Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет
- Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов

№3

Том 10

2017

Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов

Мусина Н. З.^{1,2,4}, Федяева В. К.^{3,4}, Омеляновский В. В.^{3,4},
Хачатрян Г. Р.^{3,4}, Герасимова К. В.^{1,2}, Лемешко В. А.^{1,2},
Кончиц К. П.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

Резюме

В зарубежных странах разработаны и широко используются критерии оценки степени инновационности лекарственных препаратов (ЛП) (терапевтической ценности), которые позволяют государству, как плательщику, оценить клиническую значимость нового ЛП и принять обоснованное решение о его возмещении, определении его стоимости и приоритетности на стадии регистрации. В настоящее время в РФ не разработаны в достаточной степени критерии и методология проведения данной оценки. В статье описаны основные методологические подходы к оценке инновационности ЛП в зарубежных странах.

Ключевые слова

Инновационность, терапевтическая ценность, комплексная оценка, оценка технологий здравоохранения.

Статья поступила: 03.08.2017 г.; в доработанном виде: 07.09.2017 г.; принята к печати: 20.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Мусина Н. З., Федяева В. К., Омеляновский В. В., Хачатрян Г. Р., Герасимова К. В., Лемешко В. А., Кончиц К. П. Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (3): 66-74. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.066-074.

REVIEW OF THE CURRENT APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF THE DRUG INNOVATIVE POTENTIAL WORLDWIDE

Musina N. Z.^{1,2}, Fedyayeva V. K.^{3,4}, Omel'yanovskii V. V.^{3,4}, Khachatryan G. R.^{3,4}, Gerasimova K. V.^{1,2}, Lemeshko V. A.^{1,2}, Konchits K. P.¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

² Centre of Expertise and quality control of Russian Ministry of Health care, Moscow

³ The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

⁴ Research Institute of Finance, Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow

Summary

A set of criteria for assessing the innovative potential of drugs (therapeutic value) have been developed and are widely used elsewhere. These approaches allow the state (the payer) to assess the clinical significance of a new medical product and make an educated decision on the

reimbursement, cost and priority at the stage of registration. In the Russian Federation though, such criteria and methods are not sufficiently developed. This review describes the principle approaches to assessing the drug innovative potential in countries outside Russia.

Key words

Innovative potential, therapeutic value, integrated assessment, health technology assessment.

Received: 03.08.2017; **in the revised form:** 07.09.2017; **accepted:** 20.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

For citation

Musina N.Z., Fedyaeva V.K., Omel'yanovskii V.V., Khachatryan G.R., Gerasimova K.V., Lemeshko V.A., Konchits K.P. Review of the current approaches to the assessment of the drug innovative potential worldwide. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 66-74 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.066-074.

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991.
E-mail address: musina@rosmedex.ru (Musina N.Z.).

Введение

В настоящее время наблюдается стремительное развитие медицины и фармации. Инновации в фармацевтической отрасли являются чрезвычайно важными как для врачей и пациентов, так и для государства, так как влияют на общее здоровье и благополучие граждан. Ежемесячно публикуются отчеты о высокоэффективных инновационных лекарственных препаратах, но далеко не все из них действительно являются таковыми для пациентов и врачей. Интересы потребителей к инновационности препарата определяются его терапевтической ценностью, которая может быть связана с появлением нового метода лечения, изменением тактики лечения заболевания, что обеспечивает добавленный терапевтический эффект. То есть инновационный препарат должен обеспечивать реальные преимущества для пациента за счет большей эффективности, безопасности и удобства применения.

Оценка терапевтической ценности инновационного лекарственного препарата крайне важна для государства, как плательщика, так как перед ним стоит сложная задача – с одной стороны, соблюсти баланс между интересами фармацевтических компаний, которые несут затраты по исследованию и разработке действительно инновационных лекарственных препаратов, а с другой – обеспечить доступность лекарственных препаратов для населения. Применение такого критерия, как степень инновационности (терапевтической ценности) лекарственного препарата, позволяет реализовывать дифференцированные подходы к регистрации, ценообразованию и возмещению, тем самым стимулируя фармацевтические компании к разработке прорывных лекарственных препаратов и способствуя переходу на инновационную модель развития фармацевтической промышленности.

