

ПРОГРАММА

обеспечения потребности медицинских организаций в
радиоизотопной продукции на период 2025-2030 гг.

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Мировое производство и потребление РФЛП	3-9
2.	Производство и потребление РФЛП в Российской Федерации	10-15
3.	Возможности разработки, исследований и регистрации РФЛП в Российской Федерации, строительство GMP завода	16-19
4.	Возможные меры государственной поддержки	19-21
5.	Расшифровка сокращений	22

1. Мировое производство и потребление РФЛП

Мировой радиофармацевтический рынок в 2023 г. превысил \$6,5 млрд. 2024 г., ожидается прирост на несколько сотен миллионов долларов преимущественно за счет более широкого использования в клинической практике терапевтических РФЛП Lutathera (Lu-177 + DOTATATE для НЭО, Novartis), Pluvicto (Lu-177 + PSMA-617 для РПЖ (рак предстательной железы), Novartis) и ряда диагностических РФЛП на основе F-18 и Cu-64 для тех же нозологий.

В структуре товарооборота по РФЛП (в стоимостном выражении) до 70% занимают диагностические препараты. Исторически это доминирующий сегмент рынка, но в последние годы более активно развивается терапевтический сегмент за счет появления инновационных таргетных препаратов, при этом цена существенно выше по сравнению с диагностическими. К 2030 г. ожидается рост рынка РФЛП до \$10 млрд в год, преимущественно за счет введения в гражданский оборот оригинальных разработок для таргетной терапии, что приведет к сопоставимым объемам сегментов диагностики и терапии.

Радионуклидная диагностика делится на два направления:

1. СПЕКТ/ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). Количество установленных в мире аппаратов ОФЭКТ – порядка 26 000¹.

2. ПЕТ/ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография). Количество установленных в мире ПЭТ сканеров – около 5500².

Указанные направления радионуклидной диагностики будут расти из-за развития технологий таргетной терапии в сочетании с высокоточной радионуклидной диагностикой. При этом развивается применение ядерной медицины и в других нозологиях (кардиология, неврология, эндокринология и т.д.). Необходимо отметить, что в России ОФЭКТ в основном применяется при радионуклидной диагностике в онкологии, в то время, как в Беларуси большинство медицинских учреждений, у которых установлены ОФЭКТ, проводят диагностику по более широкому спектру направлений, включая сцинтиграфию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На рис. 1 показаны радиоизотопы и зарегистрированные РФЛП, широко применяемые в настоящее время в мире.

¹ Ссылки на источники информации: <https://stats.oecd.org/#>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30533977/>; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299816000064>; [https://dataexplorer.oecd.org/vis?tm=computed%20tomography&pg=0&snb=4&vw=tb&df\[ds\]=dsDisseminateFinalDMZ&df\[id\]=DSD_HEALTH_REA_C_HOSP%40DF_MED_TECH&df\[ag\]=OECD.ELS.HD&df\[vs\]=1.0&dq=..DEV.C....GAMMA._T&pd=2018%2C2023&to\[TIME_PERIOD\]=false](https://dataexplorer.oecd.org/vis?tm=computed%20tomography&pg=0&snb=4&vw=tb&df[ds]=dsDisseminateFinalDMZ&df[id]=DSD_HEALTH_REA_C_HOSP%40DF_MED_TECH&df[ag]=OECD.ELS.HD&df[vs]=1.0&dq=..DEV.C....GAMMA._T&pd=2018%2C2023&to[TIME_PERIOD]=false)

² Ссылки на источники информации: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476356/>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4034170/>

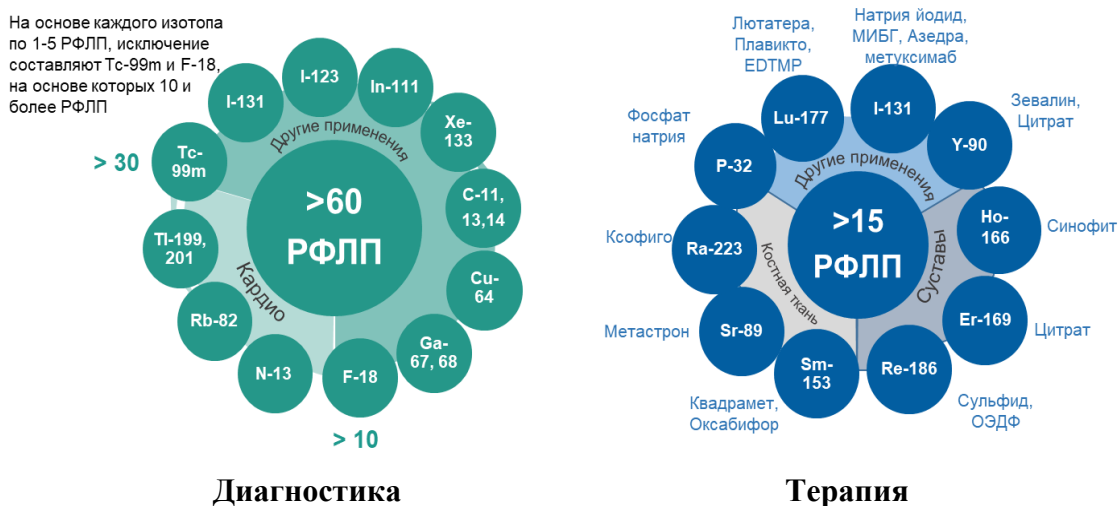


Рис. 1. Изотопы и количество зарегистрированных РФЛП, мир³

В мировой практике основной изотоп, используемый в ОФЭКТ-диагностике (выявление широкого спектра заболеваний внутренних органов, костных тканей, сердечно-сосудистой, лимфатической, нейроэндокринной систем и т.д.) – Tc-99m, на основе которого производится более 30 РФЛП⁴. Tc-99m занимает более 80% в структуре РФЛП для ОФЭКТ - в мире проводится более 30 млн. диагностических процедур в год, более 60% составляют исследования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В ОФЭКТ-диагностике также используются зарегистрированные РФЛП на основе I-131 и I-123 (щитовидная железа, НЭО и др.), Xe-133 (легкие), Tl-201 (сердечно-сосудистая система) и др.

