. Динамика патентования миглустата по странам регистрации юридических лиц заявителей

Figure 17. Evolution of miglustat patenting by countries of registration of legal entities of applicants

новном присутствуют компании, в портфеле которых преобладают дженериковые препараты, либо медицинские центры, на базе которых проводятся клинические исследования. Это косвенно указывает на то, что препарат в качестве оригинального неинтересен, а основные особенности субстанции и препарата известны и были запатентованы ранее. Так, субстанция миглустат известна с 1980-х гг. (патент EP367748), а патенты, защищающие препарат Завеска® для лечения болезни Гоше (US5472969, US5525616), в РФ не были переведены на национальную фазу с потерей патентной защиты. Динамика патентования (по дате приоритета заявок) приведена на **рисунке 18**.

В других странах аналогичные патенты истекли в 2013–2015 гг. В связи с этим виден всплеск патентной активности, который приходится на 2016–2018 гг. и связан с выпуском миглустата дженериковыми компаниями после истечения срока действия основных патентов. Также в период 2017–2020 гг. поданные заявки относятся к применению миглустата по определенному назначению (показанию) или к комбинациям с другими активными веществами. Так, заявка на патент США US20200289482 (дата подачи 17 сентября 2020 г.) раскрывает лечение аутосомальной поликистозной болезни почек миглустатом, заявка на патент США US20200316171 (дата подачи 8 октября 2020 г.) описывает способ лечения лизосомной болезни накопления, в т.ч. болезни Гоше, с помощью C5aR-антагониста, в т.ч. в комбинации с миглустатом.

Таким образом, на основании проведенного патентного поиска видно, что препарат миглустат обладает патентной чистотой в РФ в виде субстанции и препарата. Как объект разработки данное вещество не находится в трендах, наблюдается спад патентной активности и в целом ЛП не является приоритетным для производителей и разработчиков.

Велаглуцераза альфа

Велаглуцераза альфа представляет собой гидролитический лизосомальный глюкоцереброзид-специфический фермент, который является рекомбинантной формой глюкоцереброзидазы. Он применяется при долгосрочной ферментной заместительной терапии. На российском рынке зарегистрирован единственный

препарат, содержащий велаглуцеразу альфа, – Вприв® (Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd., Ирландия) [28] в виде лиофилизата для приготовления инфузий 400 Ед. ЛП производится рекомбинантными методами на основе линии HT-1080 фибробластов человека.

В отношении МНН велаглуцераза альфа было выявлено следующее. Субстанция представляет собой фермент глюкоцереброзидаза с природной последовательностью аминокислот, соответствующей последовательности аминокислот человека, полученный рекомбинантными методами. При этом сам фермент как субстанция не может быть запатентован в объеме природной аминокислотной последовательности в ряде стран, т.к. ферменты расцениваются как открытие, а не изобретение, или уже описаны и не могут быть запатентованы как таковые в силу отсутствия новизны. Таким образом, в данном случае патентование возможно в ограниченном объеме в виде аминокислотной последовательности рекомбинантного белка с измененной структурой, способа выделения или получения из определенного источника, состава препарата, применения для лечения болезни с указанием точной аминокислотной последовательности самого белка.

В России действует патент RU2568831 [32] с достаточно широким объемом охраны: на фармацевтические композиции, содержащие велаглуцеразу альфа в виде лиофилизата, с буферной солью, стабилизатором и лиопротектантом, предназначенные для лечения болезни Гоше. Патент действует до 28 июля 2030 г. Как видно, выпуск аналогичного препарата невозможен в форме лиофилизата или состава, содержащего велаглуцеразу альфа и все указанные функциональные вещества, т.к. согласно ст. 1358 Гражданского кодекса РФ без согласия правообладателя невозможно использование такого же изобретения или имеющего эквивалентные признаки. Этим объясняются отсутствие биоаналогов Вприв® на рынке РФ и, как результат, монополизация рынка и высокая стоимость препарата (в 2020 г. в рамках федерального бюджета средняя стоимость упаковки составила 70 424,4 руб., в рамках региональных бюджетов – 59 692,2 руб.).

Патентование велаглуцеразы альфа в виде субстанции и препарата, в отличие от миглустата, имеет свои особенности, т.к. вела-

