

БИЗНЕС

DOI: 10.23868/201703010

АНАЛИЗ РЫНКА ПРОДУКТОВ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

И.Н. Корсаков^{1,2}, И.И. Наделяева^{1,2}, И.И. Еремин^{1,2}, А.А. Пулин^{1,2},
К.В. Котенко², В.Л. Зорин^{1,3}

¹ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами
Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами
Президента Российской Федерации», Москва, Россия

³ Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия

Analysis of regenerative medicine products market

I.N. Korsakov^{1,2}, I.I. Nadelyaeva^{1,2}, I.I. Eremin^{1,2}, A.A. Pulin^{1,2}, K.V. Kotenko², V.L. Zorin^{1,3}

¹ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³ Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia

На основании изучения нормативной документации Российской Федерации, Соединенных штатов Америки, Евросоюза, стран Европы и Азии, финансовых отчетов и пресс-релизов коммерческих и некоммерческих организаций, действующих в области биотехнологий и регенеративной медицины, баз данных клинических исследований, информационных ресурсов государственных учреждений, осуществляющих регулирование в области оборота лекарственных препаратов и продуктов регенеративной медицины за последние годы выявлен существенный рост количества этих продуктов, а также значительный рост общего объема инвестиций в эту индустрию со стороны крупных фармацевтических и биотехнологических компаний.

Проведен анализ индустрии регенеративной медицины, выявлены основные факторы, определяющие направления ее развития.

Ключевые слова: регенеративная медицина, биомедицинские технологии, клеточная терапия, нормативное регулирование, клинические испытания.

Введение

В настоящее время глобальная экономика переживает изменения, связанные с множественными факторами как экономического, так и геополитического характера. Многочисленные параметры (технологические, экологические, демографические), а также формирующиеся новые вызовы существенно влияют на изменение профиля экономики в глобальном масштабе [1]. По оценкам экспертов, складываются условия для перехода к новому технологическому укладу, который основывается на новых областях знаний. Эти изменения отражены в многочисленных отечественных и зарубежных работах. Предметами междисциплинарных исследований становятся изучение глобальных угроз и вызовов для экономики (как глобальной, так и национальной); прогноз технологического развития (появление новых технологий и продуктов на их основе); изменение информационного поля (доступность информации, ее защита, коммуникационные технологии); тенденции в развитии областей науки (науки о жизни, энергетика, экология, новые материалы и т.п.).

In recent years, based on review of normative documentation of Russian Federation, United States of America, Europe and Asian countries, financial reports and press releases of commercial and non-commercial organizations acting in the field of biological technologies and regenerative medicine, clinical trials databases, information resources of state institutions regulating medicinal drugs and regenerative medicine products circulation, significant growth of regenerative medicine products at advanced clinical stages is brought out, as well as significant growth of cumulative investments for regenerative medicine industry and growth of investments for this line of business on the part of major pharmaceutical and biotechnological companies.

Analysis of regenerative medicine industry was performed, main factors for its course of development were recognized, and recommendations were provided on development of new Russian regenerative medicine markets

Keywords: regenerative medicine, biomedical technologies, cell therapy, normative regulation, clinical trials.

Ожидаемые изменения требуют своевременной разработки стратегий развития науки и технологий, а также сценариев и прогнозов формирования новых рынков. Основные тренды развития науки и технологий находят свое отражение в форсайт-исследованиях, прогнозных материалах, построении технологических дорожных карт, разработке программ по перспективным исследованиям. Примерами таких стратегических документов могут служить программы, разработанные в Китае, Европейском Союзе, Японии.

Дорожная карта развития науки и технологий Китая до 2050 г. включает в себя девять основных направлений и предполагаемые горизонты развития технологий с десятилетним шагом оценки и внедрения результатов [2]. В данном панорамном сценарии развития Китая представлены 18 конкретных научно-технологических карт для соответствующих отраслей экономики с учетом китайской специфики. Важным для данной работы является прогноз развития общественного здоровья и здравоохранения Китая до 2050 г., включающий в себя следующие разделы: тенденции и национальные особенности общественного здравоохранения Китая, биомеди-

e-mail: cd105@mail.ru

цинские инновационные системы, репродуктивное здоровье и контроль здоровья населения, питание и пищевая безопасность, хронические неинфекционные заболевания и управление здравоохранением, профилактика и контроль за инфекционными заболеваниями, когнитивные науки и психическое здоровье, инновационные препараты и биоинжиниринг, регенеративная медицина (PM). Технологии PM находят отражение в здравоохранении Китая наравне с традиционными методами и разработками в области лекарственных средств новых поколений.

В 2014 г. начала работать новая программа ЕС по научным исследованиям и инновациям «Horizon 2020», которая пришла на смену Седьмой рамочной программе ЕС (7FP). Новая программа объединяет рамочную программу по научно-технологическому развитию ЕС, рамочную программу развития конкурентоспособности и инноваций и программы Европейского института инноваций и технологий. Основной ее задачей является создание Европейского исследовательского пространства. Среди приоритетов программы названы биотехнологии и развитие общественного здравоохранения. Горизонт программы прописан до 2020 г., на исследования планируется потратить около 80 млрд евро. Программа предполагает создание отдельных подпрограмм по направлениям науки, в частности в вопросах PM [3].

Американские исследовательские программы представлены частными компаниями и университетами, а также имеют статус закрытых исследований, проводимых Министерством обороны США и Агентством по перспективным оборонным научно-исследовательским разработкам США. В этой связи доступными являются только аналитические отчеты маркетинговых агентств с прогнозами, сделанными на основе методов стратегического прогнозирования рынков.

В Российской Федерации стратегическое планирование научно-технологического развития характеризуется комплексным межотраслевым подходом и закреплено законодательно в следующих документах: Федеральный закон от 28 июня 2014 г. № 172-ФЗ «О стратегическом планировании в Российской Федерации», Указ Президента РФ от 07.05.2012 № 599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки», Поручение Президента Российской Федерации по итогам заседания Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию 24.06.2015 г. (от 14.07.2015 Пр-1369), Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года (утв. распоряжением Правительства РФ от 17.11.2008 г. N 1662-р), Стратегия инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 года (утв. распоряжением Правительства РФ от 08.12.2011 N 2227-р), Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года (утв. Председателем Правительства РФ от 03.01.2014 г.).

В Прогнозе научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года проведена оценка наиболее значимых и перспективных отраслей экономики и возможности их развития в современных условиях в Российской Федерации. Анализ проводился по семи приоритетным направлениям, одним из которых было «Медицина и здравоохранение». Оценка перспектив современного здравоохранения проводилась с участием экспер-

тов, а также материалов технологических платформ. Были определены наиболее перспективные рынки для данного приоритетного направления: PM, биodeградируемые материалы, небиodeградируемые материалы, системы диагностики, сложные имплантаты, хирургическая техника, лекарственные средства и системы их адресной доставки, системы прижизненной неинвазивной визуализации [4].

Рост числа неинфекционных заболеваний, старение населения, ухудшение экологической ситуации и репродуктивного здоровья определили запросы здравоохранения на новые методы диагностики, лечения и реабилитации, основанные на клеточных и геномных технологиях.

PM — новейшая отрасль медицинской науки. Исследования в области PM направлены на поиск путей восстановления тканей и(или) органов больных с хроническими заболеваниями и состояниями, когда собственные регенераторные возможности организма не способны обеспечить заживление дефекта [5]. Успехи молекулярной и клеточной биологии, эмбриологии и биотехнологии последних лет обусловили возможность разработки принципиально новых терапевтических продуктов. Долгое время PM была уделом исключительно академических исследований, однако в последние годы активно идет внедрение результатов разработок в клиническую практику. К настоящему времени более 70 продуктов для PM одобрены к применению в клинической практике, более 60 проходят III фазу клинических исследований (КИ). Журнал «The Economist» в 2013 г. написал, что «после многих лет обещаний PM приближается к тому, чтобы приносить (результаты)» [6]. Вместе с тем, принципиально новый тип лечения требует принципиально новых подходов к регулированию производства и применению продуктов, необходима адаптация схем финансирования здравоохранения, должны быть перестроены отношения между производителями терапевтических препаратов, провайдером медицинских услуг и потребителями. В настоящее время подходы к регулированию исследований в области PM и оборота продуктов PM в разных странах существенно различаются, что обуславливает не только неравномерное развитие индустрии PM, но и значительное неравенство в доступе к инновационным методам лечения в разных странах, что, в свою очередь, привело к развитию «серого» и «черного» рынков клеточной и генной терапии.

По данным Альянса PM, на рынок PM активно входят представители крупного фармацевтического бизнеса: PfizerInc., Sanofi, AmgenInc., GlaxoSmithKlineplc., Merck&Co. Inc., AstraZenecaplc., Bristol-MyersSquibbCompany [7].

С начала 90-х годов прошлого века помимо самого рынка формируются основные проблемы в области PM, которые требуют специального регулирования и сопровождения. К ним следует отнести: этические вопросы, защита прав пациентов, позиция общества по вопросам использования биоматериала человека (социальные вопросы), защита интеллектуальной собственности, хранение и защита персональных данных (как самих биообразцов, так и сведений о пациентах).

Создание и применение продуктов и услуг в области PM сопряжено с множеством этических проблем — согласие пациента на забор биоматериала, посмертное донорство, в том числе и детское, использование донорского материала, возможность

использования эмбриональных клеток и др. Особенности участия пациентов в любых КИ определены в Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и международном стандарте по надлежащей клинической практике, ICHGCP (Guideline for Good Clinical Practice 6 (R1)). Однако для исследований в области РМ потребовались дополнительные акты, регулирующие обращение продуктов и услуг в данной области, в связи с чем были приняты: Дополнительный протокол к Конвенции по правам человека и биомедицине относительно трансплантации органов и тканей человека, Страсбург, 24 января 2002 г.; Дополнительный протокол к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований, Страсбург, 25 января 2005 г.

Наравне с этическими аспектами актуальными стали проблемы отношения общества к вопросам использования личных данных и индивидуальных биообразцов. Были инициированы несколько исследований, а также появилось такое направление в биомедицине, как феномен ELSI (Ethical, Legal and Social Implications) — этические, правовые и социальные последствия в новых областях биомедицинских исследований. Публикациям, посвященным данному явлению, уделяется все большее внимание в связи с тем, что нерешенные проблемы могут привести к прекращению исследований и возможной приостановке внедрения методов РМ. Так, например, некоторые пациенты отказываются принимать участие в геномных исследованиях в связи с неопределенным правом собственности на полученные продукты и низким уровнем защищенности данных, а также рисками дискриминационных действий [8–10].

Сложным для решения оказывается вопрос закрепления прав собственности на получаемые результаты и продукты. По правилам все донации проводятся на безвозмездной и добровольной основе, однако в случае успешной коммерциализации разработки возникают правовые коллизии.

Успехи в области РМ в значительной степени зависят не от уровня технической оснащенности разработчиков, а от продуманного гармонизированного правового обеспечения. Наличие законодательных актов, решающих указанные выше проблемы, внедрение существующих и разработка новых стандартов качества при работе с новыми медицинскими продуктами, активное участие профессиональных сообществ, строгий контроль со стороны регуляторных органов и общества позволило создать за последнее десятилетие полноценное направление медицины.