В ПЭТ-диагностике ключевой изотоп – F-18, на основе которого зарегистрировано более 10 РФЛП и проводится около 5 млн процедур в год в области онкологии, кардиологии, неврологии. Менее часто используются зарегистрированные РФЛП на основе других радионуклидов, например, Ga-68 (РПЖ, НЭО); Rb-82 и N-13 (сердечно-сосудистая система), Cu-64 (НЭО), C-11 (РПЖ).

В связи с тем, что диагностические РФЛП основаны на короткоживущих радионуклидах, они изготавливаются либо непосредственно в ЛПУ, либо в производственных Р-аптеках, которые обеспечивают близлежащие медицинские учреждения. Компании-поставщики изотопов поставляют в эти организации активные фармацевтические субстанции (АФС) или генераторы.

По количеству терапевтических процедур лидируют РФЛП на основе I-131, используемые преимущественно для лечения заболеваний

³ Ссылки на источники информации: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> EMEA (Европейское агентство лекарственных средств); <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США); <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html> (Государственный реестр лекарственных средств Китай); https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/en/Approval_new/Approved-New-Drugs/ (Государственный реестр лекарственных средств Индия); https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_19/list.do (Государственный реестр лекарственных средств Южная Корея); <https://medapps.sahpra.org.za:6006/> (Государственный реестр лекарственных средств Южная Африка) - <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Государственный реестр лекарственных средств РФ); <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (Государственный реестр медицинских изделий РФ также учитывается, так как есть холодные наборы к Tc-99m, зарегистрированные как медицинское изделие /с генераторами) и др.

⁴ Указано количество, указанное в реестрах зарегистрированных препаратов ключевых стран-потребителей РФЛП (см. ссылку 7), с исключением аналогов

щитовидной железы, а также ряда нейроэндокринных патологий. В стоимостных показателях доля I-131 составляет чуть более 5% объема рынка терапевтических РФЛП.

В настоящее время более 80%⁵ рынка занимают оригинальные терапевтические РФЛП нового поколения на основе Lu-177 (Lutathera/Novartis для НЭО, Pluvicto/Novartis для крРПЖ) и Ra-223 (Xofigo/Bayer для лечения метастазов в костные ткани у пациентов с РПЖ без висцеральных метастазов). Остальные 20% занимают небольшие по количеству процедур в год и стоимостным оборотам сегменты РФЛП для терапии метастазов в костные ткани на основе Sr-89 (Metastron или его аналоги) или Sm-153 (Quadramet или Оксабифор), а также препараты на основе Y-90 (Zevalin) для лечения неходжкинской лимфомы и РФЛП для лечения заболеваний суставов на основе Y-90, Ho-166, Er-169, Re-186. В отдельных странах также применяется Re-188 для лечения печени, P-32 для лечения миелоидных заболеваний и др. На рис. 2 синим шрифтом отмечены нозологии, для которых в мире имеются зарегистрированные терапевтические РФЛП.

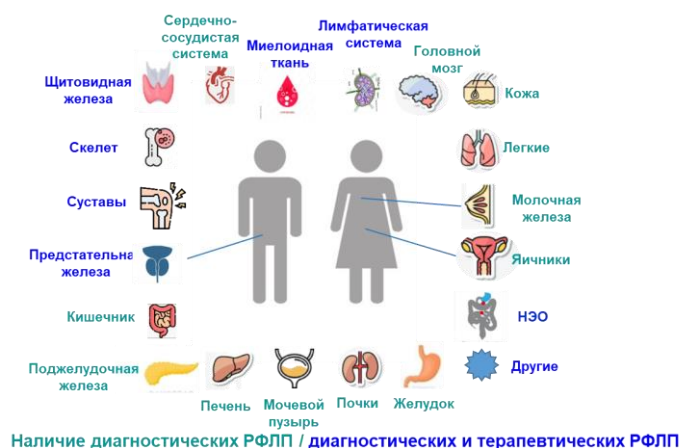


Рис. 2. Направления (нозонологии), для которых есть зарегистрированные РФЛП, мир⁶

Спектр применения РФЛП в диагностике значительно шире, чем в терапии.

Тенденции развития радиофармацевтики в мире

Последние 6-7 лет наблюдается значительный рост клинических исследований новых РФЛП.

– На стадии исследований для диагностики находятся более 400 комбинаций изотоп + молекула. Причем разрабатываются препараты не только для

⁵ См. годовые отчеты Bayer и Novartis

⁶ Ссылки на источники информации: Ссылки на источники информации: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/EMA> (Европейское агентство лекарственных средств); <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США); <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html> (Государственный реестр лекарственных средств Китай); https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/en/Approval_new/Approved-New-Drugs/ (Государственный реестр лекарственных средств Индия); https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_19/list.do (Государственный реестр лекарственных средств Южная Корея); <https://medapps.sahpra.org.za:6006/> (Государственный реестр лекарственных средств Южная Африка) - <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации); <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (Государственный реестр медицинских изделий Российской Федерации также учитывается, так как есть холодные наборы к Tc-99m, зарегистрированные как медицинское изделие /с генераторами) и др.

диагностики онкологических заболеваний, но и для выявления сердечно-сосудистых заболеваний, ВИЧ, болезней Альцгеймера, Паркинсона и т.д.

- Для терапии исследуются более 120 комбинаций изотоп + молекула.
- Результаты проводимых клинических исследований показывают перспективность внедрения в клиническую практику новых РФЛП по разным видам нозологий.