В зарубежных странах разработаны и используются критерии оценки инновационности, которые позволяют учесть данный параметр нового лекарственного препарата в процессе оценки технологий здравоохранения с последующим принятием решения о необходимости его финансирования.

В этой связи государству, как плательщику, необходимо проводить оценку инновационности новых медицинских технологий и лекарственных препаратов, в частности, для определения значимости заявленных инновационных свойств для пациентов и системы здравоохранения в целом, для последующего определения готовности платить за данный лекарственный препарат.

Инновации могут касаться различных характеристик ЛП, а значит, не может быть выбран единственный критерий оценки инновационности, что диктует необходимость разработки специальных методик и инструментов. На данный момент в России не существует единой методики оценки инновационности ЛП и данный критерий не используется в процессе принятия решений о возмещении или в процессе ценообразования. Разработка и внедрение данной методики позволит создать дополнительный стимул для фармацевтических компаний к разработке прорывных инновационных ЛП. В связи с этим в данной статье проведен обзор литературы и обобщен опыт зарубежных стран по оценке инновационности лекарственных препаратов.

Применяемые в мировой практике подходы к оценке инновационности медицинских технологий отличаются значительной разнородностью. Кроме того, также различаются и цели, с которыми она проводится. Некоторые страны проводят оценку инновационности для принятия решений по возмещению цены и включения препаратов в ограничительные перечни (Франция, Германия, Италия, Швеция, Австралия), другие – для оценки приоритетности регистрации, например, в США такая оценка проводится на этапе маркетинговой авторизации службой Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) [5]. Также инновационность может быть оценена для выбора подходов к ценообразованию (Италия, Франция, Германия).

Анализ литературных данных показал, что при всем многообразии используемых в зарубежных странах критериев для оценки инновационности их можно объединить в три группы [1,2]:

- польза для здоровья (улучшение в любой области воздействия, являющееся результатом применения нового, предположительно инновационного ЛП);
- удобство для пациента (зачастую связано с лучшими результатами лечения, повышение удовлетворенности пациента);
- другие социальные выгоды (например, показатели распространенности, влияние на бюджет, изменение качества жизни пациентов).

По результатам оценки инновационности, ЛП классифицируются на различные классы (табл. 1). Наиболее часто новые ЛП делят на прорывные (англ. – “breakthrough”) и препараты-аналоги (англ. – “me-too”). Согласно данной классификации, к термину «прорывной препарат», то есть значительная инновация, можно

Страна	Агентство, проводящее оценку	Оценка/классификация	Интерпретация
Канада	PMPRB	Три класса: препарат-прорыв, улучшенный состав препарата, небольшое улучшение препарата, минимальное улучшение	Чем больше определена новизна препарата, тем выше устанавливается на него цена
Франция	HAS	I. Наибольшая степень: «наибольший терапевтический прогресс» II. Значительная степень: «существенные улучшения» III. Умеренная степень: «умеренные улучшения» IV. Незначительная степень: «незначительные улучшения» V. «Нет улучшений»	Классам I-III определяют максимальные цены, сопоставительно с производством и анализом другим стран
Германия	G-BA	Определенный эффект, значительный добавленный эффект Небольшой добавленный эффект Неизмеримый добавленный эффект Неочевидный добавленный эффект Эффект меньше, чем у препарата-сравнения	В зависимости от степени инновационности, и определяется стоимость препарата в ходе переговоров
Италия	AIFA	Важная инновация, умеренная, малая	Ценовое преимущество предоставляется для заявленных инновационных препаратов

Таблица 1. Оценка добавленной терапевтической ценности на примере различных стран [4,7,11].

Примечание. PMPRB – The federal Patented Medicine Prices Review Board (англ.) – Федеральная комиссия по регистрации цен на лекарственные препараты; HAS – Haute autorite de sante (франц.) – Верховная комиссия по делам здравоохранения; G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss (нем.) – центральная ревизионная комиссия; AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco (итал.) – Агентство по контролю лекарственных средств.

Table 1. Assessment of the added therapeutic value according to international reports [4,7,11].

Note. PMPRB – The Federal Patented Medicine Prices Review Board; HAS – The Supreme Healthcare Commission; G-BA – The Central Auditing Committee; AIFA – The Drug Control Agency.

отнести новый агент со специфическим клиническим или фармакологическим действием либо новый препарат с таким же клиническим эффектом, как у существующих агентов, но с другим механизмом фармакологического действия [1].