На первом месте по значимости стоят национальные законодательные акты, регулирующие обращение клеток, тканей и органов человека, определяющие требования к донорам, хранению биоматериалов и защите информации.

В 2008 г. Генеральным директором Европейской комиссии по здравоохранению и защите потребителей было проведено анкетирование государств-членов ЕС по вопросам имплементации европейского законодательства в отношении клеток и тканей в национальные нормативные документы, а также наличия национальных органов контроля качества и безопасности, системы сбора и анализа сведений о нежелательных явлениях, минимального объема проводимых исследований для доноров клеток и тканей.

В опросе приняли участие 28 стран (из них 25 членов ЕС, 3 страны наблюдателя), результаты анкетирования были представлены в сводной таблице, опубликованной в 2009 г. — Summary Table of Responses from Competent Authorities for Tissues and Cells: Questionnaire on the transposition and implementation of the European Tissues and Cells regulatory framework. В данном отчете все страны-участницы должны были указать национальный документ, регулирующий деятельность с человеческими клетками, тканями и органами.

Одновременно с национальными законами появилось общеевропейское регулирование, которое охватывало все этапы и виды деятельности. В период с 2002 по 2006 гг. были инициированы, согласованы и гармонизированы во всех странах ЕС основные законодательные акты (Директивы), регламентирующие деятельность с клетками и тканями человека:

— Директива Европейского парламента и Совета 2004/23/ЕС от 31 марта 2004 г. о введении стандартов качества и безопасности при заборе, заготовке, тестировании, процессинге, консервации, хранении и распространении человеческих клеток и тканей (Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells);

— Директива Комиссии 2006/17/ЕС по внедрению Директивы 2004/23/ЕС Европейского Парламента и Совета по техническим требованиям к донации, забору, заготовке, хранению, тестированию клеток и тканей человека (Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells);

— Директива Комиссии 2006/86/ЕС по внедрению Директивы 2004/23/ЕС Европейского Парламента и Совета по требованиям к прослеживаемости, уведомлению о серьезных нежелательных реакциях и явлениях и определенным техническим требованиям по кодировке, обработке (процессингу), консервации, хранению и распространению человеческих тканей и клеток (Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse actions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells).

Другие регионы также активно разрабатывали законодательные акты, которые могли бы позволить работу в области РМ и персонифицированной медицины. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) впервые разработало документы по скринингу и минимальному тестированию доноров еще в 1997 г. Далее последовало создание специального комитета по клеткам и тканям, а также появление целого раздела в своде федеральных документов.

Активно развивается РМ в Юго-Восточной Азии и на Ближнем Востоке. Несмотря на отсутствие этих стран в списке лидеров большой фармацевтики, в области работы с биоматериалами человека они имеют полноценное законодательное поле, охватывающее основные этапы деятельности, особенно этические вопросы [10].

Материал и методы

Проведен анализ нормативной документации Российской Федерации, США, Евросоюза, стран Европы и Азии, финансовых отчетов и пресс-релизов коммерческих и некоммерческих организаций, действующих в области биотехнологий и РМ, баз данных КИ, информационных ресурсов государственных учреждений, осуществляющих регулирование в области оборота лекарственных препаратов и продуктов РМ. На основании собранных данных проведен анализ рынка РМ с использованием методик пяти сил Портера, ESTEMPLE, построение сравнительной матрицы, TOWS.

Обзор индустрии регенеративной медицины

Географическое распределение разработчиков продуктов регенеративной медицины

По состоянию на конец 2015 г. в области РМ действовало более 670 компаний [11], к концу 2016 г. их количество увеличилось до 772 [12]. Лидером по количеству компаний являются Северная Америка, где их количество составило 399, в Европе и Израиле в общей сложности действуют 219 компаний, 122 компании в Азии, 18 – в Австралии и Новой Зеландии, 13 в Южной Америке и 1 в Африке. Большая часть (40%) компаний занимается разработкой терапевтических продуктов и предоставлением услуг биобанкинга (33%) [13].

Источники финансирования коммерческих компаний сектора

Объем инвестиций, привлекаемых отраслью, показывает существенный рост: общий объем инвестиций, привлеченных компаниями, работающими в сфере РМ в 2015 г., составил 10,8 млрд. долл. США, что на 106% выше по сравнению с 2014 г. [11]. Увеличение объема финансирования в 2015 г. испытали все секторы индустрии РМ: инвестиции в компании, занимающиеся геномной терапией и терапией с использованием геномномодифицированных клеток возросли на 84% по сравнению с 2014 г., составив 6,8 млрд. долл. США, компаниям, работающим в сфере тканевой инженерии, удалось привлечь на 175% больше финансирования, чем в 2014 г., компаниям, работающим в сфере клеточной терапии – на 104%. В 2016 г., однако, объем привлеченных инвестиций снизился по сравнению с уровнем 2015 г. (табл. 1).

Таблица 1. Объем привлеченного финансирования, млрд долларов США, по данным Alliance for Regenerative Medicine [11–13]

Сектор индустрии РМ	Год		
	2016	2015	2014
Генная терапия и терапия геномномодифицированными клеточными продуктами	2,73	6,8	3,7
Тканевая инженерия	0,461	0,81	0,29
Клеточная терапия	2,97	7,0	3,4
Всего	5,22	10,8	5,2

В случае, если компания работает в двух и более секторах индустрии, привлеченное ей финансирование учитывалось в обоих секторах, поэтому общий объем финансирования не соответствует сумме финансирования по секторам.

Таким образом, объем инвестиций, привлекаемых отраслью, существенно превышает объем продаж на рынке РМ, что является косвенным свидетельством высокого нераскрытого до настоящего времени коммерческого потенциала РМ.

Особого внимания заслуживает изменившееся распределение способов и, следовательно, источников привлечения финансирования: если в 2013 году основной объем финансирования был привлечен на открытом рынке, то в 2014–2015 гг. значительно вырос объем сделок слияния и поглощения, который вырос в 2014 г. почти в 5 раз по сравнению с 2013 г., а также соглашений о корпоративном сотрудничестве, объем привлеченных средств из этого источника вырос в 2015 г. на 675% к 2014 г. [11, 13, 14]. Несмотря на снижение объемов привлеченного финансирования в 2016 г., доля капитала, привлеченная в индустрию путем заключения стратегических альянсов и заключения сделок слияния и поглощения, осталась более высокой, чем в 2014 г. Изменение соотношения способов привлечения капитала свидетельствует о том, что на смену частным инвесторам и спекулянтам на рынок РМ выходят крупные фармацевтические и биотехнологические компании. Это может быть обусловлено как увеличением доли продуктов на поздних стадиях исследования в портфелях компаний, работающих в сфере РМ, а также признанием профессионалами ее высокого терапевтического и коммерческого потенциала.

США являются мировым лидером в разработке клеточных продуктов. Значительную поддержку исследованиям в области клеточных технологий оказало финансирование со стороны Федерального резерва США, которое достигало 2 млрд долларов США. Значительная часть компаний, занимающихся РМ расположены в крупных биотехнологических кластерах, таких как область залива Сан-Франциско, которая наряду с Новой Англией и Сан-Диего, штат Калифорния, лидируют в США по объему привлеченного капитала в биотехнологический сектор.

Привлечение капитала в биотехнологический сектор стран Европы также неуклонно росло со времени финансового кризиса 2008 г., лидерами по привлечению капитала в Европе являются Соединенное Королевство и Германия. Вместе с тем, способы привлечения капитала европейскими компаниями существенно отличаются от практик, принятых в США. Если американские компании привлекают значительные объемы капитала на открытом рынке (акционерный капитал), то европейские компании традиционно полагаются в значительной степени на долговой капитал [15].

Таким образом, США остаются безоговорочным лидером индустрии РМ. Активность компаний сектора в Европе значительно разнится от страны к стране, что объясняется как существенными различиями в нормативном регулировании, так и экономическим положением стран. Кроме того, многие эксперты ожидают существенного роста деловой активности в области РМ в странах азиатско-тихоокеанского региона [16].

Портфели компаний сектора

По состоянию на конец 2016 г. активными были 804 клинических исследования продуктов РМ, спонсируемых коммерческими компаниями, в том числе, 261 исследование первой фазы, 475 исследований

второй фазы и 68 исследований третьей фазы, что существенно больше чем годом ранее (табл. 2) [12]. Помимо этого, в базах данных КИ содержатся сведения о более чем 4500 клинических исследований, часть из которых является инициативой академических и клинических институтов, часть — являются «прикрытием» и рекламой «медицинского туризма», «серого» и «черного» рынков клеточной терапии, порядка половины исследований связана с изучением эффектов применения не собственно клеточных продуктов, а сопутствующей терапии.

Таблица 2. Динамика количества клинических испытаний продуктов регенеративной медицины, по данным Alliance for Regenerative Medicine [13–15]

Фаза КИ	Год		
	2016	2015	2014
I	261	192	92
II	475	376	195
III	68	63	43
Итого	804	631	330

В настоящее время проводится 374 клинических исследования противоопухолевых продуктов РМ, что составляет более 40% от всех КИ продуктов РМ, в 91 КИ изучаются препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии, в 54 — болезней нервной системы, в 47 — патологии скелетномышечного аппарата, 36 — дерматологической патологии. Кроме того, проводятся КИ препаратов для лечения эндокринных, метаболических и генетических нарушений, гематологической патологии, болезней пищеварительной системы, болезней мочеполовой, дыхательной систем, болезней ЛОР — органов, лимфатической системы, радиационных поражений и продуктов для использования в хирургии и стоматологии [12].

Сегменты рынка клеточных препаратов
Сегментирование рынка клеточных технологий по терапевтическим классам

Злокачественные новообразования. Наиболее известным способом применения клеточных продуктов в онкологии является использование гемопоэтических стволовых клеток. В 2014 г. онкология была крупнейшим по продажам сегментом рынка клеточных продуктов для терапевтического применения, при этом, доля продуктов, предназначенных для лечения негематологических заболеваний была очень незначительной. Ожидается, что доминирование этого сегмента на рынке терапевтических продуктов РМ будет снижаться в связи с выходом новых продуктов, предназначенных для лечения другой патологии, прежде всего, сердечно-сосудистой, аутоиммунных заболеваний, болезней центральной нервной системы и других.

Сердечно-сосудистые заболевания. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных угроз здоровью человека. Патологические состояния, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, признаны одними из наиболее перспективных мишеней для клеточной терапии. Количество

компаний, разрабатывающих препараты для клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний имеет отчетливую тенденцию к росту, некоторые из них имеют в своем портфеле продукты на поздних стадиях КИ.

Болезни центральной нервной системы и нейродегенеративные заболевания. Возможности использования клеточных продуктов для лечения повреждений или заболеваний центральной нервной системы, приводящих к потере или утрате функции нервной ткани, являются предметом интенсивных исследований. Относительно низкая регенеративная способность нервной ткани делает применение технологий РМ для лечения болезней ЦНС особенно многообещающим.