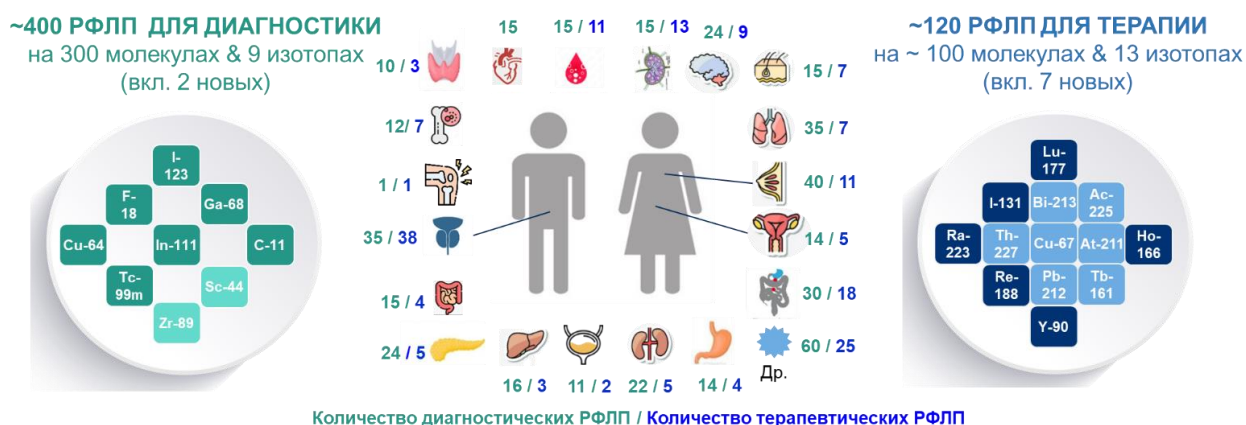


Рис. 3. Проводимые КИ РФЛП для различных нозологий, мир⁷

Для диагностики инновационных РФЛП для ОФЭКТ доминирующим остается Тс-99m. Линейка изотопов в разработках для диагностики на ПЭТ-сканерах включает F-18, Ga-68, Cu-64, Zr-89 и др.

Для терапевтических целей исследуется большое количество РФЛП на основе Lu-177, Ac-225, I-131. Появляются разработки на Th-227, Tb-161, Re-188, Cu-67, Bi-213, Bi-212, At-211 и др.

Первые в мире клинические исследования таргетных терапевтических РФЛП нового поколения на основе Lu-177 были для НЭО (с молекулой Dotatate). Следующий этап исследований был в отношении РПЖ (с молекулой PSMA-617). В этой связи, именно эти комбинации для НЭО и РПЖ на сегодняшний день наиболее известны, исследованы и широко применяются как зарегистрированные РФЛП в Северной Америке и Европе. В некоторых странах Азии и Ближнего Востока эти РФЛП не зарегистрированы, но применяются аналоги или близкие по составу комбинации.

⁷ Источники информации - реестры клинических исследований и статьи об исследованиях – <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx> - РФ; <https://clinicaltrials.gov/> - США, мир; <https://health-products.canada.ca/ctdb-bdec/?lang=eng> - Канада; <https://digipris.cofepris.gob.mx/> - Мексика; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> - Европа; <https://clinicaltrialsdatabase.be/> - Бельгия; <https://ensaioclinicos.gov.br/> - Бразилия; <https://consultas.anvisa.gov.br/#ensaioclinicos/> - ANVISA Ensaio Clínicos (Бразилия); <https://ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/en/> - Перу; <https://sis.msa.gov.ar/sisa/#sisa> - Аргентина; <https://www.sfda.gov.sa/en/eservices/65926> - Саудовская Аравия; <https://www.edaegypt.gov.eg/media/51cyywqr/clinical-trials-registry-at-eda-16-1-2024.pdf> - Египет; <https://sanctr.samrc.ac.za/> - Южная Африка; <https://ctr.dra.gov.pk/ctr/> - Пакистан; <http://kap.titck.gov.tr/> - Турция; <https://irct.behdasht.gov.ir/> - Иран; <https://www.chictr.org.cn/indexEN.html/> - Китай; <https://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pubview.php> - Индия; <https://ina-crr.id/clinical-trials/> - Индонезия; <https://www.thaiclinicaltrials.org/> - Таиланд; <https://jrcr.niph.go.jp/> - Япония;

По РФЛП для РПЖ и НЭО продолжаются исследования на основе других комбинаций (изотоп + молекула), в том числе, есть разработки на 3-й фазе клинических исследований. Кроме того, на указанной фазе клинических исследований есть исследования РФЛП для миелоидных заболеваний и заболеваний лимфатической системы.

Постепенно набирают обороты исследования РФЛП для других нозологий, включая рак молочной железы (РМЖ), рак легких, почек, поджелудочной железы, головного мозга, миелоидных заболеваний, кожи, солидных опухолей и др.

В ряде стран мира клинические исследования РФЛП занимают до 3-4 лет (в США и Европе 8-10 лет и более). Во многих странах Азии, Ближнего Востока и Латинской Америки по РФЛП, исследованным в США и/или Европе, не проводятся многолетние исследования, но они фактически применяются, за счет гибкой системы регулирования, позволяющей использовать успешный мировой опыт. Например:

– В Бразилии практически отсутствует доклиническая инфраструктура, соответственно, не ведутся разработки и не проводятся исследования полного цикла. Все, что внедряется на данный момент в Бразилии – это препараты, которые исследовались и регистрировались за пределами Бразилии. Если в мире зарегистрирован РФЛП, и он отсутствует в реестре зарегистрированных РФЛП Бразилии, то такой препарат можно зарегистрировать и поставлять на рынок Бразилии.

– В Южной Корее производитель может воспроизвести и зарегистрировать РФЛП сразу же после того, как на рынке появился зарегистрированный РФЛП (например, импортный); т.е. не действует эксклюзивное право первого поставщика (в Российской Федерации первый владелец регистрационного удостоверения имеет эксклюзивное право на 6 лет/пример Xofigo Bayer).

Разработки отличаются по технологии доставки изотопа до раковой клетки/принципам взаимодействия с опухолевыми клетками, в связи с чем на мировом рынке отмечается большое разнообразие используемых подходов. Многообразие разработок целесообразно рассматривать, в первую очередь, как взаимодополняющие или комплементарные методы, и только в отдельных случаях это конкурирующие технологии. Например:

– Например, для РПЖ в мире исследуются 38 комбинаций РФЛП. Большинство разработок ориентированы на рецептор на мембране раковой клетки в виде PSMA белка, который обнаруживается у большинства РПЖ пациентов в повышенных концентрациях. У ряда пациентов нет PSMA белка в количествах, достаточных для эффективного лечения, и для них требуются иные решения.

– РФЛП, основанные на одних и тех же молекулах, на разных этапах лечения могут по-разному воздействовать на раковую клетку при замене изотопа. Например, у ряда пациентов на определенном этапе лечения появляется резистентность к РФЛП на основе Lu-177, тогда применяют альфа-эмиттеры на основе Ac-225 и др.