Препарат-аналог, или инкрементная (дающая приращение эффективности) инновация – это продукт модификации молекулярной структуры существующего препарата, имеющий похожее, но неидентичное фармакологическое действие, либо отличающийся по уровню абсорбции, скорости метаболизма или по профилю выведения и, соответственно, по дозировке [1].

Далее рассмотрен опыт стран с наиболее разработанными и широко применяемыми методами оценки инновационности.

США

В США степень инновационности ЛП определяется при рассмотрении заявления на регистрацию – на этапе маркетинговой авторизации. Служба Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. – Food and Drug Administration, FDA) оценивает не только новизну ЛП как химического вещества, но и терапевтические преимущества, которыми обладает препарат. В зависимости от особенностей применения и терапевтических преимуществ, которыми обладает или не обладает (по данным исследований) препарат, FDA выделяет три группы ЛП: «Р»-приоритетные, «S»-стандартные и «О»-орфанные. Принятие решений основано на трех принципах: ценности для пациента; необходимости и социальной справедливости; затратной (экономической) эффективности [6]. FDA использует следующие критерии оценки терапевтических преимуществ препаратов:

- новая молекулярная структура (или новое химическое соединение, ранее не присутствовавшие на рынке США в какой-либо форме);
- химическое производное одобренного ранее лекарственного вещества (но не являющееся новой молекулярной структурой);

- новая форма выпуска одобренного ранее ЛП (но не новое химическое соединение и не новая соль известного вещества);
- новая комбинация двух и более лекарственных веществ;
- воспроизведенные ЛП (то есть от нового производителя);
- известные препараты, применяемые по новым показаниям (включая переход препарата из группы рецептурных в группу безрецептурных);
- находящиеся в обращении ЛП, которые ранее не были одобрены FDA.

Италия

В Италии уровень инновационности определяется как добавленная терапевтическая ценность ЛП (то есть клиническая польза по сравнению с доступными опциями лечения или стандартной терапией), предназначенного для лечения серьезного заболевания, которое является жизнеугрожающим, требует госпитализации или продления госпитализации, приводит к инвалидности и значительно ухудшает качество жизни. ЛП, определенные как инновационные, могут относиться к двум категориям [7]:

- ЛП, включение которых в перечни инновационных ЛП предполагает экономические выгоды. Такие ЛП включаются в соответствующие перечни на 36 месяцев, затем происходит пересмотр данных ЛП.
- ЛП, включаемые в соответственные перечни на 18 месяцев с последующим пересмотром их эффективности.

При оценке уровня инновационности ЛП учитываются следующие критерии:

1. Терапевтическая потребность – наличие уже используемых в лечении пациентов с данной нозологией эффективных медицинских технологий (как правило, рассматриваемых в качестве компаратора);
2. Дополнительная терапевтическая ценность – дополнительный клинический эффект по сравнению с компаратором;

3. Качество доказательств – надежность клинических исследований, в которых оценивался эффект вмешательства.

Терапевтическая потребность может относиться к одному из пяти уровней:

- Максимальная – терапевтические альтернативы для рассматриваемого показания отсутствуют;
- Значительная – существуют терапевтические альтернативы для конкретного показания, не оказывающие влияния на клинически значимые исходы;
- Умеренная – существуют терапевтические альтернативы с ограниченным влиянием на клинически значимые исходы;
- Низкая – существует один или более ЛП с высокой клинической эффективностью и хорошим профилем безопасности;
- Отсутствует – существуют ЛП, изменяющие течение заболевания, имеющий хороший профиль безопасности.

Добавленная терапевтическая ценность также может относиться к одному из пяти уровней:

- Максимальная – большая клиническая эффективность по сравнению с существующими альтернативами (при наличии). ЛП может привести к выздоровлению пациента или существенно изменить течение заболевания;
- Значительная – ЛП изменяет течение заболевания или имеет значимое клиническое преимущество для пациентов по сравнению с имеющимися альтернативами, при этом выполняются одно из четырех условий:
 - ЛП имеет большую клиническую эффективность при оценке клинически значимых исходов;
 - применение ЛП приводит к снижению уровня инвалидности или риска жизнеугрожающих осложнений;
 - ЛП имеет лучшее соотношение риска и пользы по сравнению с альтернативными ЛП;
 - применение ЛП позволяет избегать медицинских манипуляций, связанных с высоким риском.
- Умеренный – более высокая клиническая эффективность вмешательства, выявленная в некоторых субпопуляциях пациентов или основанная только на суррогатных исходах, при этом влияние на качество жизни пациентов является ограниченным;

- Плохое – более высокая клиническая эффективность по исходам, имеющим небольшую клиническую ценность. ЛП предоставляет меньшие выгоды (например, более благоприятный путь введения), чем доступные альтернативы;

- Отсутствие – никакой дополнительной клинической пользы в отношении доступной альтернативы.