Несмотря на то, что в настоящее время известно более 40 нейродегенеративных заболеваний, основное внимание исследователей направлено на болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и болезнь Паркинсона. В настоящее время эти заболевания являются неизлечимыми, доступные лекарства могут облегчить и отсрочить симптомы заболевания или замедлить развитие болезни.

Опорно-двигательный аппарат. В настоящее время уже разработано и выведено на рынок несколько клеточных препаратов для лечения повреждений и дегенеративных поражений хрящевой ткани. В стадии разработки находятся продукты, направленные на восстановление костной и мышечной тканей. Future Market Insights оценивает рынок терапии заболеваний опорно-двигательной системы с использованием средств РМ в 4,2 млрд долларов США, ожидается, что его коэффициента среднего годового роста (КСГР) до 2019 г. превысит 10% [17].

Сахарный диабет. Сахарный диабет является хроническим заболеванием, требующим пожизненной терапии, обуславливающим многочисленные тяжелые осложнения, такие как диабетическая ангиопатия и др. Объем рынка лекарственных препаратов и устройств для медицинского применения, предназначенных для лечения сахарного диабета, в 2016 г. оценивается в 80 млрд долларов США, а общая стоимость лечения диабета в США оценивается в 245 млрд долларов США [18].

Эстетическая медицина. Рынок эстетической медицины является перспективным и активно развивающимся. Одним из относительно молодых, но очень перспективных сегментов рынка эстетической медицины является рынок клеточных продуктов для борьбы с возрастными изменениями кожи. В этой области заслуживают отдельного внимания две коммерческие компании: Fibrocell Inc. (США), продукт LaViv и ПАО «Институт стволовых клеток человека» (Россия), продукт SPRS-терапия.

Согласно годовым отчетам данных компаний за 2015 г. [19, 20], доля рынка препаратов, использующих подходы РМ, для борьбы с возрастными изменениями кожи, производимых только Fibrocell и ИСКЧ составляла около 800 тыс. долларов США. Несмотря на несовершенство российского законодательства SPRS-терапия активно развивается и включает в себя не только клеточный продукт, но дополнительные персонифицированные сервисы, такие как: оценка индивидуального регенеративного потенциала кожи (паспорт кожи), персонифицированное хранение продукта (биобанкинг) и разработка индивидуального комплекса рекомендаций по применению косметологических процедур.

Региональные рынки

Экспертные оценки глобальных продаж на рынке РМ существенно различаются, например, QY Research Group оценивает объем рынка в 2016 г. в 4,4 млрд долларов США [21], в то время как Markets and Markets оценила его в 13,4 млрд долларов США [22], аналитики также ожидают существенного роста рынка в ближайшие годы, например, Markets and Markets прогнозируют КСГР до 2021 г. на уровне 23,6%, а QY Research Group 27,3% до 2022 г., Research Nester прогнозирует кумулятивный среднегодовой рост в течение периода с 2015 по 2021 гг. на уровне 12,7% [23]. Таким образом, оценки аналитиков существенно различаются, что делает данные, приведенные в подобных отчетах, довольно ненадежными.

Северная Америка. Крупнейшим рынком продуктов РМ в мире является североамериканский [22], очевидно, что своей лидирующей позиции североамериканский рынок обязан США. В настоящее время FDA одобрило для клинического применения 13 клеточных, тканеинженерных и геннотерапевтических продуктов, при этом 7 из них относятся к продуктам гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови, 3 продукта из аутогенных клеток, 1 тканеинженерный продукт, состоящий из аллогенных клеток на ксеногенном каркасе, 1 продукт для генной терапии и 1 продукт на основе живой культуры *Bacillus Calmette* и *Guérin*, последний отнесен FDA к «продуктам для клеточной и генной терапии» (cellular & gene therapy products), хотя, по сути, таковым не является. Десять продуктов (75,0%) предназначены для лечения онкологических заболеваний: семь для лечения онкогематологических заболеваний, 1 для лечения резистентного рака простаты, 1 для лечения меланомы и 1 для лечения карциномы мочевого пузыря. Один продукт предназначен для уменьшения выраженности носогубных складок, один — для восстановления суставного хряща и один является раневым покрытием. Кроме того, ряд продуктов РМ получили одобрение FDA в качестве устройств для медицинского применения, например, *Dermagraft*, представляющий собой комбинацию аллогенных фибробластов, синтетической резорбируемой основы и внеклеточного матрикса, синтезированного фибробластами в процессе их культивирования на основе [24].

В США вступил в силу FDA Safety and Innovation Act (FDASIA), в соответствии с требованиями данного нормативного документа, FDA обязано ускорить процесс рассмотрения продуктов, нацеленных на закрытие неудовлетворенных медицинских потребностей и «прорывных продуктов». Кроме того, в США обсуждается введение *Reliable and Effective Growth for Regenerative Health Options that Improve Wellness (REGROW) Act*, призванный облегчить доступ пациентов в США к инновационным методам лечения, инициатива поддерживается членами обеих палат парламента США, представителями как демократической, так и республиканской партий [25].

Помимо одобренных FDA продуктов на рынке США продвигается значительное количество клеточных продуктов, эффективность и безопасность которых не были должным образом изучены. Анализ рекламной активности компаний, вовлеченных в продвижение клеточной терапии, выявил 351 компанию, предлагающую услуги в области клеточной терапии, выполняемые в 570 клиниках. Для предлагаемых на

«сером/черном» рынке клеточной терапии продуктов заявляется широкий спектр показаний, в том числе, показания, для которых эффективность клеточных продуктов до сих пор остается сомнительной (отсутствует подтверждение концепции), например, болезнь Альцгеймера [26].

Европа. Несмотря на то, что совокупный объем рынков клеточных технологий «большой европейской пятерки» существенно ниже объема американского рынка, Европа остается одним из крупнейших рынков клеточных технологий и одним из крупнейших центров разработки продуктов РМ [22, 27].

В Евросоюзе, со вступлением в силу новых норм регулирования оборота АТМР на территории Евросоюза (регламент от 13 ноября 2007 г. № 1394/2007 О лекарственных средствах современной терапии и о внесении изменений в Директиву 2001/83/ЕС и Регламент (ЕС) 726/2004), все клеточные продукты для допуска на рынок должны получить одобрение ЕМА [28], в настоящее время одобрение получили три клеточных продукта: *Strimvelis*, представляющий собой генномодифицированные аутогенные CD34⁺ клетки, предназначенные для лечения тяжелого комбинированного иммунодефицита, вызванного недостатком аденозин деаминазы, тканеинженерный *Holoclar* — культивированные аутогенные клетки роговицы и препарат генетически модифицированных аллогенных Т-клеток *Zalmoxis*, а также два геннотерапевтических продукта: *Glybera*, предназначенный для лечения орфанной патологии, связанной с дефицитом липопротеинлипазы и противоопухолевый *Imlygic*. Маркетинговая авторизация ранее одобренных тканеинженерных препаратов *MACI* и *Chondro Select* в настоящее время приостановлена [29]. Значительно большее количество продуктов, однако, получило одобрение на национальном уровне, в частности, в ФРГ одобрение национального регулятора получили семь тканеинженерных продуктов, 348 клеточных продуктов, предназначенных для лечения гематологической патологии, две противоопухолевые вакцины и более 120 препаратов аллогенных тканей [29]. Регламент предусматривает исключение для госпитального производства средств современной терапии, переводящий на национальный уровень лицензирование, отслеживание и фармацевтический контроль средств современной терапии, в том числе, клеточной терапии, «изготавливаемых на непостоянной основе, согласно специальным стандартам качества и применяемых в той же стране — члене Евросоюза под исключительную ответственность медицинского работника, чтобы соответствовать индивидуальному назначению на изготавливаемый по специальному заказу продукту для конкретного пациента» [28]. Исключение для госпитального производства позволило повысить доступность высокотехнологичной медицинской помощи в некоторых странах Евросоюза, например, в Германии, где право лицензировать госпитальное производство активно реализуется, стоимость препарата для матрикс-индуцированной имплантации хондроцитов в среднем в 6 раз ниже, чем одобренных ЕМА продуктов (*ChondroSelect* и *MACI*) [30]. Кроме того, повышение доступности инновационных клеточных продуктов позволило избежать широкого развития «серого» рынка клеточной терапии в Европе.

Азия. Смягчение регуляторных требований в странах азиатско-тихоокеанского региона уже привело к быстрой коммерциализации нескольких продуктов

в Южной Корее, в Австралии аутогенные клеточные продукты выведены из-под юрисдикции Управления по контролю за терапевтическими продуктами, в Японии с ноября 2013 г. разрешено клиническое использование продуктов РМ в течение семи лет при условии получения данных, свидетельствующих об их эффективности и безопасности в первой фазе клинических испытаний.

Страны азиатско-тихоокеанского региона являются одними из наиболее быстрорастущих рынков клеточной терапии. Во многом это обусловлено относительно мягкими регуляторными требованиями, способствующими быстрой коммерциализации клеточных продуктов. Южная Корея стала одним из лидеров мировой индустрии клеточной терапии благодаря политике регуляторных органов, которые относительно легко выносили положительные решения о допуске на домашний рынок новых продуктов РМ, по состоянию на 2014 г. в Южной Корее было одобрено для клинического применения 19 продуктов РМ [31]. Одним из основных драйверов роста китайского рынка РМ, помимо растущего благосостояния его населения и мягких регуляторных требований, является «медицинский туризм», популярность которого обусловлена не только более низкими ценами на медицинские услуги, но и возможностью получить терапию недоступную в других странах [32].

Исследования в области клеточных технологий рассматриваются правительством Японии как одно из приоритетных направлений развития. Правительство Японии изменило регуляторные требования для облегчения доступа продуктов РМ на рынок. В настоящий момент уже два клеточных продукта получили одобрение в соответствии с новыми регуляторными требованиями. Японский рынок клеточных технологий растет взрывными темпами, ожидается, что КСГР японского рынка РМ в течение 2016–2019 гг. превысит 35% [33].

Государственное управление по лекарственным препаратам и пищевым продуктам Китая (SFDA) инициировало значительные реформы в регулировании отрасли, чтобы сделать Китай более конкурентоспособным центром для исследований в области биомедицины. Однако, несмотря на более низкие издержки, связанные с оплатой труда, потенциал Китая не реализован в полной мере.

Госпитальное производство

В Евросоюзе, со вступлением в силу новых норм регулирования оборота АТМР на территории Евросоюза (Регламент от 13 ноября 2007 г. № 1394/2007 О лекарственных средствах современной терапии и о внесении изменений в Директиву 2001/83/ЕС и Регламент (ЕС) 726/2004), все клеточные продукты для допуска на рынок должны получить одобрение ЕМА [14]. Регламент предусматривает исключение для госпитального производства средств современной терапии, перевода на национальный уровень лицензирование и отслеживание и фармацевтический контроль средств современной терапии, в том числе, клеточной терапии, «изготавливаемых на непостоянной основе, согласно специальным стандартам качества и применяемых в той же стране — члене Евросоюза под исключительную ответственность медицинского работника, чтобы соответствовать индивидуальному назначению на изготавливаемый по

специальному заказу продукту для конкретного пациента» [28].