Особенностью применения РФЛП по сравнению с традиционными фармацевтическими препаратами является необходимость создания

специализированной инфраструктуры. Как до начала, так и после проведения терапии, необходима высокоточная диагностика, для терапии требуются специальные условия для стационара (горячие койки и т.д.), включая:

- Для ряда терапевтических РФЛП, с коротким периодом полураспада, например, на основе Sm-153, необходимы условия для пребывания пациента в течение нескольких часов (до 4-6 часов) после инъекции⁸.

- Для проведения терапии с РФЛП, у которых более длительный период полураспада, требуются условия для пребывания пациента в течение нескольких суток (например, при применении РФЛП I-131).

В диагностике большая роль отводится ПЭТ-сканерам, позволяющим с высокой точностью определять метастазы малых размеров, которые не приводят к изменению анатомических структур и как следствие могут быть не распознаны при других лучевых методиках исследования (УЗИ, КТ, МРТ). За прошедшие 40 лет в мире удалось создать инфраструктуру из примерно 5 500 ПЭТ-сканеров⁹. Это дорогостоящее оборудование, которое установлено по миру в ограниченном количестве и загружено пациентами, для большинства из которых лечение не связано с таргетными РФЛП. Для того, чтобы обеспечить пациентопоток под новые РФЛП требуется развитие инфраструктуры, причем эта проблема мирового масштаба. Многократное увеличение инфраструктуры до 2030 г. маловероятно без увеличения государственного финансирования. Важно также учесть, что расширение инфраструктуры невозможно без подготовки профильных специалистов.

Ключевыми производителями таргетных РФЛП на западе являются фармацевтические компании, такие как Bayer, Novartis, в перспективе – Johnson&Johnson, Pfizer, Astellas, AstraZeneca; представители радиофармацевтической отрасли – Curium, Lantheus, GE Healthcare и другие, а также разработчики РФЛП (Actinium Pharmaceuticals, Y-mabs, Telix и др.).

Промышленное производство характерно для терапевтических РФЛП, так как это продукция с относительно длительным периодом полураспада. Диагностические РФЛП могут изготавливаться в производственных аптеках, обеспечивающие близлежащие медицинские организации продукцией на основе Tc-99m, F-18, Ga-68 и др. ввиду того, что это продукция с коротким сроком использования.

Пример производственной аптеки Госкорпорации «Росатом» – площадка АО «Радиевый Институт», которая обеспечивает дозами Tc-99m медицинские

⁸ См. Санитарные правила и нормативы 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009», раздел 5, таблица 5.1., пункт 5.4.6.

⁹ Ссылки на источники информации: [https://data-explorer.oecd.org/vis?tm=computed%20tomography&pg=0&snb=4&vw=tb&df\[ds\]=dsDisseminateFinalDMZ&df\[id\]=DSD_HEALTH_REAC_HOSP%40DF_MED_TECH&df\[ag\]=OECD.ELS.HD&df\[vs\]=1.0&dq=..DEVG.....GAMMA._T&pd=2018%2C2023&to\[TIME_PERIOD\]=false;](https://data-explorer.oecd.org/vis?tm=computed%20tomography&pg=0&snb=4&vw=tb&df[ds]=dsDisseminateFinalDMZ&df[id]=DSD_HEALTH_REAC_HOSP%40DF_MED_TECH&df[ag]=OECD.ELS.HD&df[vs]=1.0&dq=..DEVG.....GAMMA._T&pd=2018%2C2023&to[TIME_PERIOD]=false;)

https://finance.yahoo.com/news/2023-united-states-pet-imaging-081800771.html?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlLmNvbS8&guce_referrer_sig=AQAAAA1v2CBjZ68XsvpJMuRN-t4uc_KLOWkJc1IPSC6R8366z47w9i43NaCuAscVzSRspEA11qjOfIrrO_H2Mo7AZs-u8eMyte62rVOmvHvtW1xOcj-Z3Zpq98LGTuKjOP11DvHyDAVkJZ0v_EzeGWnIRaA16fkjTyxNzc9AJwzP_owM ; https://jnm.snmjournals.org/content/65/Supplement_1/29S

учреждения в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. При разработке и производстве терапевтических РФЛП отмечаются высокие издержки и риски как на этапах НИОКР, так и в процессе коммерциализации. Следует также принимать во внимание высокие издержки, связанные с содержанием инфраструктуры, задействованной в производстве медицинских радионуклидов: ядерные исследовательские установки, горячие камеры, спецканализация, спецвентиляция, обращение с твердыми и жидкими радиоактивными отходами, и особые требования, которые предъявляются к обороту источников ионизирующего излучения.

По таргетным терапевтическим РФЛП нового поколения в период с 2025 по 2030 гг. количество пролеченных в год пациентов будет составлять несколько тысяч человек в год в рамках терапии одним РФЛП. Это связано с тем, что лечение таргетными РФЛП применяется в основном для узкого круга пациентов на терминальных стадиях заболевания, после проведения всех рекомендуемых видов традиционного лечения; также влияют факторы ограничений по инфраструктуре, специалистам и др. По всем таргетным РФЛП для лечения онкологических заболеваний, выведившимся на мировой рынок за последние 20 лет, ежегодный прирост – от нескольких сотен человек в год.

По диагностическим РФЛП численность пациентов может достигать нескольких сотен тысяч человек в год, в долгосрочной перспективе - нескольких миллионов человек в год. Наиболее заметная динамика роста инфраструктуры и потребления РФЛП будет в странах Азии и Ближнего Востока, где планируется существенный рост. Там, где эти процессы уже начались, инфраструктура за десятилетний период способна увеличиться более, чем в 2 раза, например, в Иране.

Минздравом России и Госкорпорацией «Росатом» планируются мероприятия по развитию международного взаимодействия (в рамках BRICS и др.):

- Участие в мультинациональных международных исследованиях;
- Признание национальных/региональных стандартов производства/GMP;
- Проработка возможностей экспорта/импорта продукции и услуг ядерной медицины между странами-участницами;
- Поддержка экспорта АФС/РФЛП Госкорпорации «Росатом».

2. Производство и потребление РФЛП в Российской Федерации

Российская Федерация является одним из крупнейших поставщиков радиоизотопной продукции на мировом рынке. При этом существенную часть товарооборота по используемым РФЛП в Российской Федерации занимает импортная продукция (прежде всего, это РФЛП, которые ранее в Российской Федерации не производились - Ra-223 Xofigo/Bayer; I-131 MIBG/Izotope).