Качество доказательств оценивается согласно системе GRADE как высокое, умеренное, низкое или очень низкое.

Итоговая оценка уровня инновационности осуществляется на основании трех указанных критериев:

- Инновационные ЛП – терапевтическая потребность и добавленная терапевтическая ценность должны быть оценены как максимальная или важная, при этом качество доказательств должно быть высоким;
- Не инновационные ЛП – терапевтическая потребность и/или добавленная терапевтическая ценность оценены как плохие или отсутствующая, при этом качество доказательств является низким или очень низким;
- Потенциально инновационные ЛП – все остальные ЛП.

Следует отметить, что в некоторых случаях (например, при оценке ЛП, предназначенных для лечения редких заболеваний – то есть в случаях, когда терапевтическая необходимость является априори максимальной и при показаниях, для которых минимальный эффект окажется терапевтически ценным) ЛП может быть признан инновационным даже при отсутствии доказательств клинической эффективности надлежащего качества [7].

Германия

В Германии закон о реформе рынка лекарственных средств [8] гласит, что компании-производители ЛП должны продемонстрировать дополнительную терапевтическую ценность ЛП в структурированном досье, которое будет оцениваться Институтом качества и эффективности в области здравоохранения (нем. – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG). Следует отметить, что для всех ЛП, проходящих экспертизу, необходимо наличие компаратора (то есть медицинской технологии, по которой сравнивается рассматриваемый ЛП – как правило, стандартная терапия), а эффект рассматриваемого ЛП должен быть доказан в прямых сравнительных исследованиях.

Существуют шесть категорий, на основании которых классифицируются ЛП по выраженности наличия дополнительной терапевтической ценности (по сравнению с компаратором):

- Сильная дополнительная терапевтическая ценность – устойчивое и значительное улучшение состояния здоровья пациентов в плане частоты выздоровления, существенного увеличения продолжительности жизни, снижения тяжести симптомов заболевания, предотвращения серьезных нежелательных явлений;
- Значительная дополнительная терапевтическая ценность – значительное улучшение состояния здоровья пациентов в плане уменьшения серьезных симптомов, увеличения продолжительности жизни, снижения тяжести заболевания, предотвращения серьезных нежелательных явлений и существенного снижения частоты нежелательных явлений;
- Незначительная дополнительная терапевтическая ценность – небольшое улучшение состояния здоровья пациента в плане снижения симптомов нетяжелых форм заболевания, предотвращения нежелательных явлений;
- Не поддающаяся количественной оценке дополнительная терапевтическая ценность – отсутствие научных данных, на основании которых возможно сделать заключение;
- Отсутствие дополнительной терапевтической ценности;
- Меньшая терапевтическая ценность;

При оценке вероятности наличия дополнительной терапевтической ценности в оценке IQWiG анализируется также качество доказательств, полученных в прямых сравнительных клинических исследованиях [8]:

- Доказанная вероятность выявления дополнительной терапевтической ценности – два или более рандомизированных контролируемых испытания (РКИ) с низким риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам;
- Умеренная вероятность выявления дополнительной терапевтической ценности – два и более РКИ со средним риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам или одно РКИ с низким риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам;
- Низкая вероятность выявления дополнительной терапевтической ценности – два и более РКИ с высоким риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам или одно РКИ со средним риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам.

Таким образом, IQWiG классифицирует ЛП по выраженности дополнительной терапевтической ценности и вероятности того, что наличие дополнительной терапевтической ценности будет доказано в клинических исследованиях надлежащего качества.

Результаты оценок IQWiG затем используются в переговорах об установлении цены на ЛП между Федеральной ассоциацией обязательных медицинских страховых фондов и соответствующей компанией-производителем на основе предполагаемого

уровня дополнительной терапевтической ценности ЛП. ЛП, которые не могут продемонстрировать дополнительные преимущества, относятся к группе ЛП, цены которых формируются на основе референтных цен [9].