Исключение для госпитального производства позволило повысить доступность высокотехнологичной медицинской помощи в некоторых странах Евросоюза, например, в Германии. Во Франции, госпитальное производство авторизуется ANSM, на 2015 г. перечень авторизированных продуктов или центров во Франции отсутствовал, однако известно, что несколько досье было подано и находилось на стадии рассмотрения. Эксперты, однако, не склонны считать, что во Франции, в отличие от ФРГ, клеточные продукты, производимые в рамках госпитального производства, смогут существенно повлиять на рынок продуктов для РМ, так как при появлении продукта, получившего разрешение на клиническое применение от ЕМА по таким же показаниям и целевой популяции, авторизация на продукт в рамках госпитального производства будет, вероятнее всего, отозвана [34].

Отдельной проблемой является выбор стратегии возмещения затрат на лечение, в связи с тем, что получить фармакоэкономические данные о продуктах, производимых и применяемых в рамках исключения для госпитального производства не представляется возможным, необходима разработка новых схем финансирования данных видов терапии.

Значительных объемов рынок госпитального производства достиг в Китае и Мексике, однако, в этих странах пациентам, как правило, предлагаются продукты, не прошедшие даже надлежащих доклинических испытаний и не получившие одобрения национальных регуляторов, что заставляет рассматривать эти рынки скорее как «серые». Китайский регулятор в последние годы предпринимает некоторые шаги, направленные на упорядочение рынка клеточной терапии, которые, однако, не принесли до настоящего времени существенных результатов.

Анализ рынка биомедицинских клеточных продуктов для терапевтического применения

Анализ пяти сил Портера

Угроза появления новых игроков. Несмотря на относительно высокие барьеры для входа на рынок клеточных продуктов для терапевтического применения, связанных с необходимостью сертификации лабораторий и производств, проведения доклинических и клинических исследований, а также производства коммерческих продуктов в соответствии с жесткими требованиями надлежащих практик, барьеры для входа на рынок клеточных продуктов для новых игроков, как правило, ниже, чем в фармацевтической индустрии, особенно для продуктов «metoo» и «fastfollower». Это связано с проблематичностью патентной защиты клеточных продуктов. Клеточный продукт, основанный на клетках, не подвергнутых существенным модификациям, может быть легко скопирован, так как представляет собой существующие в природе клетки, полученные способами, сходными с общепринятыми. Компании стараются получить патенты на способы выделения и(или) культивирования клеток, однако, защищаемые способы, как правило, не имеют принципиальных отличий от аналогов и предназначены скорее для демонстрации потенциальным инвесторам, чем для получения продукта, отличного по свойствам от

многочисленных аналогов. Примером такого продукта может являться препарат Laviv, представляющий собой аутологичные культивированные фибробласты. Препарат доказал свою эффективность в клинических испытаниях, но защищен от дублирования, по большому счету, только торговой маркой. Аутологичные фибробласты могут быть изготовлены в любой лаборатории без нарушения авторских прав Fibrocell Technologies, Inc. (производителя Laviv), для допуска на рынок аналогичному препарату также придется пройти регистрационные испытания, однако, риски, связанные с возможным провалом препарата на клинических испытаниях (из-за выявленных проблем с безопасностью или неэффективностью) существенным образом снижаются. До настоящего времени не накоплен достаточный объем результатов клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов для терапевтического применения, что не позволяет с достаточной степенью уверенности определить риск провала клеточного продукта на клинических испытаниях, однако, очевидно, что он достаточно высок и издержки, связанные с разработкой неудачных образцов, будут по-прежнему составлять большую часть затрат на разработку нового продукта. Кроме того, в последнее время требования к доказательствам долгосрочной и экономической эффективности новых продуктов существенно возросли, что дополнительно увеличивает стоимость клинических испытаний. Основной груз в плане доказательности, при этом, ложится на разработчика «первого в классе» препарата. Таким образом, для продуктов «metoo» и «fastfollower» риск потери инвестиций вследствие провала продукта на регистрационных испытаниях в несколько раз ниже.

Стартовые затраты для новых игроков достаточно велики, они связаны с необходимостью инвестиций в разработку продукта, проведение регистрационных испытаний, создание и сертификацию производства и логистических цепочек. Вместе с тем, большая часть продуктов, находящихся в настоящее время на стадии клинических испытаний, основаны на немодифицированных клетках, технология получения которых хорошо отработана, их эффекты изучены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Вместе с тем, проведение регистрационных клинических исследований, особенно удовлетворяющих постоянно возрастающим требованиям к доказательной базе в отношении эффективности новых продуктов, особенно в части их экономической эффективности, остаются крайне дорогостоящими. До настоящего времени не накоплено достаточной статистики по затратам вывода на рынок нового биомедицинского клеточного продукта, однако, можно предполагать, что затраты сравнимы с таковыми для «традиционных» лекарственных препаратов. Затраты на вывод нового лекарственного препарата с поправкой на риск оцениваются в 1–5 млрд долларов США (учитывая стоимость капитала). Таким образом, стартовые затраты для вывода на рынок нового лекарственного препарата весьма велики, они более высокие для «первого в классе» препарата (описано выше), кроме того, эти издержки почти полностью являются «утопленными», так как возврат инвестиций в разработку и регистрационные испытания вернуть не представляется возможным.

С другой стороны, препараты, основанные на клетках, подвергнутых существенным модификаци-

ям, например, генномодифицированные продукты, могут быть в достаточной степени защищены от копирования патентными правами и эксклюзивными правами на распространение продукта, которые могут действовать даже после истечения срока патентной защиты. Однако, безопасность и эффективность подобных препаратов, их преимущество над немодифицированными аналогами нуждаются в серьезном подтверждении.

Некоторые преимущества для старых игроков может дать движение вправо по «кривой опыта», однако, доля стоимости производства в конечной цене препарата относительно невелика, кроме того, масштабирование производства продукта на основе немодифицированных клеток не представляется проблематичным.

Выходу новых игроков на рынок, несомненно, будут способствовать деятельность правительств и организаций-плательщиков, которые заинтересованы в снижении стоимости продуктов. «Старые» игроки, в свою очередь, едва ли смогут предпринять эффективные шаги по недопуску новых препаратов на рынок, так как в случае эскалации ценовой конкуренции они не смогут вернуть инвестиции в разработку продукта.

Таким образом, с точки зрения опасности входа новых игроков, рынок клеточных продуктов для терапевтического применения является крайне непривлекательным.

Рыночная сила поставщиков. Несмотря на то, что рынок клеточных продуктов для клинического применения относится к зарождающимся, индустрия разработки и производства оборудования и расходных материалов для клеточных технологий хорошо развита, что делает рыночную силу поставщиков незначительной.

Рыночная сила покупателей. В качестве «покупателей» продуктов для терапевтического применения можно рассматривать пациентов, врачей, назначающих препарат, а также плательщиков: правительственные организации, страховые компании, государственные фонды медицинского страхования и т.д. Рыночная сила различных категорий потребителей, таким образом, отчетливо разнится, на нее также существенное влияние оказывают особенности ценового регулирования на рынке лекарственных препаратов. В большинстве стран Европы цена продукт определяется путем переговоров с регулятором на этапе принятия решения о включении продукта в схему возмещения затрат (reimbursement), а решение о назначении препарата принимает врач без существенного влияния пациента, так как в большинстве европейских стран реклама рецептурных препаратов, направленная на пациентов, запрещена. В США существует два принципиально различных способа возмещения затрат: в случае, если плательщиком является частная страховая компания, она обязана оплатить все назначения врача и не имеет права вести переговоров о цене препарата. В случае, если медицинская помощь оказывается в рамках программ Medicare или Medicaid, плательщики имеют большую переговорную силу. Кроме того, в США разрешена реклама Rx препаратов, направленная непосредственно на пациентов, что делает их более активными участниками процесса назначения лечения.

Ценовая чувствительность потребителей в последние годы сильно возросла и, учитывая тенден-

цию к старению населения и, следовательно, увеличения общих затрат на здравоохранение, продолжит расти.

Таким образом, рыночная сила потребителей на рынке продуктов для РМ весьма велика, что подтверждается условиями, на которых выведен на европейский рынок препарат Strimvelis, его производителю (GSK) пришлось обещать возместить затраты в случае неэффективности препарата.

Угроза появления продуктов-заменителей. В настоящее время считается, что терапевтические эффекты продуктов РМ недостижимы с использованием других способов лечения, что зачастую (например, в случае с большинством разрабатываемых клеточных продуктов) нуждается в дополнительном подтверждении. Вместе с тем, угрозу со стороны товаров-заменителей в настоящее время можно считать незначительной.

Также необходимо учитывать существенную длительность разработки препаратов для терапевтического применения, которая с учетом регистрационных испытаний достигает 10–15 лет и срок эксклюзивности препарата, за который он должен вернуть инвестиции, который составляет на главных рынках 7–9 лет. Таким образом, при принятии решения об инвестировании в разработку нового продукта для терапевтического применения необходимо оценивать риск появления заменителей на временном горизонте около 20 лет, что при современной скорости научно-технического прогресса не представляется возможным.

Уровень конкурентной борьбы. В настоящее время уровень конкурентной борьбы на «белом» рынке РМ крайне невелик, существующие препараты не имеют прямых аналогов, их разработчики фактически находятся в монопольном положении. Вместе с тем, по состоянию на третий квартал 2016 г. проводится более 800 КИ III фазы продуктов для генной или клеточной терапии и с высокой вероятностью можно ожидать, что значительная часть этих продуктов в ближайшие годы выйдет на рынок, что обусловит взрывной рост конкуренции в отрасли. Учитывая, что значительная часть исследуемых препаратов основана на немодифицированных клетках, можно ожидать, что различия в эффективности препаратов будут минимальными, что неизбежно приведет к развитию серьезной ценовой конкуренции, которая обусловит значительное снижение прибыли разработчиков и поставит под сомнение даже возврат инвестиций в разработку препаратов.

Таким образом, рынок клеточных продуктов для терапевтического применения является непривлекательным для инвестиций, особенно это справедливо для инновационных компаний, разрабатывающих продукты, не имеющие пока аналогов на рынке. Для компаний, разрабатывающих продукты на основе модифицированных клеток, рынок является более привлекательным в связи возможностью патентной защиты разработанных продуктов, однако, более высокая эффективность подобных продуктов потребует серьезных доказательств.

Обозначенный уровень привлекательности индустрии подтверждается объемом инвестиций: за первые три квартала 2016 г. отрасль привлекла около 3,5 млрд долларов США, приблизительно в два раза меньше годовых затрат на R&D только таких компаний как Pfizer, Inc. [35] или Sanofi [36].

ESTEMPLE анализ индустрии регенеративной медицины

Основные факторы, влияющие на индустрию РМ, представлены в таблице 3.

Экономические факторы. Экономический кризис 2008 года и последовавший за ним спад экономик развитых стран обусловил существенное снижение учетных ставок ФРС и ЕЦБ, которые и до настоящего времени остаются на крайне низком уровне. Снижение стоимости капитала, однако, не привело к существенному повышению инвестиционной активности в реальном секторе, что связано, по всей видимости, с неясными перспективами мировой экономики. ЦБ РФ, напротив, сохраняет достаточно высокую учетную ставку, что, в условиях экономических санкций, делает долгосрочные инвестиции малопривлекательными.