Доступ к инновационной продукции отечественного производства ограничен по следующим причинам:

1. Инновационные РФЛП не зарегистрированы (ряд проектов находится на этапе доклинических исследований или первой фазы клинических исследований при участии Госкорпорации «Росатом» и НМИЦ Минздрава, но они требуют синхронизации, а также решения вопросов по импортозамещению таргетных молекул.

2. Организация оказания медицинской помощи с использованием инновационных РФЛП возможна только в медицинских организациях, обладающих соответствующим материально-техническим оснащением и подготовленным персоналом.

3. Внедрение инновационных РФЛП в медицинскую практику требует создание материально-технической базы в субъектах Российской Федерации и увеличения финансового обеспечения соответствующих видов медицинской помощи.

Базовая зарегистрированная продукция в Российской Федерации и количество процедур в год:

- Генераторы Tc-99m и холодные наборы для производства РФЛП с Tc-99m, до 300 000 – 500 000 ОФЭКТ диагностических процедур в год.
- РФЛП на основе F-18 для ПЭТ-диагностики широкого спектра заболеваний с охватом более 100 000 пациентов в год.
- РФЛП на основе I-131 для терапии щитовидной железы при объеме оказываемой медицинской помощи до 15 000 пациентов в год.
- РФЛП на основе Sm-153, Sr-89, Ra-223 для терапии костных тканей при онкологических заболеваниях при охвате до 2000 - 3000 пациентов в год.

В сравнении с зарубежными рынками, в первую очередь следует отметить отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации РФЛП на основе Lu-177 для РПЖ и НЭО, а также отсутствие диагностических РФЛП для выявления целевых пациентов по РПЖ и НЭО (на основе F-18, Ga-68, Tc-99m).

Таблица 1. Зарегистрированные РФЛП в Российской Федерации (мир в сравнении)

	МИР	РФ	РФЛП	
О Ф Э К Т	Tc-99m	>30	24	Холодные наборы для Tc-99m
	I-131	5	2	Натрия йодид*, йодгиппурат, Бенгальская роза, MIBG, Human Serum Albumin
	I-123	5	4	Натрия йодид, натрия йодид в изотоническом растворе, MIBG, йодофен, Ioflupane
	Ga-67	1	1	Цитрат
	Tl-199	1	1	Хлорид
	Tl-201	1		Хлорид
	In-111	5	1	Пентетреотид, DTPA, Оxyquinoline, Pentetate, Capromab pendetide
	Xe-133	1		Газ
	ИТОГО	47	33	
	П Э Т	F-18	11	1
C-11		2	1	Бутират, холин
N-13		1	1	Аммоний
Ga-68		3		DOTATOC, DOTATATE, PSMA-11
Rb-82		1		Хлорид
Cu-64		1		DOTATATE
ИТОГО		19	3	

	МИР	РФ	РФЛП
I-131	3	1	Натрия йодид, MIBG, Metuximab
Sm-153	1	1	EDTMP
Sr-89	1	1	Хлорид
Ra-223	1	1	Хлорид
Lu-177	3		DOTATATE, PSMA-617, EDTMP
Y-90	2		Ibritumomab tiuxetan, цитрат
Ho-166	1		Synophyt
Er-169	1		Цитрат
Re-186	2		Сульфид, HEDP
P-32	1		Sodium phosphate
ИТОГО	16	4	

*Жирным шрифтом отмечены изотопы, на основе которых в РФ есть зарегистрированные РФЛП или холодные наборы

В 2024 г. появились первые зарегистрированные отечественные РФЛП на основе Ra-223 (компании «Простор Фарма» и ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России). РФЛП на основе Lu-177 для РПЖ и НЭО (Pluvicto и Lutathera, соответственно) зарегистрированы за рубежом, но не регистрировались в Российской Федерации. В этой связи, не представляется возможным в ближайшие годы воспроизвести эти РФЛП в Российской Федерации и зарегистрировать их как дженерики.

В случае принудительной регистрации в Российской Федерации продуктов Novartis в 2025 г., возможность выпускать дженерики открывается только в 2031 г. Альтернативное решение еще более долгосрочное, так как потребуются пройти полный цикл исследований.

Одним из решений может быть внедрение ускоренной процедуры клинических исследований, что сократит сроки проведения клинических исследований продукции, получившей разрешения на клиническое использование в соответствующих странах (FDA, EMA, регулирующие органы стран БРИКС). Многие современные разработки РФЛП, находящиеся за рубежом на стадии доклинических и клинических исследований, являются усовершенствованными или модифицированными версиями уже ранее зарегистрированных РФЛП - например, имеется большое количество «родственных» радиоконьюгатов РФЛП с модифицированными линкерами для лечения рака РПЖ (PSMA-617, PSMA-I&T, скаффолды и т.д.).

✓ Возможности использования в Российской Федерации опыта зарубежных исследований позволят в более короткие сроки сформировать

широкий спектр нозологий, для которых применимы РФЛП разработки. Одна из причин недостаточно высокой распространенности применения (например, терапевтических) РФЛП в Российской Федерации связана с тем, что зарегистрированные РФЛП применялись для узкого спектра нозологий, в недостаточной мере популяризованы в среде онкологов.

В Российской Федерации РФЛП используются в около 220 медицинских учреждениях. Достаточно высокий уровень там, где расположено производство (Москва, Обнинск, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Димитровград, Томск). Ограничено использование РФЛП в СКФО и ЮФО. Санкт-Петербург один из самых обеспеченных по части оборудования для радионуклидной диагностики, но там практически отсутствуют горячие койки.

В Российской Федерации на учете более 220 гамма-камер с функцией ОФЭКТ, но на регулярной основе эксплуатируется не более 178. Существенная часть установлена более 10 лет назад. Потребление генераторов Тс-99m в Российской Федерации составляет до 130 шт. в неделю.

По потреблению Тс-99m Россия отстает от западных стран в 100 раз; от Беларуси и Бразилии – в 4-5 раз. Это связано не только с особенностями инфраструктуры, но и с тем, что не все направления применения РФЛП Тс-99m в равной степени развиты во всех медицинских учреждениях.