Франция

Во Франции [11] уровень терапевтической ценности ЛП относится к одному из пяти уровней, согласно оценке дополнительной терапевтической ценности (франц. – Amélioration du service médical rendu, ASMR), при этом к 1-4-му уровням относятся ЛП, приводящие к улучшению состояния здоровья пациентов, к 5-му уровню – ЛП, которые не обеспечивают улучшения состояния здоровья пациентов [12]. ЛП, обладающие 1-3-м уровнями, могут претендовать на цену, определенную производителем, а ЛП с уровнями 4-5 определяются как ЛП с ограниченным рыночным потенциалом [13].

Процесс обоснования уровня терапевтической ценности заключается в оценке следующих критериев в контексте клинической эффективности и переносимости ЛП по сравнению с зарегистрированными опциями лечения данного заболевания. В процессе оценки рассматриваются прямые сравнительные клинические исследования рассматриваемого ЛП и соответственного компаратора, в частности исходы пациентов, их количественная оценка и клиническая значимость. Непрямые сравнения рассматриваются только в том случае, если они проведены с использованием надлежащей методологии.

В случае если рассматриваемый ЛП не демонстрирует превосходства в клинической эффективности перед компаратором, данный ЛП может относиться только к ASMR V (в таком случае цена на ЛП устанавливается ниже, чем на компаратор).

В случае если ЛП демонстрирует превосходство в клинической эффективности перед компаратором, возможны следующие ситуации:

- ASMR I присваивается ЛП, применение которых приводит к сокращению смертности у пациентов с тяжелыми заболеваниями;

- Малый, умеренный, или важный ASMR (II-IV) присваивается ЛП, демонстрирующим преимущества в плане клинической эффективности и переносимости ЛП (в различной степени).

ЛП, получившие ASMR I-IV, могут претендовать на установление более высокой цены по сравнению с компаратором, при этом ЛП, получившие ASMR I-III, имеют более быстрый доступ на рынок: по данным ЛП не ведутся переговоры о цене.

Последующее возмещение стоимости находится в прямой зависимости от шкалы инновационности. Препараты первой категории ценности (наибольший терапевтический прогресс) возмещаются национальным фондом страхования здоровья (The National Union of Complementary Health Insurance Funds) на 65%, умеренной степени ценности – на 30% и незначительной ценности – на 15%. Препараты, не обладающие терапевтической ценностью, не возмещаются [14].

Канада

Регистрацию и контроль цены на лекарственные препараты во время действия их патентной защиты осуществляет Федеральная комиссия по регистрации цен на лекарственные препараты (англ. – The federal Patented Medicine Prices Review Board, PMPRB). PMPRB проводит оценку терапевтической ценности новых запатентованных препаратов в соответствии с категорией (научная оценка) и затем контролирует, чтобы цена, предложенная производителем, не была завышенной (экономическая оценка). Оценка терапевтической ценности проводится на основе информации, предоставленной из исследования центра информации о лекарственных препаратах (англ. – Drug Information Center), исследований, непосредственно проведен-

ных сотрудниками PMPRB или консультационного совета по лекарственным препаратам (англ. – Human Drug Advisory Panel, HDAP), и других источников. При этом в заявке производитель сам указывает предполагаемую им категорию своего препарата и соответствующую ей цену. В настоящее время выделяют четыре категории инновационности препаратов [15]:

- «прорывные» препараты – препараты, впервые продаваемые на рынке Канады, эффективные в случае конкретного заболевания или показания;

- препараты, обладающие значительной эффективностью по сравнению с уже продающимися в Канаде препаратами;

- препараты, обладающие умеренной эффективностью по сравнению с уже продающимися в Канаде препаратами;

- препараты, обладающие незначительной или одинаковой эффективностью относительно уже продающихся в Канаде препаратов.

В процессе оценки новых препаратов выделяют две группы факторов, влияющих на принятие решения о присвоении препарату той или иной категории [15]:

1. Первичные факторы (повышенная эффективность, снижение риска развития побочных эффектов или степени их тяжести).