Замедление роста мировой экономики, наряду с ростом затрат на здравоохранение, связанным со старением населения в развитых странах, являющихся основными рынками продуктов РМ, вызывает определенные сомнения в будущей способности правительств этих стран финансировать затраты на здравоохранение, связанные с внедрением новых дорогостоящих методов лечения. Только в случае, если продукты клеточной и генной терапии докажут способность обеспечить лучшие исходы заболевания при сохранении или снижении стоимости лечения, им обеспечено включение в программы гарантий возмещения затрат (reimbursement) и, следовательно, место на рынке.

Центробежные процессы в странах Евросоюза существенно увеличивают неопределенность в отношении регуляторных требований в отношении вывода на рынок новых продуктов клеточной и генной терапии (Advanced Therapy Medical Products по терминологии EMA). В настоящий момент к ним применима только централизованная процедура маркетинговой авторизации (кроме продуктов, попадающих под исключение для госпитального производства), после завершения процедуры выхода Великобритании из Евросоюза, влияние подобных событий на регуляторные требования в отношении продуктов РМ станут более понятны.

Возрастающие затраты на здравоохранение в сочетании с уменьшающимися возможностями их финансирования заставляют правительственные агентства отказываться от финансирования всех новых методов лечения, вместо этого разрабатываются методы количественной оценки эффективности лечения, например, принятая в Великобритании, когда максимальный размер оплаты за новый способ лечения жестко привязан к результату лечения, в случае с Великобританией — скорректированные на качество добавленные годы жизни (QALY— quality adjusted year of life), при этом, за каждый добавленный год со стопроцентным качеством жизни, правительство Великобритании готово платить не более 20000 GBP или 30000 GBP в случае орфанной патологии. В других странах не разработано настолько жестких правил финансирования новых видов лечения, однако, большинство плательщиков при принятии решения о включении новых видов лечения или лекарственных препаратов в схему возмещения затрат рассчитывают на сохранение общей стоимости лечения или даже ее снижение при улучшении результатов. Вследствие этого также возрастают требования

к доказательствам эффективности новых видов лечения, плательщики требуют доказательств долгосрочной эффективности новых видов лечения, что не только обуславливает новые риски для разработчиков, но и существенно увеличивает стоимость и длительность разработки (в основном клинического этапа) новых препаратов.

Таким образом, экономические факторы, влияющие на индустрию РМ, в целом негативные, особенно для российских разработчиков, учитывая жесткую политику ЦБ РФ и невозможность заимствования капитала на западных рынках.

Социальные факторы. Ключевым социальным фактором, влияющим на индустрию РМ в развитых странах, является старение населения. Старение населения влечет за собой увеличение частоты развития сердечно-сосудистой, неврологической, онкологической патологий, заболеваний опорно-двигательного аппарата, то есть заболеваний, при которых методы РМ или уже показали обнадеживающие результаты или при которых на них возлагаются серьезные надежды.

Примером может явиться болезнь Альцгеймера, для которой в настоящее время не существует эффективной терапии. Имеющиеся на сегодняшний день в распоряжении врачей средства способны незначительно отсрочить проявление симптомов заболевания или облегчить их. Принято считать, что методы РМ будут способны предотвратить прогрессирование заболевания или даже обратить его развитие.

Запрос пациентов на персонализированный подход к лечению является одним из ключевых факторов, которые будут влиять на фармацевтическую и медицинскую биотехнологическую индустрию в обозримом будущем.

Наиболее простым и логичным решением является концепция персонализированного продукта, как лекарственного средства. Персонализированным продуктом часто называют любой продукт, изготовленный из собственных клеток пациента, однако это определение является в корне не верным: пациентов, их врачей и плательщиков не интересует источник клеток до тех пор, пока они получены без нарушения устоявшихся этических норм.

Таблица 3. Основные факторы, влияющие на индустрию регенеративной медицины

Группа факторов	Описание фактора
Экономические	– низкая стоимость капитала на развитых рынках; – замедление мировой экономики; – существенный уровень неопределенности в отношении судьбы Евросоюза; – рост затрат на здравоохранение в странах с развитой экономикой; – стремление плательщиков к контролю над издержками; – запрос на «оплату за результат».
Социальные	– старение населения и растущий запрос на продукты, обеспечивающие активное долголетие; – усиливающийся запрос на персонализированный подход к лечению; – повышение привлекательности развивающихся рынков (прежде всего, Китая и Индии); – нехватка квалифицированных кадров в РФ.
Технологические	– ограниченное понимание механизмов действия биомедицинских клеточных продуктов (отсутствие понимания преимуществ аутогенных клеточных продуктов над аллогенными); – развитие новых способов разработки лекарственных препаратов (системная биология, компьютерное моделирование молекул и т.д.); – разработка способа получения iPS клеток; – разработка новых генноинженерных методов (CRISPR).
Экологические	минимальное влияние
Медийные	– завышенные ожидания от продуктов регенеративной медицины; – недостоверная или недостаточно научно обоснованная информация о побочных эффектах клеточных продуктов; – опасения по поводу применения генномодифицированных продуктов; – опасения по поводу неравенства доступа к инновационным методам лечения; – усиление влияния социальных медиа на пациентов
Политические	– тенденции к усилению протекционизма и увеличения торговых барьеров; – стремление политиков снизить издержки на здравоохранение путем регулирования цен на лекарственные средства, расширения использования дженериков и принудительного лицензирования лекарственных препаратов
Правовые	– законодательства в области регулирования оборота продуктов регенеративной медицины находятся в стадии активного совершенствования, невыверенные формулировки, позволяющие двойное или казуистичное трактование; – негармонизированность национальных и наднациональных законодательств; – особые условия регистрации для некоторых продуктов регенеративной медицины
Этические	– связаны, главным образом, с использованием эмбриональных стволовых клеток

Под персонифицированным продуктом заинтересованные стороны понимают продукт, который наилучшим образом подходит конкретному пациенту, то есть будет наиболее эффективен у этого пациента. При этом, аутологичный продукт не обязательно будет более эффективен, чем аллогенный, а в целом продукт РМ может быть не более эффективен, чем давно известный препарат, основанный на мелких молекулах или хирургическое вмешательство. Таким образом, удовлетворение потребности в персонифицированной терапии требует не только и не столько разработки новых лекарственных препаратов, сколько новых подходов к изучению их эффективности и сбору доказательной базы.

Удовлетворение потребности в индивидуализированных клеточных продуктах требует принципиального переосмысления способов разработки препаратов для терапевтического применения, а также бизнес-моделей фармацевтических и биотехнологических компаний. В настоящее время основой фармацевтического и биотехнологического бизнеса является производство и маркетинг препаратов-«блокбастеров», подходящих наиболее широкому кругу пациентов и обеспечивающих, таким образом, высокие показатели продаж и маржу производителя. Изучение эффективности этих препаратов также проводится на максимально широком круге пациентов, а «анализ подгрупп», то есть анализ особенностей эффекта препарата в зависимости от возраста, пола, расы, особенностей течения заболевания, сопутствующей патологии, генетической предрасположенности и т.д. проводится в лучшем случае «posthoc» и его выводы редко можно использовать в качестве клинических рекомендаций. Таким образом, для удовлетворения запроса на персонифицированное лечение производителям лекарственных препаратов необходимо существенным образом изменить подход к разработке новых продуктов: необходимо разрабатывать препараты, наилучшим образом подходящие для лечения узких групп больных и существенно увеличить объем и изменить дизайн КИ таким образом, чтобы получать достоверную информацию об особенностях эффекта препарата в различных подгруппах пациентов. Реализация этих мер обусловит во-первых, существенное увеличение стоимости лекарственных препаратов, и, во-вторых, существенное снижение объемов продаж (так как персонифицированные продукты будут использоваться более узким кругом пациентов) и, следовательно, прибыли производителей, что делает крайне проблематичным удовлетворение потребности в персонифицированной терапии при нынешнем уровне цен на лекарства. Возможность повышения цен, с другой стороны, упирается в нежелание и(или) неспособность плательщиков увеличивать расходы на здравоохранение. Существенное повышение цен на новые препараты возможно только при условии одновременного значительного повышения их эффективности, достаточного для равнозначного снижения других расходов на лечение заболевания (поддерживающую терапию, повторные госпитализации, специальный уход и т.д.). Считается, что именно средства РМ способны обеспечить существенное повышение эффективности лечения наиболее социально значимых заболеваний.

До настоящего времени основными рынками для инновационных препаратов были США, «большая европейская пятерка» и Япония, продажи именно на этих рынках (особенно в США) обеспечивали воз-

врат инвестиций в разработку новых препаратов. Повышение благосостояния в развивающихся странах, таких как Китай и Индия, открывает новые рынки для инновационных препаратов и позволяет, таким образом, распределить затраты на их разработку на большее количество пациентов, удерживая цену на лечение одного пациента на приемлемом уровне.

Таким образом, социальные факторы, влияющие на индустрию РМ, скорее позитивные, решающее значение будет иметь способность новых видов терапии оправдать возложенные на них очень высокие ожидания.

Технологические факторы. Отсутствие консенсуса относительно механизмов действия клеточных продуктов также вызывает существенные затруднения как при разработке новых продуктов РМ, так и их «принятия» профессионалами практического здравоохранения.

В настоящее время на стадии клинических исследований находятся биомедицинские клеточные продукты, основанные как на аутогенных, так и на аллогенных клетках. Считается, что аутогенные продукты могут быть более эффективны в связи с их способностью замещать поврежденные клетки в пораженных патологическим процессом органах и тканях. С другой стороны, никаких доказательств большей эффективности продуктов, основанных на аутогенных клетках, получено не было. Аллогенные клетки, в свою очередь, имеют ряд существенных преимуществ: они могут выпускаться в виде «off the shelf», то есть немедленно готового к применению продукта, в то время как для приготовления аутологичного продукта необходимо забрать, законсервировать и упаковать биоматериал, отправить его на производство, где будет выполнено получение клеточного продукта, что, помимо высоких трудозатрат, требует значительного (несколько недель) времени, а также отработанных логистических цепочек (биоматериал и готовый препарат должны транспортироваться в специальных условиях) или сертифицированного производства при клинике, что, помимо высоких затрат на его оснащение, сертификацию и поддержание, обуславливает ряд сложных регуляторных проблем. Кроме того, с возрастом количество целевых клеток в тканях, а также их регенеративный потенциал снижаются. В случае аллогенного продукта, для получения клеточного препарата можно использовать материал от молодых доноров или перинатальные источники, например, плаценту, которая в настоящее время утилизируется как медицинский мусор. Нерешенность вопроса о преимуществах аутогенных продуктов над аллогенными обуславливает существенные риски для разработчиков новых клеточных препаратов, в связи с тем, что если это преимущество будет доказано, то препараты на основе аллогенных клеток будут полностью вытеснены с рынка как менее эффективные, в обратном случае, препараты из аутогенных клеток окажутся существенно более дорогими и менее удобными в применении. Неопределенность может обусловить существенные трудности в привлечении инвестиций, так как инвесторы оказываются не в состоянии отчетливо оценить риски, связанные с коммерческими перспективами препарата в случае его успешного вывода на рынок.