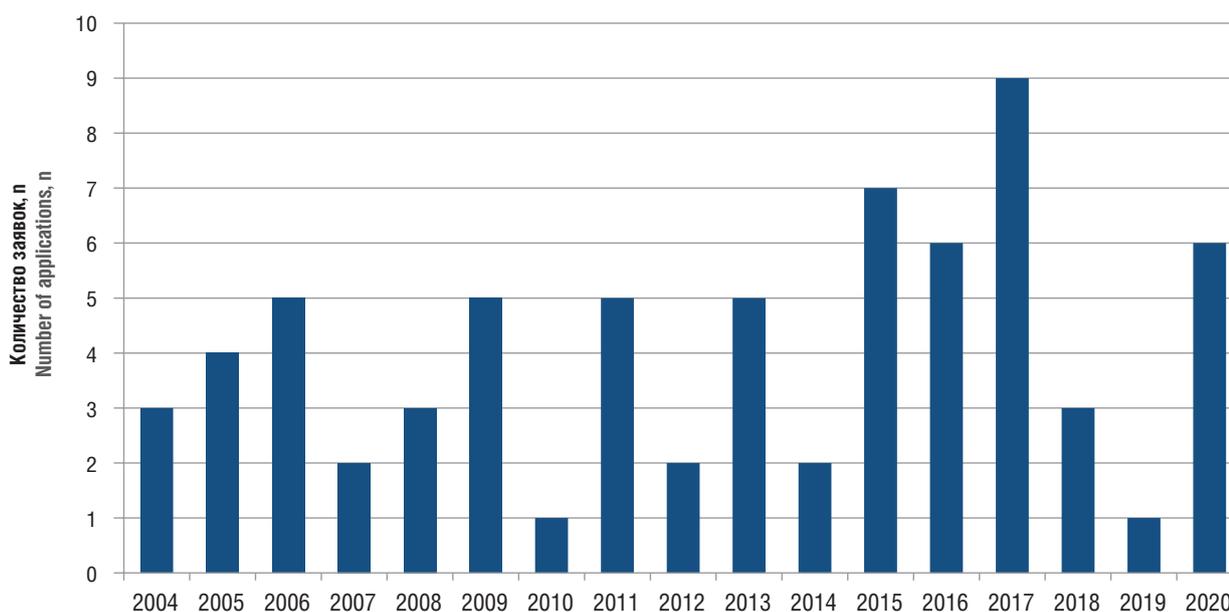


Рисунок 18. Динамика количества патентных заявок, поданных в отношении миглустата, в 2004–2020 гг.

Figure 18. Changes in the number of patent applications filed for miglustat in 2004–2020

глюкоцида альфа представляет собой фермент с аминокислотной последовательностью человека, как правило, без существенных изменений в структуре. В ряде стран патентование аминокислотных или нуклеотидных последовательностей, относящихся к метаболитам или каскадным реакциям в организме человека, ограничено или запрещено в силу соображений морали и нравственности. В связи с этим патенты на велаглюцидазу альфа в основном включают патенты на комбинации или применение по определенному показанию либо иные объекты, не относящиеся к ЛП (например, набор для определения антител к глюкоцереброзидазе, с иммобилизацией велаглюцидазы на подложке или дозирующее устройство с препаратом, содержащим велаглюцидазу).

Ввиду этого показатели динамики патентования по странам и распределения заявок по времени еще более низкие, чем в случае с миглустатом (рис. 19).

В целом известны всего три международных заявки, относящихся к велаглюцидазе:

– WO2011/017177 – относится к композиции велаглюцидазы, в т.ч. и лиофилизату, и ее применению для лечения болезни Гоше (аналогом этой заявки в РФ является патент RU2568831 – см. выше);

– WO2013/30963 – относится к схеме лечения болезни Гоше 3-го типа с помощью внутривенной инфузии глюкоцереброзидазы в течение 2 ч в дозе от 15 до 60 Ед/кг (в РФ и ЕАЭС данная заявка не была переведена на национальную фазу, поэтому патент на способ лечения не был выдан);

– WO2019/084309 – относится к комбинации велаглюцидазы с изофагомином в соотношении 1:2,5 для лечения болезни Гоше (аналогами данной заявки являются в РФ RU2020115430, в странах СНГ – ЕА202091032).

Следует отметить, что все указанные заявки поданы от компании-оригинатора Shire Human Genetics Therapies Inc. (США). Можно сделать вывод, что данный препарат не находится в области интересов других производителей, т.к. за 10 лет не появилось ни одной заявки от иных компаний.

Что касается распределения заявок по времени, в данном случае соблюдается общая схема патентования, применяемая компаниями-оригинаторами, только в несколько усеченном варианте в связи с тем, что объектом патентования является природный

фермент. Так, в 2011–2013 гг. были поданы заявки на композицию (лиофилизат), защищающие состав препарата Вприв®, а в 2013–2015 гг. – заявки на терапевтическую схему лечения болезни Гоше и применяемую дозу. Последние по времени заявки поданы в 2019–2021 гг. и защищают комбинацию велаглюцидазы с изофагомином для лечения болезни Гоше. Более того, за 10 лет компания Shire Human Genetics Therapies Inc. защищает свой препарат посредством патентования всего двух объектов (состава препарата и схемы лечения, дозы), что также указывает на то, что препарат является узконишевым и не требует более полной защиты или разработки дополнительных форм или показаний.

Как видно, в настоящий момент препарат с велаглюцидазой (аналог препарата Вприв®) также не является основным объектом интереса других компаний, производящих биоаналоговые препараты. Общее количество патентов не превышает 40 (с учетом подачи заявок-аналогов в разных странах), при этом все патенты поданы от компании-оригинатора. Более того, за все 10 лет, начиная с 2010 г., когда препарат был одобрен в США и Европе, подано не более 3 заявок. Это можно объяснить тем, что патент на сам препарат и способ получения имеет весьма продолжительный срок действия (до 2035 г. и более), и велаглюцидаза альфа в виде субстанции и препарата имеет весьма ограниченное применение. Таким образом, общее количество патентов на данный препарат невелико по сравнению с препаратами неорфанной группы в целом и с миглустатом как препаратом химической природы.