2. Вторичные факторы: способ применения, удобство для пациента, улучшение комплаентности, удобство для лиц, ухаживающих за больными до достижения оптимального терапевтического эффекта, продолжительность курса терапии, коэффициента эффективности лечения, доля успешно вылеченных пациентов, соотношение снижения потерь трудоспособности/экономию.

Первичным факторам должен быть присвоен наибольший вес, на основе их оценивания ЛП присваивается соответствующая категория. Вторичные факторы используются как дополнительные критерии для дальнейшей оценки. Они оцениваются на основе анализа обоснованных клинических данных и могут поднять уровень ЛП до препарата с умеренной эффективностью по сравнению с уже продающимися аналогами. При этом такие факторы, как механизм действия, новое химическое соединение и фармакокинетические характеристики учитываются только в том случае, если они влияют на эффективность или профиль безопасности препарата [15].

В случае ЛП с несколькими зарегистрированными показаниями к применению, их оценка проводится по показанию, в отношении которого он показывает наибольшую эффективность по сравнению с альтернативными методами лечения.

Процесс экономической оценки заключается в том, чтобы определить максимальную среднюю цену на новый запатентованный препарат при его внедрении и оценить, не является ли она для него чрезмерной. Таким образом, после присвоения ЛП какой-либо категории, по специальной категории определяется соответствие ей предлагаемой цены на него. Экономическая оценка основывается на предоставляемых производителям ценах для четырех классов покупателей (больницы, аптеки, оптовые организации и др.) во всех провинциях Канады, а также ценах на ДП в семи странах, на основе уровня которых проводится внешнее референтное ценообразование). Несмотря на то, что PMPRB учитывает средние фактические цены продаж, она сохраняет за собой право действовать на основе любого производителя, цена которого кажется ей чрезмерной в отношении любого класса покупателя на любом рынке Канады [15].

Япония

Система ценообразования ЛП в Японии регулируется различными органами здравоохранения, такими как Комиссия по регулированию цен на ЛП (англ. – Drug Pricing Organization, DPO), Министерство здравоохранения, труда и благополучия (англ. – Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW) и Центральный совет по медицинскому страхованию (англ. – Central Health Insurance Medical Council, Chuikyō). В общей

Вид надбавки	Критерии начисления
Инновационность	<ul style="list-style-type: none"> – ЛП обладает новым клинически эффективным механизмом действия (доказательная база) – ЛП обладает большей клинической эффективностью и безопасностью, чем референтный препарат – Достоверно подтверждено, что ЛП улучшает терапию указанных заболеваний
Полезность (I)	ЛП удовлетворяет двум из трех критериев для надбавки «инновационность»
Полезность (II)	ЛП соответствует одному из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> – ЛП обладает новым клинически эффективным механизмом действия – ЛП обладает большей клинической эффективностью и безопасностью, чем референтный препарат (достоверная доказательная база) – Достоверно подтверждено, что ЛП улучшает терапию указанных заболеваний – Обладает большей терапевтической ценностью по сравнению с референтным ЛП за счет улучшенного состава / лекарственной формы
Конкурентоспособность (I)	<ul style="list-style-type: none"> – ЛП для лечения орфанных заболеваний – Референтный ЛП не получил надбавку «конкурентоспособность (I)»
Конкурентоспособность (II)	<ul style="list-style-type: none"> – Основные показания нового ЛП соответствуют некоторым показаниям ЛП с маленьким рынком – Референтный ЛП не получил надбавку «конкурентоспособность» (I) или (II)
Педиатрическая	ЛП, соответствующие требованиям (кроме ЛП, не изучаемых на японских детях): <ul style="list-style-type: none"> – основные показания или дозы для них подразумевают возможность использования у детей (включая младенцев, детей грудного вскармливания, новорожденных и детей с низким весом при рождении); – референтный ЛП не получил педиатрическую надбавку Если ЛП также проходит по критериям на получение надбавки «конкурентоспособность» II, он получает только педиатрическую
«SAKIGAKE»	<ul style="list-style-type: none"> – Инновационность ЛП: механизм действия отличается от механизма действия ранее зарегистрированных ЛП (или впервые применяется для конкретного заболевания) – Тяжесть целевого заболевания: тяжелое заболевание, которое без радикальной терапии сильно влияет на качество жизни пациента или его социальную жизнь – Значительная эффективность в отношении целевого заболевания: ранее не были одобрены ЛП для данного заболевания или же недостаточная эффективность ранее одобренных ЛП – Препараты, предназначенные для разработки на раннем этапе в Японии, с целью впервые зарегистрироваться в Японии (включая одновременную подачу на регистрацию в других странах)

Таблица 2. Критерии начисления надбавок на новый лекарственный препарат (ЛП).