Разработка и внедрение в практику новых способов разработки лекарственных препаратов, таких как

компьютерное моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий, методов системной биологии, получения гуманизированных животных, тестирование на клеточных культурах и т.д. позволяет снизить стоимость разработки новых лекарственных препаратов (мелких молекул и биологических препаратов), но практически не может быть использовано при разработке клеточных продуктов, что дает конкурентное преимущество «традиционной» фармацевтической промышленности. В случае, если будет доказано, что эффекты продуктов РМ не могут быть достигнуты методами «традиционной» фармакотерапии, это преимущество не будет иметь решающего значения.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPS), способ получения которых был разработан относительно недавно, пока не нашли пути в клиническую практику в связи с рядом серьезных ограничений их применения, основным из которых является их способность образовывать тератомы при введении во взрослый организм. Вместе с тем, если это ограничение удастся обойти, продукты на основе iPS клеток смогут создать серьезную конкуренцию разработанным и разрабатываемым в настоящее время клеточным продуктам.

Медийные факторы. Средства массовой информации зачастую формируют у общества завышенные ожидания в отношении продуктов РМ, что обуславливает разочарование общественности и грантодателей при получении значимых, но не «прорывных» результатов исследований в области РМ.

Еще одной проблемой для широкого внедрения продуктов РМ в широкую клиническую практику являются сомнения в их безопасности. К сожалению, современные методы научного познания не способны дать однозначное заключение о безопасности продукта, только длительный опыт применения продуктов на основе технологий РМ будет способен убедить значительную часть скептиков. Вместе с этим, опыт использования генномодифицированных пищевых продуктов свидетельствует о существенном нерациональном противодействии внедрению новых технологий в практику, в том числе на законодательном уровне, несмотря на отсутствие каких-либо данных об угрозах, связанных с новой технологией и многолетним опытом ее использования.

Широкое распространение социальных сетей позволило пациентам с одинаковыми заболеваниями устанавливать виртуальные сообщества и обмениваться информацией о течении заболевания, результатах лечения, эффективности различных лекарственных препаратов. Проникновение социальных сетей с одной стороны, позволяет производителям налаживать коммуникацию с потребителями, а с другой — обуславливает возможность распространения недостоверной или искаженной информации о препаратах.

Политические факторы. Высокая и постоянно возрастающая стоимость разработки лекарственных препаратов обуславливает необходимость их продажи, по меньшей мере, на всех основных рынках, что позволяет производителям относительно равномерно распределить стоимость разработки между большим количеством пациентов. Ограничение или затруднение доступа новых препаратов на некоторые рынки может затруднить возврат инвестиций в их разработку.

Получающие в последнее время все большее распространение намерения правительств снизить

издержки, связанные с оказанием медицинской помощи путем снижения цен на инновационные препараты, также могут существенно затруднить возврат инвестиций в R&D.

Стимулирование использования дженериков и принудительное лицензирование препаратов, напротив, не способно оказать существенного влияния на индустрию препаратов для РМ, так как, с одной стороны, патентная защита биомедицинских клеточных продуктов достаточно проблематична, а с другой — полностью повторить клеточный продукт практически невозможно, учитывая особенности производственного процесса.

Правовые факторы. Несмотря на определенную адаптацию регуляторных требований к особенностям индустрии РМ, многие специалисты по-прежнему считают их слишком жесткими [32]. Особенно это касается проблем возмещения затрат на лечение. Допуск на рынок нового продукта не обеспечит его продаж, если его использование не будет финансироваться государственными организациями или страховыми компаниями. Постоянно возрастающие затраты на здравоохранение, связанные, в значительной степени, со старением населения в развитых странах, заставляют плательщиков (государственные агентства социального страхования и страховые компании) ужесточать требования к лекарственным препаратам и медицинским технологиям, включаемым в схемы возмещения затрат, в связи с чем в последние годы существенно возросли требования к фармакоэкономическому обоснованию целесообразности использования препарата [37]. В настоящее время плательщики требуют не только доказательств эффективности препарата, но и сохранения, или даже снижения общей стоимости лечения по сравнению с существующим стандартом терапии при более высокой эффективности нового способа лечения. Все это не только существенно увеличивает стоимость и длительность КИ, но и иногда приводит к невозможности включения продукта в схему возмещения затрат. Типичным примером могут служить неизлечимые на сегодняшний момент хронические заболевания, такие как сахарный диабет 1 типа. Сравнить в КИ многолетние затраты на лечение пациента, в том числе, расходы на инсулинотерапию, консультации специалистов, лечение осложнений, с эффектом клеточной терапии, эффект от одного курса которой может сохраняться в течение нескольких лет, по меньшей мере проблематично. Ни одна фармацевтическая компания не готова сейчас проводить подобные масштабные КИ с периодом наблюдения пациентов в течение 5–10 лет. В ряде случаев разрабатываемым препаратам, например, направленным на лечение заболеваний ЦНС, невозможно найти аналогов для сравнения.

Каждое государство имеет свою регуляторную систему в области здравоохранения и общественного здоровья. В США и ЕС, где давно и активно разрабатываются направления восстановительной и РМ, любое изъятие биологического материала (клеток и (или) тканей) регулируется. Изъятие клеток и (или) тканей может производиться в целях проведения реконструктивных операций (аутогенные трансплантации) или для последующего получения клеточных продуктов. При этом «жесткость» регулирования напрямую зависит от рисков применения получаемого продукта, а для обеспечения

общей безопасности разработаны соответствующие руководства.

Вопросы законодательного регулирования обращения продуктов РМ основываются на классификации типов продуктов. Так в большинстве стран выделяют аллогенные продукты (масштабируемые, производимые из донорского материала), аутологичные (персонифицированные из биоматериала конкретного пациента) и генетически модифицированные. При этом правовые вопросы выведения на рынок аллогенных продуктов аналогичны таковым для лекарственных средств — обязательная стадийность разработки, проведение доклинических и клинических исследований, соответствующее требованиям GMP производство. Похожая ситуация и для генетически модифицированных клеточных продуктов. В отношении же аутогенных, персонифицированных продуктов существует ряд серьезных отличий. Так в США и ЕС существуют исключения для «больничного производства» (hospital exemptions). Так, например, Нормативный акт 1394/2007 Европейского парламента содержит такое положение: «...продукты для передовых/продвинутых медицинских технологий, которые производятся не на рутинной основе в пределах одной страны в соответствии с индивидуальными стандартами качества в одной больнице по персональному назначению и под профессиональную ответственность врача для одного пациента не подпадают под действие данного акта; при этом должны быть обеспечены безопасность и качество таких продуктов...». Фактически законодательно разрешено применение персонифицированных продуктов РМ для конкретного пациента, по назначению конкретного врача (врачей), в конкретной медицинской организации при производстве продукта в специальной лаборатории, являющейся структурным подразделением учреждения. При этом требования к производственной лаборатории, а также к правилам забора, транспортировки биоматериала определяются GTP.

Такое исключение существует и в США, и в ЕС. Однако его положения реализованы по-разному.

В США нормативные документы содержат множество уточняющих определений, которые с правовой точки зрения необходимы для четкого разделения путей регулирования, но с биологической/медицинской, и практической не всегда корректны. Так в «Законе о человеческих клетках и тканях» — «361 HCT/P» (Раздел 361 PHS Act under FDA authority to control spread of communicable diseases (21 CFR 1271) сформировано правовое поле для минимально манипулированных и предназначенных для гомологичного использования продуктов. Гомологичное использование означает, что конечный продукт выполняет ту же основную функцию (функции) в зоне пересадки, что и в месте забора. В нормативных документах FDA также используется специфическая классификация тканей. Согласно ей, все ткани организма можно разделить на структурные и не структурные. Структурными тканями называются ткани, основной функцией которых является поддержание объема, создание барьеров.

Понятие минимальной манипуляции отличается для структурных и не структурных тканей. Клетки или не структурные ткани могут считаться минимально манипулированными, если процессинг (процесс их обработки и получения) не повреждает их основные биологические характеристики. Для струк-

турированных тканей процессинг не должен повреждать и (или) изменять исходных характеристик ткани в отношении ее полезности в реконструкции, восстановлении или замещении.

Конкретным вариантом реализации «исключения для госпитального производства» является получение продукта от субъекта и имплантация (применение) в терапевтических целях ему же в пределах той же хирургической процедуры. При этом возможно использование продуктов, произведенных третьей стороной (при наличии соответствующих лицензий). Основным критерием является соответствие требованиям Надлежащей практики работы с клетками и тканями (Good Tissue Practice).

В 2016 г. FDA предложены 4 проекта новых документов/рекомендаций/правил:

- исключения для одной хирургической процедуры (Same surgical procedure exemptions: questions and answers regarding the scope of the exemption);
- минимальные манипуляции клеток человека, тканей и клеточных или тканевых продуктов (HCT/P);
- HCT/P для жировой ткани: нормативные аспекты;
- гомологичное использование.

Руководство по «Одной хирургической процедуре». FDA рассматривает «одну хирургическую процедуру» как узкое исключение из поля регулирования части 1271. Основным критерием для такого исключения является этап процессинга. Он должен состоять только из следующих процедур: промывки, очистки или изменения объема ткани. Таким образом, продукты, полученные с помощью исключительно вышеизложенных манипуляций, не подлежат обязательной процедуре регистрации и могут свободно использоваться в клинической практике. Этому критерию соответствуют ряд широко используемых процедур, таких как трансплантация аутологичных костных блоков, аутодермопластика и т.п. Однако целый спектр манипуляций, которые являются общепринятыми, хорошо известными, по которым накоплен огромный массив данных о безопасности и эффективности, остаются вне критериев этого руководства. Например, к таким процедурам можно отнести центрифугирование липоспирата, полученного в результате липосакции, для подготовки к липофилингу.

Руководство по минимальным манипуляциям для клеточных продуктов. При определении по какому пути будет регулироваться обращение продукта, его основная функция в месте пересадки должна быть определена как структурная или не структурная (клеточная). Так кожа — это структурированный орган, потому что она является барьером, удерживающим влагу и защищающим от инфекции и (или) воздействия факторов внешней среды. Но согласно этому и децеллюляризованная (бесклеточная) дерма также выполняет эти функции. При выделении клеток из структурной ткани, такой как жировая, продукт не является минимально манипулированным, потому что утрачивается ряд компонентов ткани (коллагеновые волокна), выполняющие каркасные функции — поддержание формы и упругости.