Препятствия при патентовании и выводе на рынок / Obstacles to patenting and bringing to market

В отношении ОЛП не характерно обширное патентование любых связанных с фармацевтическими препаратами объектов, что указывает на низкий интерес к данным МНН и препаратам как самих компаний-оригинаторов, так и компаний, воспроизводящих препараты. При этом патенты на лечение или терапевтические схемы распространяются только на терапию РЗ, что также указывает на то, что данные ЛП узконишевые и не являются предметом интереса фармацевтических компаний.

Начиная с 1983 г. в общей сложности 503 ЛП получили орфанный статус FDA, из них 217 на данный момент не имеют защиты в режиме эксклюзивности данных или патентной защиты по

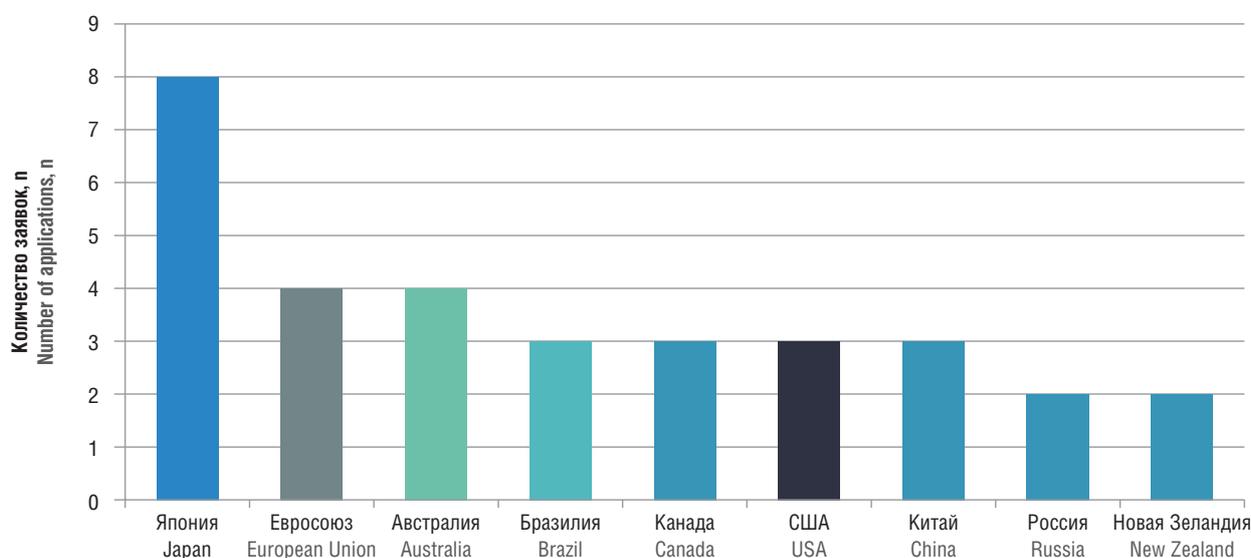


Рисунок 19. Количество поданных патентных заявок, включающих велаглюцидазу альфа как активное вещество, по странам

Figure 19. Number of patent applications filed involving velaglucosidase alpha as an active substance, by country

тем или иным причинам. Примечательно, что из этого перечня чуть более половины препаратов были выведены в виде аналогов впервые только спустя десятилетия после истечения режима эксклюзивности данных. Как показывают исследования по сложившейся практике в США, данный режим на ЛП имеет место в незначительном количестве случаев и не является ключевым фактором, который сдерживает выпуск воспроизведенных препаратов. Следует отметить, что режим эксклюзивности на ОЛП действовал дольше, чем патентная охрана, только в отношении 60 из 503 препаратов [33].

В настоящее время в России режим эксклюзивности данных может существенно ограничивать выход генерического или биоаналогового препарата на рынок. В соответствии с регуляторными требованиями РФ препарат-аналог не может быть зарегистрирован ранее 6 лет с даты получения регистрационного удостоверения на оригинальный препарат с использованием данных биоэквивалентности. Однако для ОЛП клинические исследования, проводимые в полном объеме, могут затягиваться на долгий, иногда неопределенный срок в связи с длительным набором пациентов или их отсутствием по критериям включения.

Для производителей дженериков и биоаналогов ОЛП основным препятствием, затрудняющим выведение на рынок препаратов, можно рассматривать режим эксклюзивности, патентную защиту и, зачастую, отсутствие интереса самих производителей ввиду небольшого специфического рынка, трудности клинических исследований и малых доз или объема производства препарата.

Таким образом, в настоящем исследовании проведен патентный поиск и анализ найденных документов и выполнен анализ рынка ОЛП на примере препаратов одной нозологической группы, но различных по своей структуре и технологиям производства, в т.ч. с точки зрения патентных ограничений. Систематизация данных литературных источников, а также применяемой патентной стратегии позволили предложить возможные меры поддержки локальных производителей при разработке и производстве ОЛП и сформулировать рациональный подход к оценке рынка ОЛП, а также к патентным механизмам.