- Важно развивать направления применения РФЛП Тс-99m (не только в области онкологии, но также в кардиологии, неврологии).
 - ✓ Например, для применения на ОФЭКТ РФ есть зарегистрированные холодные наборы на основе Тс-99m, есть опыт применения РФЛП на основе I-123 для диагностики сердечно-сосудистой системы, однако такие технологии применяются только в ведущих кардиоцентрах или крупнейших многопрофильных клиниках.
 - ✓ Есть примеры, когда сравнимые по численности населения города/регионы имеют сравнимое количество единиц оборудования, но значительно отличаются по пациентопотоку и потреблению РФЛП. Здесь может оказывать влияние ассортимент РФЛП, который применяется в данных медицинских учреждениях; вовлеченность близлежащих клиник в направление на диагностику; модели и сроки эксплуатации оборудования; наличие специалистов, условия для работы и т.д.
 - ✓ Целесообразно изучать и внедрять опыт развития применения РФЛП у медицинских учреждений, которые достигли самых высоких показателей по пациентопотоку (например, АО «Медицина», Тюмень, работает в 3 смены).

Одним из ключевых направлений является обновление имеющегося парка и наращивание до 250-300 ОФЭКТ. Это одно из важных условий для увеличения применения РФЛП в 2 раза и более.

Применительно к субъектам Российской Федерации, где отсутствует практика использования методов ядерной медицины, целесообразно развивать взаимодействие, в том числе:

- 1) На базе имеющейся в регионе медицинской инфраструктуры;

- Совмещение функций онкодиспансера с собственной лабораторией для синтеза РФЛП и оборудованием для ОФЭКТ-диагностики по диагностике онкологических заболеваний .
- Важный инструмент для формирования пациентопотока, в том числе, с использованием цифровых технологий, электронный учет процедур с применением РФЛП, который позволит более качественно отслеживать применяемые технологии, вовлекать новых пользователей.

2) С Госкорпорацией «Росатом» в части создания производственных аптек.

В Российской Федерации функционирует более 100 ПЭТ-сканеров, используемых в диагностических целях. В основном действующий пациентопоток связан с применением FDG, не имеющего прямого отношения к пациентам, которым может быть показано лечение таргетными РФЛП. Для того чтобы лечить таргетными РФЛП примерно 5-7 тысяч человек в год, что соответствует проведению более 25 тысяч терапевтических процедур, пациенты отбираются из значительно более широкой группы. Диагностика по ряду нозологий проводится до и после введения терапевтической дозы. Необходимо увеличение инфраструктуры в 1,5-2 раза.

В профильных медицинских учреждениях имеется более 220 горячих коек, и в основном они создавались для йодотерапии. Для лечения пациентов таргетными РФЛП нового поколения необходимо ~120 горячих коек, а также важно развитие инфраструктуру для йодотерапии в регионах, в которых инфраструктура отсутствует. Учитывая оба направления, требуется примерно двойное наращивание действующей инфраструктуры, которое позволит ее использовать как для традиционных РФЛП (на основе I-131, Sm-153 и т.д.), так и для инновационных, на основе Lu-177, Ac-225, Ra-223, Th-227, Tb-161. Необходима подготовка специалистов, усовершенствование системы лицензирования и т.д.

Таким образом, для обеспечения текущей и перспективной потребности в оказании медицинской помощи по ключевым направлениям необходимо принять меры как на уровне инфраструктуры производства, так и на уровне инфраструктуры потребления, сформировать условия доступности технологий ядерной медицины равноценные для всех субъектов Российской Федерации.

Высокотехнологическая медицинская помощь (ВМП)

Цены на новые терапевтические радиофармпрепараты формируются с учетом существенных затрат, понесенных на разработку РФЛП, проведение доклинических и клинических исследований, в ходе государственной регистрации. Субсидирование разработок и клинического трансфера позволит сформировать в Российской Федерации более прозрачную и предсказуемую систему ценообразования.

В Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов утверждены следующие тарифы ВМП для лечения радиационными технологиями:

- протонная лучевая терапия – 2 233 314 руб.;

- лучевая дистанционная терапия – 89 311 – 268 821 руб. (в зависимости от диагноза, стадии заболевания);
- внутритканевая аппликационная лучевая терапия (брахитерапия) – 283 154 руб.;
- внутритканевая лучевая терапия с использованием постоянных источников ионизирующего излучения – 538 807 руб. - злокачественные новообразования предстательной железы (T1-2N0M0), локализованные формы;
- радионуклидная лучевая терапия – 283 154 руб. – терапия костных метастазов (при злокачественных новообразованиях молочной железы, предстательной железы, легкого, почки, щитовидной железы и других опухолей) и первичные и метастатические злокачественные новообразования печени, внутрипеченочных желчных протоков, общего желчного протока;
- системная радионуклидная ПСМА-терапия – 506 120 руб. - рак предстательной железы при подтвержденном накоплении диагностических ПСМА лигандов в опухолевых очагах, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, прогрессирующий на фоне ранее проводимой терапии или при невозможности проведения иных рекомендованных методов терапии, при наличии подтвержденного накопления диагностических ПСМА лигандов в опухолевых очагах.

В отношении экспорта РФЛП необходимо решить ряд важных задач, включая взаимное признание GMP сертификатов и регистрационных удостоверений за рубежом (например, в рамках BRICS), проработка вопросов готовности медицинской инфраструктуры, взаимодействие с врачебным сообществом.

Разработка РФЛП для терапии является длительным процессом, требующим многолетних клинических исследований. В настоящее время клинические исследования инициированы и проводятся как коммерческими организациями, так и в профильными медицинскими учреждениями (например, для НЭО, РПЖ и др.). В этой связи необходима синхронизация по планам проведения клинических исследований между Минздравом России, Госкорпорацией «Росатом», ФМБА, Минобрнауки России и другими участниками рынка.

Отечественные предприятия занимают 80-90% на локальном рынке по следующей изотопной продукции:

- есть технологическое преимущество (например, Ac-225);
- по продукции, которая требует сложных логистических решений (например, Tc-99m потребляется практически всеми профильными медицинскими учреждениями, генераторы поставляются в том числе, в удаленные регионы Российской Федерации, являются одними из самых сложных с точки зрения логистики).

Доля российских производителей радиоизотопной продукции медицинского назначения (на уровне обеспечения стартовыми материалами и радиохимическими препаратами) на мировом рынке высокая и может достигать 30% и более. В то же время, в стоимостном выражении доля незначительна (до 3%) ввиду отсутствия в России производства по международным стандартам GMP.