Еще одним примером, иллюстрирующим несоостоятельность вводимых регулятором дефиниций без обсуждения с профессиональным сообществом, является проект «Руководства по использованию продуктов жировой ткани». Согласно определению FDA, жировая ткань является структурной тканью. Удаление клеток из жировой ткани приводит к утрате структурных свойств. Получение и использование

клеточных продуктов из жировой ткани не удовлетворяет критериям минимально манипулированного продукта (основой технологии является ферментативная обработка). Такой посыл со стороны регулятора привел к развитию технологий получения продуктов из жировой ткани, основанных на механической обработке с использованием разрешенных для этого регулятором манипуляций. Однако, в свою очередь, это привело к появлению большого числа спекуляций относительно возможностей использования и эффективности таких продуктов. В научно обоснованном классическом подходе получение клеточного продукта из жировой ткани возможно только после расщепления ферментом соединительной ткани, приводящего к высвобождению клеточных популяций как основного действующего вещества конечного продукта. При этом, накоплен значительный объем данных по безопасности и эффективности применения таких продуктов. Разработаны и зарегистрированы закрытые устройства с одноразовыми комплектами расходных материалов для получения клеточных продуктов из жировой ткани. При этом с учетом рекомендаций регуляторного органа, производители альтернативных систем, не проводя широких испытаний, зачастую голословно заверяют о необязательности ферментативной обработки, говоря о достаточности механического измельчения и (или) промывки, ссылаясь при этом на полную легитимность таких подходов. А учитывая особенности аккредитации и (или) лицензирования медицинской деятельности в США, производители получают преимущество при распространении таких недостаточно проверенных устройств среди врачей. Медицинское применение таких продуктов зачастую приводит к формированию ложного представления о неэффективности лечения как у пациентов, так и у остальной части врачебного сообщества. При этом, производится прямая подмена понятий (в определении самого клеточного продукта и технологии его получения), приводящая к негативному эффекту от применения действительно безопасных, минимально манипулированных продуктов.

Еще одним примером неудачного использования классифицирующих признаков можно считать трактовку регулятора в отношении известной более 70 лет технологии липофилинга (перемещение аспирированной жировой ткани из одних анатомических областей в другие для коррекции различных врожденных или приобретенных дефектов мягких тканей). В частности жировая ткань может быть использована как естественный собственный, персонифицированный наполнитель при реконструктивных операциях на молочной железе (после иссечения части или всей железы по поводу онкологического заболевания, коррекции формы в результате дисплазии или эстетического увеличения объема). При этом, в предложенных регулятором формулировках, для того чтобы такие операции (кстати, проводимые в рамках одного хирургического вмешательства) не требовали регистрации в качестве клеточного продукта, необходимо соблюдать требование гомологичности, т.е. жировая ткань, должна выполнять исключительно каркасную функцию В комментариях FDA говорится, что основная функция молочной железы — лактация, соответственно восстановление объема жировой тканью не является гомологичным использованием, и такие операции и (или) технологии подлежат регистрации.

В ответ на такие законодательные инициативы в конце 2016 года профессиональными сообществами США (IFATS, ISPRES) сформированы предложения по уточнению формулировок, которые позволят избежать казуистического трактования законодательства, в отношении широко используемых подходов к лечению. В качестве примера можно привести ряд конкретных уточнений в формулировках, выработанных на последнем конгрессе IFATS: расширение понимания жировой ткани в качестве и структурной и не структурной в зависимости от ее предполагаемого использования. Определение липофилинга при реконструктивных операциях на молочной железе как гомологичного использования структурированной ткани. Пересмотр позиций в отношении выделения клеток из жировой ткани в том числе и в отношении минимальных манипуляций.

Исходя из вышеизложенного, особого внимания заслуживает вопрос взаимодействия регуляторных органов и профессионального сообщества врачей, как основных реализаторов и практических пользователей клеточных продуктов РМ.

В качестве успешной реализации «исключений для госпитального производства» можно привести в пример национальное законодательство в Германии. Национальные требования к продуктам и их способу производства предусмотрены в разделе 4b «Специальные положения, регулирующие высокотехнологические лекарственные средства» немецкого Закона о лекарственных средствах. Для получения разрешения на применение необходимо только документальное подтверждение соответствия производственной лаборатории требованиям GMP и наличие СОПов у компании-разработчика клеточного продукта и у клиники (заказчика). Немецкие компании разработчики и производители клеточных продуктов сохранили лидирующие позиции, благодаря использованию «hospital exemptions».

Сегодня максимальная стоимость персонифицированного клеточного продукта для лечения остеоартрита на одного пациента (гражданина Германии) составляет 5 000 евро. При этом для остальных граждан ЕС — 32 000 евро, ввиду необходимости регистрации такого продукта по требованиям ЕМА для реализации на территории ЕС.

Текущее состояние рынка РМ, с учетом реализации исключений для госпитального производства в сегменте лечения остеоартрита, можно проиллюстрировать следующими тезисами:

Компания Tigenix (Бельгия):

- единственная европейская компания, внесшая к концу 2010 г. изменения в порядок работы, удовлетворяющие новому законодательству;
- выпускаемый на европейский рынок клеточный продукт относился к первому поколению и не был востребован на рынке;
- стоимость подготовки клеточного продукта для одного пациента составила 32 000 евро.

Компания Genzyme-Sanofi (до 2008 г. — основной игрок на рынке клеточных технологий для восстановления хряща):

- клеточный продукт 3 поколения, выведен на европейский рынок в 2013 г.;
- потребовалось более 5 лет для получения разрешения ЕМА;
- стоимость подготовки клеточного продукта для одного пациента составила более 32 000 евро.

В США в 2015 г. стоимость подготовки клеточного продукта первого поколения компании Tigenix для одного пациента составляла 52 000 долларов.

В Британии расходы на подготовку клеточного продукта компании Tigenix в размере 18 750 фунтов покрываются государством для строго ограниченного числа пациентов.

Правовое поле регулирования обращения клеточных продуктов в Российской Федерации находится на этапе активного развития. Так в июне 2016 г. был принят ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах», устанавливающий правила для выведения на рынок клеточных продуктов в основе получения которых лежат технологии масштабирования. Закон в основной части вступит в силу с 2017 г., а отдельные его части, касающиеся лицензирования производств, с 2018 г. В российском законодательстве отсутствует определение «госпитального производства» и предполагается, что персонифицированные аутогенные продукты будут подлежать такой же процедуре регистрации, как и продукты для широкого применения («с полки»).

При этом остается открытым вопрос о применении минимально манипулированных клеточных продуктов. Законодательства как запретительного, так и разрешительного в этой части рынка нет. При этом необходимо отметить, что на российском рынке уже сегодня доступны приборы и аппараты, зарегистрированные в качестве медицинских изделий, для клинического применения. Исходя из вышеизложенного, а также с учетом накопленного опыта в области доказательств безопасности, эффективности клинического применения минимально манипулированных продуктов, представляется целесообразным разрешить их клиническое использование в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению того или иного заболевания. При этом на законодательном уровне целесообразно закрепить использование только зарегистрированных как медицинские изделия закрытых систем для получения таких продуктов, а данные по безопасности должны быть получены на этапе медицинских испытаний в рамках регистрационных действий. Клиническое применение минимально манипулированных продуктов должно быть разрешено в соответствии с клиническими рекомендациями на основе данных клинических исследований.

Вопрос о разработке исключений для госпитального производства целесообразно отложить до момента вступления в силу всех статей ФЗ №180 и накопления опыта регистрации аутологичных продуктов. Преждевременное введение исключений может способствовать развитию серого рынка аутогенных продуктов.

Регуляторные требования разных стран в отношении выдачи разрешений на клиническое использование продуктов РМ имеют некоторые различия, которые могут как облегчать, так и затруднять выход продукта на рынок. Например, в США FDA может присвоить продукту статус «ускоренного рассмотрения» (Fast Track designation), что позволит разрабатываемому препарату быстрее выйти на рынок. Ускоренному рассмотрению подлежат препараты, направленные на закрытие неудовлетворенных медицинских потребностей, лечение серьезных и жизнеугрожающих заболеваний. Учитывая, что продукты РМ зачастую направлены именно на закрытие неудовлетворенных медицинских потребностей, многие

из разрабатываемых в настоящее время клеточных и генотерапевтических препаратов получили такой статус. В Евросоюзе приняты регуляторные требования, которые допускают только централизованную процедуру регистрации продуктов РМ. С одной стороны, продукты, получившие регистрацию в рамках централизованной процедуры, автоматически получают разрешение на клиническое использование во всех странах — членах ЕС, с другой стороны, компании разработчики лишаются возможности обратиться в национальный регулятор страны-члена ЕС для национальной регистрации с последующим запуском процедуры взаимного признания, что допускается для других классов лекарственных препаратов. В некоторых странах существуют регуляторные нормы, призванные облегчить выход на рынок именно продуктов РМ, например, в Японии разрешено клиническое использование в течение 7 лет продуктов, прошедших первую фазу клинических исследований.

В Российской Федерации в области биомедицины с одной стороны существует острая нехватка нормативно-правовой базы, а с другой те законы и подзаконные акты, которые уже приняты или готовятся к принятию, в значительной мере дублируют уже существующее законодательство в области лекарственных средств. Помимо этого, отсутствует посыл к подготовке гармонизированных вариантов надлежащих практик, подготовленные проекты документов во многом являются копиями аналогичных и уже принятых, но действующих в Евразийском экономическом сообществе. Такая «дублированность» не способствует формированию четких правил по выведению на рынок новых продуктов РМ, которые были бы конкурентноспособными на международных рынках. Помимо этого, со стороны регуляторных органов не предпринимается никаких движений для создания условий формирования различных сегментов рынка РМ. В РФ предпринимаются отдельные попытки государственных фондов (Российский Научный Фонд) стимулировать проведение фундаментальных исследований в академических институтах. Однако результаты этих исследований, как правило, остаются невостребованными производителями. Причиной этого является отсутствие четко сформулированной политики, направленной на развитие отечественной индустрии РМ. Для преодоления этого препятствия необходимо уделять большее внимание экспертной оценке потенциально коммерциализируемых разработок, проводимых за счет государственного грантового финансирования, привлекать к оценке потенциальных результатов представителей бизнеса как потенциальных источников финансирования коммерциализации и представителей регуляторных органов, для оценки возможности возврата инвестиций в будущем. Такой подход позволит отбирать наиболее перспективные с точки зрения коммерциализации и востребованности плательщиков разработки.

С другой стороны, в РФ полностью отсутствует рынок биобанкинга. Несмотря на наличие значительного числа крупных частных биобанков, коллекций клеточных культур и биологического материала, не существует единой системы контроля за их деятельностью. Вопрос контроля является ключевым не только по соображениям национальной безопасности, но и с точки зрения гармонизации правил работы биобанков в целях обеспечения биологической безопасности, возможности интеграции в существующие

международные регистры и, как следствие, развития коммерческих услуг.

Еще одной проблемой отечественной РМ является отсутствие необходимого числа квалифицированных специалистов. До сих пор не разработано паспортов специальностей для специалистов, занимающихся

производством клеточных продуктов, медицинским применением, оценкой их безопасности и т.д.