Как показывают результаты исследования, объективные ограничения размера локальных рынков, связанные с малым количеством пациентов с конкретным заболеванием, в некоторых случаях снижают доступность новых видов терапии и, как следствие, активность транснациональных компаний в регистрации и выводе на национальные рынки отдельных видов лекарственной терапии. В частности, на территории РФ некоторые оригинальные ЛП не защищены патентами, а наличие обязательств по эксклюзивности данных считается достаточной защитой от регистрации аналогов оригинальных ЛП в связи с необходимостью воспроизводства комплекса доклинических и клинических исследований с целью регистрации.

В таких случаях самостоятельная разработка технологий производства или трансфер технологий оригинатора в адрес локального партнера, а также проведение минимально необходимого объема исследований могут рассматриваться как точка роста для научных организаций и отдельных участников рынка.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

За время реализации Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года [7] в области ЛО орфанных заболеваний предприняты серьезные меры, связанные с оптимизацией порядка государственной регистрации ЛП для медицинского применения в лечении РЗ, а также

ведением регистров пациентов на федеральном и региональном уровнях, обеспечивающих принятие решений по льготному ЛО с учетом персональных данных.

Для решения государственных задач в области РЗ, включающих оптимизацию бюджетных средств и повышение уровня лекарственной обеспеченности, необходимо рассматривать комплексный вопрос, связанный с готовностью отечественной фармацевтической промышленности разрабатывать и внедрять в производство такого типа препараты. Это непосредственно коррелирует с уровнем технологических компетенций и комплекса промышленной инфраструктуры, необходимых для обеспечения потребности национальной системы здравоохранения в ЛП, производство которых осуществляется с применением современных технологий. Выпуск значимых ЛП на территории РФ позволяет обеспечивать национальную лекарственную независимость и безопасность в ключевых терапевтических нишах, снижать бюджетную нагрузку на саму систему здравоохранения, развивать необходимые отраслевые компетенции. Это требует своевременного реагирования на возникающий дефицит ЛП или биологические угрозы.

На данный момент с учетом целей и прогнозного ресурсного обеспечения действующих государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» [34, 35] и национальных проектов в области здравоохранения, демографии, науки и образования, международной кооперации и экспорта произошла модернизация и сформирована структура мер государственной поддержки фармацевтической промышленности сразу по нескольким основным направлениям (тенденциям), где одним из основных является разработка ЛП, применяемых для лечения РЗ.

Например, Постановлением Правительства РФ от 3 декабря 2020 г. № 2001 [36] внесены изменения в Постановление Правительства РФ от 16 ноября 2019 г. № 1464 [37], в результате реализации которых предполагается увеличение доли лекарственных средств отечественного производства в общем объеме потребления в денежном выражении, а также объема инвестиций в научные исследования, разработки, технологические инновации и перевооружение производства ЛП.

Введено понятие современных технологий, которое означает совокупность методов, приемов, технологических заделов, разработок, секретов производства (ноу-хау), которые могут быть использованы в целях создания, расширения, масштабирования и модернизации производства ЛП и (или) фармацевтической субстанции в соответствии с перечнем стратегических направлений. Перечень стратегических направлений формируется Министерством промышленности и торговли РФ по основным классам заболеваний и состояний, в т.ч. социально значимых, преобладающих в структуре причин инвалидизации и смертности населения РФ, или заболеваний, представляющих опасность для окружающих.

Таким образом, с точки зрения промышленной политики в ближайшее десятилетие государство решило сделать акцент на разработку и вывод на рынок ЛП, применяемых для патогенетического лечения РЗ, что предполагает финансирование за счет средств в рамках Фармы-2030. Более того, по результатам анализа патентов не только на территории РФ, выявленное отсутствие патентной защиты на ОЛП или наличие небольшого количества патентов не является основным фактором ограничения локальных производителей в выпуске препарата-аналога. Это может способствовать достижению показателей национальной системы здравоохранения в части повышения доступности ЛП. В свою очередь, отсутствие альтернативного препарата способно повлечь за собой срыв государственных закупок, т.к. у оригинаторов может

отсутствовать рентабельность при импорте продукции по тем или иным причинам, а также могут возникать вопросы о малом объеме сбыта продукции, а локальные производители не заинтересованы в проведении длительных клинических исследований ввиду вышеописанных причин.

На данный момент представляется логичным разработать дополнительные меры поддержки и стимулирования локальных производителей к выпуску ОЛП, для которых по крайней мере не выявлено патентной охраны субстанции и состава, применения для лечения РЗ. В случае наличия патентной защиты на субстанцию и (или) состав можно было бы рассмотреть механизмы государственного принудительного лицензирования при выдаче лицензии через тендер по минимальной отпускной цене, как это было осуществлено в случае с ремдесивиром для лечения новой коронавирусной инфекции. Кроме того, стоит обратить внимание на механизм продления срока действия патентов за пределами 20 лет и, например, отменить возможность продления срока действия патентов на применение для ОЛП.