В планах до 2030 г. – создание отечественного GMP завода, регистрация за рубежом и поставки АФС, генераторов, дженериков РФЛП за рубеж, а также оригинальных РФЛП на территорию страны (в рамках стратегической программы Госкорпорации «Росатом» по ядерной медицине).

Потребность Минздрава России

✓ Минздравом России и Госкорпорацией «Росатом» организована работа по подготовке и постоянной актуализации плана-поставок изотопной продукции в медицинские организации. При очередной актуализации указанного плана-поставок целесообразно дополнительно проработать следующие вопросы с учетом результатов взаимодействия в 2023-2024 гг. (включение в план-поставок МИБГ I-131, увеличение объема поставок генераторов Tc-99m. Такая продукция, как РФП Sr-89 может быть замещена РФП Sm-153, Re-188 (в условиях ограниченных производственных возможностей ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России).

Таблица 2. Потребность Минздрава России 2023 – 2024 гг. и 2030 – 2031 гг.

Радиофармацевтические диагностические средства								
№	Наименование лекарственного препарата	Лекарственная форма	Формы выпуска лекарственного препарата	Упаковка/ фасовка лекарственного препарата	Заявка на 2023 г., шт.	Заявка на 2024 г., шт.	Заявка на 2030 г., шт.	Заявка на 2031 г., шт.
1	Натрия пертехнетат, Tc-99m	раствор	генераторы	4-19 ГБк	5600	5693	6250	6343
2	Холодные наборы Tc-99m	Лиофилизат к Tc-99m	наборы	2,5 флаконов в наборе	23 033	23 433	25 850	26 286
3	Натрия йодидпурат, I-131	раствор	флаконы	80 МБк	0	0	0	0
4	МИБГ I-123	раствор	флаконы	150 МБк	0	500	0	500
5	Уреакапс С-14	капсулы	флаконы	по 25 капсул во флаконе	1000	1000	1000	1000
6	Флудезоксиглюкоза (F-18)	раствор	флаконы	14 ГБк	3000	3429	6000	6429

Радиофармацевтические терапевтические препараты								
№	Наименование лекарственного препарата	Лекарственная форма	Формы выпуска лекарственного препарата	Упаковка/ фасовка лекарственного препарата	Заявка на 2023 г., шт.	Заявка на 2024 г., шт.	Заявка на 2030 г., шт.	Заявка на 2031 г., шт.
1	Натрия йодид I-131	Капсулы/раствор/сырье	Капсулы и флаконы	2 ГБк или bulk	14 000	14 571	18 000	18 571
2	Sm-153 (Оксабифор)	раствор	флаконы	2 ГБк	1000	1071	1500	1571
3	Ac-225	раствор	флаконы	200 мкКи	100	229	1000	1129
4	Ra-223 (дихлорид (Ксофиго))	раствор	флаконы	162 мкКи	3000	3143	4000	4 143
5	Лютеций Lu-177	раствор	флаконы	200 мКи	1000	2286	10 000	11 286
6	Стронция Sr-89 хлорид	раствор	флаконы	150 МБк	600	614	700	714

*По таким позициям, как холодные наборы к Tc-99m, МИБГ I-123, Натрия йодид I-131, Ac-225, Ra-223, Lu-177 несколько поставщиков.

3. Возможности по разработке, клиническим исследованиям и государственной регистрации РФЛП в Российской Федерации, строительство GMP завода

В Российской Федерации в первую очередь необходимо подготовить научно-исследовательскую и лабораторную базу, а также организовать государственную регистрацию и производство следующих базовых РФЛП, широко применяемых в мире:

- РФЛП на основе I-131 (MIBG) – для лечения нейробластомы (имеется опыт применения в России, но не зарегистрирован в РФ).
- РФЛП на основе I-123 для радионуклидной терапии РЦЖ, нейробластом, злокачественных феохромоцитом.
- РФЛП на основе Lu-177, Ac-225 для РПЖ и НЭО.
- РФЛП на основе Th-277 для РПЖ (как комплементарный к другим РФЛП).
- РФЛП на основе Tc-99m, F-18 и Ga-68 для определения целевых пациентов для таргетной терапии и наблюдения во время лечения (РПЖ и НЭО).

Следует рассмотреть и организовать клинические исследования/регистрацию РФЛП и их химических предшественников для диагностики и терапии солидных опухолей и злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей. Также важно предусмотреть РФЛП и их химические предшественники для диагностики кардиологических, неврологических, эндокринологических заболеваний.

✓ из перечисленного списка на завершающей фазе клинических исследований для терапии в мире есть разработки для миелоидных заболеваний и заболеваний лимфатической системы, но только на бета-эмиттерах; на альфа-эмиттерах отставание по исследованиям; предлагается эти технологии рассмотреть после организации работ по базовым РФЛП.

✓ Разработки для остальных нозологий в мире сейчас на начальных фазах клинических исследований; предлагается внедрение данных технологий рассмотреть после организации медицинской помощи с РФЛП с доказанной эффективностью в развитых странах.



Рис. 4. Предложения по этапам развития радионуклидной продукции и РФЛП в Российской Федерации

Предлагаемые меры поддержки:

- проведение клинических исследований по проверенным в мире технологиям (зарегистрированные, на фазе 3 клинических исследований или в статусе перехода на фазу 3 клинических исследований) по упрощенной схеме регистрации;
- трансфер технологий в кооперации со странами-участниками объединения BRICS и другими заинтересованными странами (взаимозачет результатов исследований, проведенных в странах-участницах);
- устранение условий многолетнего эксклюзива/права первого поставщика для иностранных компаний.

Важно поддержать отечественные оригинальные разработки, в том числе:

- РФЛП на основе Th-227 (РПЖ, НЭО, миелоидные заболевания, рак почек, головной мозг, солидные опухоли, рак легких, рак молочной железы и др.).
- РФЛП на основе Lu-177 для терапии при раке кожи (стартовали клинические исследования).
- Диагностические РФЛП на базе Tc-99m широкого спектра нозологий, Тераностические пары РФЛП на основе Tc-99m и Ra-223 Tc-99m и Lu-177 со скаффолдами в комбинации с альбуминсвязывающим доменом.
- РФЛП на основе Re-188 (для терапии метастазов в костные ткани) - проведены доклинические и клинические исследования, но РФЛП не зарегистрированы. Для лечения рака мочевого пузыря идут исследования РФЛП с эмиттерами оже-электронов для лечения рака мочевого пузыря.