Сравнительная матрица влияния экономических, социальных, технологических, медийных и регуляторных факторов на индустрию РМ представлена в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная матрица влияния экономических, социальных, технологических, медийных и регуляторных факторов на индустрию регенеративной медицины

Фактор	Выраженность влияния фактора	
	США, Европа	Россия
Стоимость капитала	Низкая Влияние «умеренное»	Высокая Влияние «сильное»
Замедление мировой экономики	Влияние «среднее»	Влияние «среднее»
Стремление плательщиков к контролю над издержками	Влияние «сильное»	Влияние «сильное»
Запрос на «оплату за результат»	Влияние «сильное»	Запрос отсутствует
Растущий запрос на продукты, обеспечивающие активное долголетие	Влияние «сильное»	Влияние «низкое» в условиях неудовлетворенной потребности в современной качественной медицинской помощи
Усиливающийся запрос на персонализированный подход к лечению	Влияние «среднее»	Влияние «низкое» в условиях неудовлетворенной потребности в современной качественной медицинской помощи
Ограниченное понимание механизмов действия биомедицинских клеточных продуктов	Влияние «сильное»	Влияние «сильное»
Развитие новых способов разработки лекарственных препаратов	Влияние «среднее»	Влияние «среднее»
Недостовверная или недостаточно научно обоснованная информация о побочных эффектах клеточных продуктов	Влияние «умеренное»	Влияние «умеренное»
Тенденции к усилению протекционизма и увеличения торговых барьеров	Влияние «умеренное»	Влияние «сильное»
Расширение использования дженериков и принудительного лицензирования лекарственных препаратов	Влияние «умеренное»	Влияние «умеренное»
Регулирование цен на лекарственные средства,	Влияние «сильное»	Влияние «сильное»
Негармонизированность национальных и наднациональных законодательств	Влияние «умеренное»	Негармонизированность нормативного регулирования Влияние «сильное»

Заключение

Рынок РМ находится на начальных этапах своего развития, характеризующихся активным развитием нормативной базы и, следовательно, стремительно меняющимися регуляторными требованиями, неопределенными ожиданиями в отношении продуктов и требованиями к ним потребителей, неустоявшимися ценовой политикой и отношениями между участниками рынка. Существующий уровень неопределенности обуславливает крайнюю проблематичность оценки существующего объема рынка, подавляющее большинство аналитиков, тем не менее, оценивают объем рынка РМ как крайне небольшой, сравнимый с продажами одного ле-

карственного препарата-«блокбастера». Аналитики прогнозируют быстрый рост объемов рынка РМ, однако оптимистичные прогнозы основаны на не имеющей существенных оснований веры в эффективность разрабатываемых в настоящее время препаратов.

Таким образом, решение о выходе на рынок РМ нужно признать достаточно рискованным, при его принятии необходимо учитывать не только обычные для фармацевтического/биотех рынка риски, но и сомнительную эффективность клеточных продуктов как класса, неустоявшуюся нормативно-правовую базу, крайне низкую защиту от копирования продукта.

Таблица 5. TOWS анализ индустрии регенеративной медицины

	Сильные стороны	Слабые стороны
	Ожидаемая эффективность в отношении заболеваний, не имеющих эффективных способов лечения	Отсутствие четкого понимания механизмов действия биомедицинских клеточных продуктов Высокая стоимость разработки Слабая защита от копирования
Возможности		
Старение населения	Разработка препаратов, нацеленных на возрастную патологию, не имеющую эффективных способов лечения	Инвестиции в разработку препаратов, аналогичных доказавшим свою клиническую эффективность
Запрос на персонализированную терапию	Выход в первую очередь на рынки, имеющие благоприятные условия для регистрации клеточных продуктов, быстрое наращивание доказательной базы в рамках IV фазы КИ	Инвестиции в фундаментальные исследования в области клеточных технологий
Неудовлетворенные медицинские потребности		Разработка устройств для медицинского применения, предназначенных для изготовления продуктов регенеративной медицины
Специальные условия для регистрации инновационных продуктов		
Риски		
Замедление мировой экономики	Быстрый вывод препаратов на максимальное количество рынков	Первичная оценка эффективности в рамках исключения для госпитального производства
Ужесточение контроля над расходами на здравоохранение	Фармакоэкономическое обоснование эффективности терапии	Разработка препаратов, направленных на орфанные заболевания
Риск выхода «последователей»	Инвестиции в бренд, логистические цепочки, налаживание коммуникаций с профессионалами и пациентами	
Недоказанная эффективность в терапии большинства заболеваний	Выпуск продуктов на основе модифицированных клеток (снижение угрозы копирования)	

ЛИТЕРАТУРА:

1. May B., Улюкаев А. Глобальный кризис и тенденции экономического развития. Вопросы экономики. 2014; 11: 4-24.

2. Yongsiang L., editor. Science & Technology in China: A Roadmap to 2050 – Strategic General Report of the Chinese Academy of Sciences. Science Press Beijing, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.

3. European commission. Horizon 2020, <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en>.

4. Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года (утв. Правительством РФ 3 января 2014 г.). Москва: Министерство образования и науки Российской Федерации. 2013.

5. Mason C., Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. Regen Med. 2008; 3(1): 1-5.

6. The Economist. Prometheus unbound: Researchers have yet to realize the old dream of regenerating organs. But they are getting closer, <http://www.economist.com/news/science-and-technology/21580440-researchers-have-yet-realise-old-dream-regenerating-organs-they-are>

7. Alliance for Regenerative Medicine. Q1 Alliance for regenerative medicine 2016 Quarterly data report on gene and cellular therapy and the regenerative medicine sector. ARM; 2016.

8. Dove E.S., Ozdemir V. What Role for Law, Human Rights, and Bioethics in an Age of Big Data, Consortia Science, and Consortia Ethics? The Importance of Trustworthiness. Laws. 2015; 4(3): 515-540.

9. Burke W., Appelbaum P., Dame L. The translational potential of research on the ethical, legal, and social implications of genomics. Genet Med. 2015; 17(1): 12-20.

10. Yoshizawa G., Ho C.W., Zhu W. ELSI practices in genomic research in East Asia: implications for research collaboration and public participation. Genome Med. 2014; 6(5): 39.

11. Alliance for Regenerative Medicine. Alliance for regenerative medicine 2015 Annual data report on gene and cellular therapy and the regenerative medicine sector. ARM; 2016, <https://alliancerm.org/page/arm-presentations-publications>.

12. Alliance for Regenerative Medicine. Alliance for regenerative medicine 2016 Annual data report on gene and cellular therapy and the regenerative medicine sector. ARM; 2017, <https://alliancerm.org/page/arm-presentations-publications>.

13. Alliance for Regenerative Medicine. Alliance for regenerative medicine 2014 Annual data report on gene and cellular therapy and the regenerative medicine sector. ARM; 2015, <https://alliancerm.org/page/arm-presentations-publications>.

14. Alliance for Regenerative Medicine. Regenerative medicine annual report: March 2012-March 2013. ARM; 2013, <https://alliancerm.org/page/arm-presentations-publications>.

15. Ernest & Young Global Limited. Biotechnology industry report 2013: Beyond borders. Matters of evidence. Ernest & Young Global Limited; 2013.

16. Axis Research Mind. Regenerative Medicine - Global Trends, Estimates and Forecasts, 2013-2019. Report Detail, <http://www.reportsnreports.com/reports/379103-regenerative-medicine-global-trends-estimates-and-forecasts-2013-2019.html>

17. Future Market Insights. Regenerative Medicine Market: Tissue Engineering Technology will Remain Key to Overall Growth: Global Industry Analysis and Opportunity Assessment, 2015-2019. Preview Analysis, <http://www.futuremarketinsights.com/reports/regenerative-medicine-market>

18. American Diabetes Association. Statistics About Diabetes: Overall Numbers, Diabetes and Prediabetes, <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>.

19. Fibrocell Inc. SEC Filings Fibrocell Inc., <http://ir.fibrocell.com/phoenix.zhtml?c=253777&p=irol-sec>.

20. ПАО «Институт стволовых клеток человека». Публичные годовые отчеты, http://hsci.ru/investoram-i-aktsioneram/informatsiia-dlia-investorov/publicnye_godovye_otchety.

21. QYResearch Group. Global Regenerative Medicine Industry 2016 Market Research Report. Report Description, <http://www.reportsnreports.com/reports/580611-global-regenerative-medicine-industry-2016-market-research-report.html>.

22. MarketsandMarkets. Regenerative Medicine Market by Therapy (Cell Therapy, Tissue Engineering, Immunotherapy, Gene Therapy), Product (Cell-Based, Acellular), Applications (Orthopedic & Musculoskeletal Disorders, Dermatology, Oncology, Cardiology) - Forecast to 2021. Report Description, <http://www.reportsnreports.com/reports/858290-regenerative-medicine-market-by-therapy-cell-therapy-tissue-engineering-immunotherapy-gene-therapy-product-cell-based-acellular-applications-orthopedic-musculoskeletal-disorders-dermatology-oncology-st-to-2021.html>.

23. Research Nester. Global Stem cells & Regenerative Medicine Market Overview. Preview Analysis, <http://www.researchnester.com/reports/stem-cell-regenerative-medicine-market-global-demand-analysis-opportunity-outlook-2021/156>.
24. Food and Drug Administration. A list of marketed products from the Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies, <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/default.htm>.
25. Bipartisan Policy Center. Bipartisan REGROW Act Would Advance Regenerative Cell Therapy, <http://bipartisanpolicy.org/press-release/bipartisan-regrow-act-would-advance-regenerative-cell-therapy/>.
26. Turner L.P., Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry. *CellStemCell*. 2016; 19(2): 154–7.
27. Mizuho Bank. Life Sciences and Biotechnology Industry Clusters in Europe – Building Bridges between Science and Industry. *Mizuho Industry Focus*. Vol. 122. The Bank; 2013.
28. European Commission. Regulation (EC) No 1394/2007 of The European Parliament and of The Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
29. Paul-Ehrlich-Institut. PEI table of ATMP (Advanced therapy medical products) with a valid marketing authorization, <http://www.pei.de/EN/medicinal-products/advanced-therapy-medicinal-products-atmp/advanced-therapy-medicinal-products-atmp-node.html>.
30. Beretta R. Is there health inequity in Europe today? The “Strange case” of the application of an European regulation to cartilage repair. *Journal of health and social sciences*. 1(1): 37-46.
31. Regenerative medical products distributed on the world market, <http://www.skip.med.keio.ac.jp/frontline/worldprod>.
32. McCormack K. CIRM's Randy Mills: New FDA rules for stem cells won't fix the problem, <https://blog.cirm.ca.gov/2016/09/14/cirms-randy-mills-new-fda-rules-for-stem-cells-wont-fix-the-problem/>.
33. Technavio. Regenerative Medicine Market in Japan 2016-2020, <http://www.reportsnreports.com/reports/709602-regenerative-medicine-market-in-japan-2016-2020.html>.
34. Rémuzat C., Toumi M., Jørgensen J., Kefalas P. Market access pathways for cell therapies in France. *J. Mark. Access Health Policy*. 2015; doi: 10.3402/jmahp.v3.29094.
35. Pfizer Inc. 2015 Financial Report. Pfizer Inc.; 2016.
36. Sanofi. Half-year financial report 2016 Edition. Sanofi; 2016.
37. Jørgensen J., Kefalas P. Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *J Mark Access Health Policy*. 2015; doi: 10.3402/jmahp.v3.29321

Поступила: 11.12.2016