Как уже было отмечено, особое внимание отводится не только порядкам и механизмам финансового обеспечения затрат на реализацию проектов по разработке современных технологий и организации производства конкурентоспособных ЛП, но и особенностям допуска на рынок ОЛП, проведению комплексной клинико-экономической оценки, включая формирование критериев отбора заболеваний, финансируемых в рамках программ льготного ЛО, разработке модели прогнозирования потребности в ОЛП, которые будут включаться в перечень для финансирования на срок до 3 лет, а прежде всего – вопросам защиты прав на интеллектуальную собственность и патентованию отечественных разработок в данном сегменте.

Деятельность фармацевтических компаний уже давно перестала ограничиваться отдельными территориями. Крупные транснациональные корпорации массово внедряют и продвигают свои разработки на мировом рынке, в развитых и развивающихся странах, в то время как национальные компании вынуждены бороться за доли на локальных рынках. В подобном контексте роль интеллектуальной собственности как вида защиты создаваемых инновационных препаратов особенно возрастает: большинство игроков фармацевтического рынка стремятся к обеспечению патентной защиты собственных лекарственных средств для создания монополии на рынке.

Одним из возможных механизмов, позволяющих создать основания для разработки моделей прогнозирования потребности в ОЛП, может являться формирование Перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, обеспечение которыми предусмотрено в рамках обязательств субъектов РФ. Такой перечень должен напрямую коррелировать с кодами заболеваний (нозологическими группами и формами), а также с показаниями к применению, что позволит ввести необходимый учет потребности. Перечень может быть сформирован в рамках ежегодного распоряжения Правительства РФ, утверждающего перечень ЖВНЛП, либо в рамках Постановления Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 [21].

Критерием для допуска на рынок и включения лекарственного средства в вышеупомянутый перечень может являться обязательное проведение сравнительных клинико-экономических исследований ОЛП в рамках программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Методо-

логия таких исследований может быть разработана на базе ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Могут оцениваться общие сведения о препаратах, производителях активных фармацевтических субстанций и ГЛФ, характеристики целевых групп пациентов, особенности применения ЛП, а также их сравнительная клиническая и бюджетная эффективность.

Изложенные подходы применимы при внедрении в РФ режима условного допуска ЛП на основании сокращенного доказательного объема данных исследований, под которым понимается процедура, аналогичная нормам США и Европейского союза для обеспечения скорейшего доступа определенных групп пациентов к жизненно важной и не имеющей аналогов лекарственной терапии (неврология, орфанные заболевания, онкология, инфекционные болезни и др.). Специальные программы ускоренного доступа безальтернативных или «прорывных» препаратов на рынок, такие как Breakthrough Therapy Designation (FDA, США), MLHW Sakigake Strategy (Япония), Priority Medicines/PRIME (Европейское агентство лекарственных средств) и др. [38, 39], ставят в неравные конкурентные условия развивающиеся страны, импортирующие подобные медицинские продукты и технологии, позволяя разработчикам сократить объем предоставляемых на регистрацию клинических данных. Эти программы являются взаимодополняющими при поддержке и развитии локальной промышленности, дают возможность странам-экспортерам стимулировать процесс разработки лекарственных средств, в т.ч. ОЛП. Это в целом обеспечивает синергию государственных инвестиций в разработку новых методов терапии, не обременяя систему здравоохранения обязательствами для инновационных компаний. С учетом текущего уровня расходов на ОЛП и потенциальной быстрорастущей нагрузки на бюджет российской системы здравоохранения существующая система государственных закупок требует адаптации к мировой медицинской практике и смене парадигмы – от исполнения социальных обязательств к учету и внедрению персонализированной медицины. Регулирующим органам на развивающихся рынках необходимо пересматривать и совершенствовать механизмы раскрытия медицинских данных, обязательного определения и контроля цен, изменения системы государственных закупок и процедур регистрации.

В настоящее время положениями Федерального закона № 61-ФЗ (ч. 12, ст. 8) [40] предусмотрены:

- 1) возможность проведения ускоренной процедуры регистрации продолжительностью не более 60 рабочих дней в отношении:
 - орфанных лекарственных препаратов,
 - ЛП, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними гражданами,
 - первых трех ЛП, регистрируемых в РФ в качестве воспроизведенных;
- 2) возможность государственной регистрации на основании неполного или сокращенного объема клинических исследований в отношении:
 - ЛП, разрешенных для медицинского применения в РФ более 20 лет (за исключением биологических ЛП),
 - воспроизведенных ЛП для медицинского применения,
 - комбинаций ранее зарегистрированных ЛП для медицинского применения.

Также допускается предоставление отчетов о проведенных клинических исследованиях ОЛП, выполненных за пределами РФ, без требования локальных клинических исследований.