Необходимо усилить координацию использования имеющихся у Госкорпорации «Росатом», Минздрава России, Федерального медико-биологического агентства, Российской академии наук ресурсов по разработке РФЛП. Крайне важен глубокий анализ конкурентных разработок, развитие собственных ресурсов, финансирование НИОКР, проведение клинических исследований в Российской Федерации с внедрением в практику, а затем продвижение в иностранные страны.

GMP завод в Российской Федерации

Реализация вышеперечисленных мер и строительство отечественного радиофармацевтического завода на территории АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» (г. Обнинск) позволит существенно расширить продуктовую линейку по сравнению с существующей в России номенклатурой РФЛП, добавить наиболее востребованные инновационные РФЛП, прежде всего, на основе Lu-177, Ac-225, Ra-223, Th-227 для РПЖ и НЭО, с перспективой расширения линейки по ряду изотопов/молекул и нозологий.

Создание производства по международным стандартам качества (GMP) позволит в перспективе осуществлять поставки не только на территорию Российской Федерации, но и в другие иностранные государства.

4. Возможные меры государственной поддержки

В целях развития рынка РФЛП в России и реализации экспортного потенциала предусматривается:

- Организация оснащения (переоснащение) клинической базы для отработки новых медицинских технологий, клинических исследований РФЛП.
- Организационно-методическая поддержка реализации проектов силами национальных медицинских исследовательских центров .
- Организация информационной кампании, направленной на продвижение новых РФЛП.
- Внедрение системы отбора и поддержки прикладных медицинских исследований, в том числе с использованием подсистемы Единой государственной информационной системы.
- Определения перечня направлений развития медицинских исследований, а также перечня приоритетных заболеваний и состояний, в отношении которых в рамках национального проекта будут отобраны перспективные РФЛП.
- Возможность применения ускоренной процедуры регистрации РФЛП в Российской Федерации по аналогии с процедурой регистрации орфанных лекарственных препаратов.
- Предоставление субсидий и грантов из федерального бюджета организациям на регистрацию РФЛП и АФС (включая проведение необходимых исследований).
- Предоставление субсидий и грантов из федерального бюджета с целью организации GMP производства РФЛП на территории Российской Федерации.
- Предоставление субсидий из федерального бюджета организациям на компенсацию части затрат, связанных с сертификацией РФЛП на внешних рынках.
- Привлечение торговых представительств Российской Федерации в иностранных государствах для содействия расширению и диверсификации российского экспорта РФЛП, создание в государстве (государствах) пребывания условий для реализации конкурентных преимуществ.
- Предоставление субсидий и грантов из федерального бюджета с целью организации GMP производства РФЛП на территории Российской Федерации. Предоставление субсидий из федерального бюджета организациям на компенсацию части затрат, связанных с сертификацией РФЛП на внешних рынках. Привлечение торговых представительств Российской Федерации в иностранных государствах для содействия расширению и диверсификации российского экспорта РФЛП, создание в государстве (государствах) пребывания условий для реализации конкурентных преимуществ.

Первоочередные мероприятия

Горизонт 1 (2025-2028 гг.)

- Развитие сырьевых технологий
 - Ас-225 (ускоритель), Lu-177 (реактор), Tb-161 (реактор), Ge-68/Ga-68 (генератор) и др.
 - Первый непрерывно работающий циклотрон в контуре Госкорпорации «Росатом».
- Создание R&D центра, программы НИОКР, включая клинические исследования фазы 3 по РФЛП (мировым аналогам)
 - Lu-177 PSMA, DOTATATE; Ас-225 PSMA, DOTATATE; Th-227 PSMA Изотоп; I-131 MIBG
- Перерегистрация выпускаемых радиофармацевтических препаратов (по новым требованиям ЕАЭС)
- Совершенствование нормативно-методических документов, регламентирующих обеспечение радиационной безопасности при производстве РФЛП; включение изменений в том числе, в НРБ
- Совершенствование оказания медицинской помощи
 - ✓ Создание сети диагностических центров
 - ✓ Популяризация продвижения технологий
- Развитие оказания медицинской помощи с использованием РФЛП.
- Создание и внедрение образовательных программ подготовки профильных специалистов

Горизонт 2 (2029-2037 гг.)

- Разработка и внедрение РФЛП
 - Предоставление субсидий и грантов из федерального бюджета организациям на регистрацию РФЛП и АФС (включая проведение необходимых исследований)
 - Регистрация новых РФЛП
 - Увеличение финансового обеспечения новых видов медицинской помощи с использованием инновационных РФЛП
- Развитие инфраструктуры применения радиофармацевтической продукции
 - Импорт, производство и внедрение ОФЭКТ, ПЭТ, систем, совмещенных с рентгеновской КТ, горячих коек, модулей синтеза РФЛП, защитного и дозиметрического оборудования

- Обучение специалистов
- Внедрение технологий

Горизонт 3 (2038-2045 гг.)

- Масштабирование производства изотопов и РФЛП
- Собственная база биотехнологий и синтеза
 - Разработка передовых молекул
- Разработка препаратов нового поколения
 - Применение передовых типов молекул
- Организация доклинических и клинических исследований, регистрация, продвижение

В Приложении 1. Перспективные исследования радиоизотопной продукции 2025-2030 гг.

Расшифровка сокращений

АФС - активные фармацевтические субстанции
ВМП - высокотехнологическая медицинская помощь
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат
НИОКР – научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы
СПИК – специальный инвестиционный контракт
НЭО – нейроэндокринные опухоли
крРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы
Tc – технеций
F – фтор
Ga – галлий
Zr – цирконий
Cu – медь
Tl – таллий
In – индий
Xe – ксенон
Rb – рубидий
Sc – скандий
N – азот
C – углерод
I – йод
Lu – лютеций
Ac – актиний
Bi – висмут
Ra – радий
Th – торий
Y – иттрий
Er – эрбий
Sm – самарий
Sr – стронций
Pb – свинец
Ho – гольмий
Re – рений
Cu – медь
At – аstat