Регистрационное удостоверение на ЛП может выдаваться при условии, если заявитель способен подтвердить (обосновать), что

невозможно представить полные данные о его эффективности и безопасности по одной из следующих причин:

- показания к применению, по которым предполагается использовать ЛП, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств его эффективности и безопасности (т.е. препарат является орфанным, что уже урегулировано в рамках законодательства РФ);
- при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности или безопасности ЛП (это условие практически нереализуемо);
- получение информации об эффективности или безопасности ЛП будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики (условие также малореализуемо и не имеет отношения к «терапии прорыва»).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В результате проведенного исследования сформулированы выводы комплексного характера, которые направлены на совершенствование системы ЛО пациентов с РЗ и развитие российской фармацевтической промышленности, а также предложения по разработке и внедрению альтернативных механизмов при обращении ОЛП, что может способствовать повышению национальной лекарственной безопасности. На примере лекарственных средств, применяемых для лечения РЗ, можно выделить основные императивы и предложения по защите прав на разработки современных видов ЛП:

- 1) разработка ОЛП относится к наиболее наукоемкому направлению фармацевтической отрасли, что требует специальных мер государственной поддержки, регуляторных режимов регистрации и допуска на рынок, а также отдельного регулирования в области защиты прав на интеллектуальную собственность;
- 2) специальные меры поддержки и регуляторные режимы могут быть направлены либо на стимулирование экспорта инновационной фармацевтической продукции, либо на сдерживание избыточного давления на бюджеты систем здравоохранения в случае зависимости от импорта эксклюзивных (монопольных) ЛП;

ЛИТЕРАТУРА:

1. Herder M. What is the purpose of the Orphan Drug Act? *PLoS Med.* 2017; 14 (1): e1002191. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002191>.
2. Medicines act. Chapter 176, section 9. Medicines (orphan drugs) (exemption) order O 12. G.N. №. S 470/1991. Revised edition 2005 (31st March 2005). URL: <https://sso.agc.gov.sg/SL-Rev/MA1975-OR12/Published/20050331?DocDate=20050331> (дата обращения 15.02.2021).
3. Ministry of Health, Labour and Welfare. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System. URL: https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html (дата обращения 15.02.2021).
4. Australian Government. Department of Health. Orphan drugs program. Discussion paper. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consultation-orphan-drugs-program.pdf> (дата обращения 15.02.2021).
5. Regulation (EC) No. 141/2000 Of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1). URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf (дата обращения: 15.02.2021).
6. Pallavi K., Vineela B., Ramadoss K., Srinivasa B.P. An upshot for the remedy of rare diseases: orphan drugs. *The Indian Pharmacist.* May, 2012.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 № 66 (ред. от 13.07.2021) «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/ (дата обращения 10.09.2021).
8. Orphan Drugs in the United States. Rare disease innovation and cost trends through 2019. URL: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/orphan-drugs-in-the-united-states-rare-disease-innovation-and-cost-trends-through-2019> (дата обращения 15.02.2021).
9. Распоряжение Правительства РФ от 28.10.2020 № 2798-р «О создании федерального казенного учреждения “Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан”». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=753687#zJbDdpSeUBfH47TK> (дата обращения 02.03.2021).

10. Указ Президента РФ от 05.01.2021 № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, “Круг добра”». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400068476/> (дата обращения 15.02.2021).
11. Аудит розничного и государственного фармацевтического рынка в РФ. Аналитическая база данных маркетингового агентства DSM Group. URL: <https://dsmviewer.ru/> (дата обращения 15.02.2021).
12. Приказ Роспатента от 23.01.2017 № 8 «Об утверждении Методических рекомендаций по подготовке отчетов о патентном обзоре (патентный ландшафт)». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_212062/ (дата обращения 01.02.2021).
13. WIPO Patentscope. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/search.jsf> (дата обращения 01.02.2021).
14. Федеральный институт промышленной собственности. URL: <https://new.fips.ru/iiss/> (дата обращения 01.02.2021).
15. USPTO. United States PATENT AND Trademark Office. URL: <https://www.uspto.gov/> (дата обращения 01.02.2021).
16. Espacenet. Patent Search. URL: <https://worldwide.espacenet.com/> (дата обращения 01.02.2021).
17. Федеральное казначейство. Консолидированные бюджеты субъектов Российской Федерации и бюджетов территориальных государственных внебюджетных фондов. URL: <https://roskazna.gov.ru/ispolnenie-byudzheto/> (дата обращения 15.02.2021).
18. Комитет Государственной Думы по охране здоровья. Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям. М.; 2020: 332 с.
19. Федеральный закон от 03.08.2018 № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304049/ (дата обращения 15.02.2021).
20. Федеральный закон от 27.12.2019 № 452-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_341765/ (дата обращения 15.02.2021).
21. Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2008 № 2053-р «О перечне централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_83559/ (дата обращения 15.02.2021).
22. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей...» URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_311869/ (дата обращения 15.02.2021).
23. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129078/ (дата обращения 15.02.2021).
24. Постановление Правительства РФ от 05.06.2020 № 829 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам совершенствования лекарственного обеспечения». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354610/ (дата обращения 15.02.2021).
25. Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Голант З.М., Наркевич И.А. Сопоставление и анализ реестра одобренных FDA орфанных препаратов и перечня жизненно необходимых лекарственных препаратов Российской Федерации. *Ремедиум*. 2020; 9: 4–16.
26. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение ЛСР-008892/09 от 05.11.2009. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5eae3847-1de9-409f-b1ce-0ea87af4484f&t= (дата обращения 01.02.2021).
27. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение ЛП-006771 от 11.02.2021. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b59838f-2f56-43b0-a7ac-72ec75301ecb&t= (дата обращения 01.02.2021).
28. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение ЛП-001975 от 23.01.2013. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f530e7c-6c00-49ba-9a77-5a14edaf03ea&t= (дата обращения 01.02.2021).
29. Иминосахар в кристаллической форме. Патент России RU2678085C2. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2678085C2/ru> (дата обращения 01.02.2021).
30. Миглустат N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцит. Патент России RU2743694C1. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2743694C1> (дата обращения 01.02.2021).
31. Применение ингибиторов глюкозидазы для терапии муковисцидоза. Патент России RU2358725C2. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2358725C2> (дата обращения 01.02.2021).
32. Композиции и способы для лечения болезни Гоше. Патент России RU2568831C2. URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2568831&TypeFile=html (дата обращения 01.02.2021).
33. IQVIA Institute for Human Data Science. Orphan drugs in the United States: growth trends in rare disease treatments. URL: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/orphan-drugs-in-the-united-states-growth-trends-in-rare-disease-treatments> (дата обращения 15.02.2021).
34. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности”». URL: <https://docs.cntd.ru/document/499091775> (дата обращения 15.02.2021).
35. Постановление Правительства РФ от 31.03.2021 № 514 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности”». URL: <https://docs.cntd.ru/document/603209626> (дата обращения 18.05.2021).
36. Постановление Правительства РФ от 03.12.2020 № 2001 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_370118/ (дата обращения 15.05.2021).
37. Постановление Правительства РФ от 16.10.2019 № 1464 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на финансовое обеспечение части затрат на реализацию проектов по разработке современных технологий, организации производства и реализации на их основе конкурентоспособных лекарственных препаратов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_338042/ (дата обращения 15.05.2021).
38. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated approval. URL: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval> (дата обращения 15.02.2021).
39. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> (дата обращения 15.02.2021).
40. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения 15.02.2021).

REFERENCES:

- Herder M. What is the purpose of the Orphan Drug Act? *PLoS Med.* 2017; 14(1): e1002191. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002191>.
- Medicines act. Chapter 176, section 9. Medicines (orphan drugs) (exemption) order O 12. G.N. №. S 470/1991. Revised edition 2005 (31st March 2005). Available at: <https://sso.agc.gov.sg/SL-Rev/MA1975-OR12/Published/20050331?DocDate=20050331> (accessed 15.02.2021).
- Ministry of Health, Labour and Welfare. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System. Available at: https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html (accessed 15.02.2021).
- Australian Government. Department of Health. Orphan drugs program. Discussion paper. Available at: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consultation-orphan-drugs-program.pdf> (accessed 15.02.2021).
- Regulation (EC) No. 141/2000 Of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1). Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf (accessed 15.02.2021).
- Pallavi K., Vineela B., Ramadoss K., Srinivasa B.P. An upshot for the remedy of rare diseases: orphan drugs. *The Indian Pharmacist.* May, 2012.
- Order of the Ministry of Health of the RF of 13.02.2013 No. 66 (as amended of December 29, 2020) "On approval of the strategy for drug provision of the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and the plan for its implementation". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/ (in Russ.) (accessed 10.09.2021).
- Orphan drugs in the United States. Rare disease innovation and cost trends through 2019. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/orphan-drugs-in-the-united-states-rare-disease-innovation-and-cost-trends-through-2019> (accessed 15.02.2021).
- Order of the Government of the RF No. 2798-r of 28.10.2020 "On creation of the federal state institution Federal Center for Planning and Organization of Drug Provision of Citizens". Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=753687#zJbDdpSeUBfH47TK> (in Russ.) (accessed 02.03.2021).
- Decree of the President of the RF No. 16 of 05.01.2021 "On the creation of a fund to support children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases, Circle of Goodness". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400068476/> (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Audit of retail and governmental pharmaceutical market in RF. Analytical database of marketing agency DSM Group. Available at: <https://dsmviewer.ru/> (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Order of Rospatent of 23.01.2017 No. 8 "Methodic recommendations for preparing reports of patent reviews (patent landscape)". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_212062/ (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- WIPO Patentscope. Available at: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/search.jsf> (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- Federal Institute of Industrial Property. Available at: <https://new.fips.ru/iiss/> (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- USPTO. United States PATENT AND Trademark Office. Available at: <https://www.uspto.gov/> (accessed 01.02.2021).
- Espacenet. Patent Search. Available at: <https://worldwide.espacenet.com/> (accessed 01.02.2021).
- Federal Treasury. Consolidated budgets of the subjects of the Russian Federation and budgets of territorial state extra-budgetary funds. Available at: <https://roskazna.gov.ru/ispolnenie-byudzhetrov/> (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- State Duma Committee on Health Protection. Annual bulletin of the Expert Council on Rare (Orphan) Diseases. Moscow; 2020: 332 pp. (in Russ.).
- Federal Law No. 299-FZ of 03.08.2018 "On amendments to the Federal Law On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304049/ (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Federal Law No. 452-FZ of 27.12.2019 "On amendments to the Federal Law On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_341765/ (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Order of the Government of the RF No. 2053-r of 31.12.2008 "On the list of medicines centrally purchased at the expense of the federal budget". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_83559/ (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Resolution of the Government of the RF No. 1416 of 26.11.2018 "On the procedure for organizing the provision of medicines to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary nanism, Gaucher's disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues..." Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_311869/ (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Resolution of the Government of the RF No. 403 of 26.04.2012 "On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases that lead to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129078/ (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Resolution of the Government of the RF No. 829 of 05.06.2020 "On amendments to certain acts of the Government of the Russian Federation on improving drug provision". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354610/ (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
- Yurochkin D.S., Leshkevich A.A., Golant Z.M., Narkevich I.A. Comparison and analysis of the FDA approved orphan drugs register and the vital and essential drugs list of the Russian Federation. *Remedium.* 2020; 9: 4–16 (in Russ.).
- State Register of Medicines. Registration certificate LSR-008892/09 of 05.11.2009. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5eae3847-1de9-409f-b1ce-0ea87af4484f&t= (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- State Register of Medicines. Registration certificate LP-006771 of 11.02.2021. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b59838f-2f56-43b0-a7ac-72ec75301ecb&t= (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- State Register of Medicines. Registration certificate LP-001975 of 23.01.2013. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f530e7c-6c00-49ba-9a77-5a14edaf03ea&t= (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- Iminosaccharide in crystalline form. Russian Patent RU2678085C2. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2678085C2/ru> (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- Miglustat N-butyl-1,5-dideoxy-1,5-imino-D-glucite. Russian Patent RU2743694C1. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2743694C1> (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- The use of glucosidase inhibitors for the treatment of mucoviscidosis. Russian Patent RU2358725C2. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2358725C2> (in Russ.) (accessed 01.02.2021).
- Compositions and methods for the treatment of Gaucher's disease. Russian Patent RU2568831C2. Available at: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2568831&TypeFile=html (in Russ.) (accessed 01.02.2021).

33. IQVIA Institute for Human Data Science. Orphan drugs in the United States: growth trends in rare disease treatments. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/orphan-drugs-in-the-united-states-growth-trends-in-rare-disease-treatments> (accessed 15.02.2021).
34. Resolution of the Government of the RF No. 305 of 15.04.2014 "On approval of the state program of the Russian Federation Development of the Pharmaceutical and Medical Industry". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/499091775> (in Russ.) (accessed 15.02.2021).
35. Resolution of the Government of the RF No. 514 of 31.03.2021 "On amendments to the state program of the Russian Federation Development of the Pharmaceutical and Medical Industry". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/603209626> (in Russ.) (accessed 18.05.2021).
36. Resolution of the Government of the RF of 03.12.2020 No. 2001 "On amendments to certain acts of the Government of the Russian Federation". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_370118/ (in Russ.) (accessed 15.05.2021).
37. Resolution of the Government of the RF No. 1464 of 16.10.2019 "On approval of the Rules for granting subsidies from the federal budget to Russian organizations for financial support of part of the costs of implementing projects for the development of modern technologies, organization of production and sale of competitive medicines, and On the invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_338042/ (in Russ.) (accessed 15.05.2021).
38. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated approval. Available at: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval> (accessed 15.02.2021).
39. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> (accessed 15.02.2021).
40. Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 "On the circulation of medicines". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (in Russ.) (accessed 15.02.2021).

Сведения об авторах

Юрочкин Дмитрий Сергеевич – научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4609-0155>; РИНЦ SPIN-код: 3551-6802. E-mail: dsyurochkin@gmail.com.

Насонова Ксения Викторовна – патентовед ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0600-7740>; РИНЦ SPIN-код: 4345-6447.

Голант Захар Михайлович – к.э.н., заведующий лабораторией регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0256-6692>; РИНЦ SPIN-код: 8430-1443.

Наркевич Игорь Анатольевич – д.фарм.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; WoS ResearcherID: C-1131-2014; РИНЦ SPIN-код: 2992-8878.

Трухин Виктор Павлович – к.ю.н., директор ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6635-363X>; РИНЦ SPIN-код: 4739-6599.

About the authors

Dmitriy S. Yurochkin – Researcher, Laboratory of Regulatory Relations and Good Practices, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4609-0155>; RSCI SPIN-code: 3551-6802. E-mail: dsyurochkin@gmail.com.

Ksenia V. Nasonova – Patent Expert, Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations, FMBA of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0600-7740>; RSCI SPIN-code: 4345-6447.

Zakhar M. Golant – PhD (Econ.), Head of Laboratory of Regulatory Relations and Good Practices, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0256-6692>; RSCI SPIN-code: 8430-1443.

Igor A. Narkevich – Dr. Pharm. Sc., Professor, Rector, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; WoS ResearcherID: C-1131-2014; RSCI SPIN-code: 2992-8878.

Viktor P. Trukhin – PhD (Law), Director, Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations, FMBA of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6635-363X>; RSCI SPIN-code: 4739-6599.