Table 2. The criteria for estimating additional costs of a new drug.

структуре ценообразования Комиссия по регулированию цен консультирует Министерство здравоохранения, а окончательно одобряет определенные цены совет по медицинскому страхованию. Пересмотр цен проводится один раз в два года [16].

В основе принятия решений об установлении цены на новый препарат также лежит разделение ЛП на категории, для каждой из которой определен свой подход к ценообразованию [17]:

- ЛП, для которых нет аналогичных – используется метод учета затрат (затраты на производство и продажу, общие административно-хозяйственные расходы, затраты на маркетинг, потребительский налог и т.д.);
- ЛП, у которых есть аналоги:
 - Метод сравнения 1 – система надбавок;
 - Метод сравнения 2 (ЛП с незначительной новизной) – на основании референтных цен аналогичных препаратов.

После первичного определения цены проводится ее корректировка с учетом средней цены в референтных странах (США, Великобритания, Германия, Франция).

Метод сравнения 1, включающий в себя систему надбавок, осуществляется в два этапа. На первом этапе рассчитывается цена за суточную дозу нового ЛП пропорционально цене суточной дозы референтного препарата. При этом референтным может быть препарат со следующими сопоставимыми характеристиками [18]:

- показания/эффективность;
- фармакологическое действие;
- состав и химическая структура;
- способ применения, технология изготовления, лекарственная форма.

На втором этапе, в случае если ЛП превосходит референтный, устанавливаются надбавки к рассчитанной стоимости [18]. Система надбавок была создана в 2010 г. и предназначена для защиты новых препаратов от снижения цен каждые два года до выхода на рынок дженериков. Она включает в себя следующие виды надбавок [17]:

- инновационность – 70-120%;
- полезность (I) – 35-60%;
- полезность (II) – 5-30%;
- конкурентоспособность (I) – 10-20%;
- конкурентоспособность (II) – 5%;
- педиатрическая – 5-20%;
- «SAKIGAKE» – 10-20%.

В таблице 2 приведены критерии, по которым ЛП могут быть назначены перечисленные виды надбавок.

Одной из перечисленных выше надбавок является надбавка, предусмотренная системой «SAKIGAKE». Данная система была запущена в 2015 г. и переназначена для предоставления пациентам лучшего доступа к инновационным ЛП, а также продуктам регенеративной медицины, предоставляя компаниям-разработчикам значительную нормативно-правовую и научную поддержку на ранних этапах разработки ЛП. Попадание ЛП в эту категорию, кроме надбавки при расчете цены, обеспечивает им следующие преимущества [19]:

- приоритетная консультация Агентства по лекарственным препаратам и медицинским изделиям (англ. – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA);
- предварительный анализ заявки;

- приоритетное рассмотрение заявки на предмаркетинговое одобрение;
- индивидуальное рассмотрение, назначенное PMDA;
- Обсуждение периода повторного рассмотрения препарата (защита данных) после регистрации.

Метод сравнения 2 подразумевает установление самой низкой цены после сравнения с ценами аналогичных препаратов за последние несколько лет. С помощью данного метода устанавливается цена на ЛП по следующим критериям [20]:

- не соответствуют критериям системы надбавок;
- существуют три и более аналогичных ЛП с таким же фармакологическим действием;
- прошло более трех лет с момента, когда системой государственного страхования был составлен прейскурант цен на аналогичные ЛП с самым старым фармакологическим действием.

При установлении цены чаще всего руководствуются двумя принципами: или самая низкая цена за суточную дозу аналогичного ЛП за последние 6 лет, или средняя цена за суточную дозу аналогичного ЛП за последние 10 лет [20].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературы показал, что в большинстве развитых стран применяют оценку инновационно-

сти для последующего принятия решения о возмещении стоимости препарата, определения его стоимости, а также для определения приоритетности на стадии регистрации препаратов.

При этом страны используют разные критерии инновационности и разные методы их агрегации. Отнесение ЛП к той или иной группе, в зависимости от степени инновационности, позволяет государству, как плательщику, реализовывать дифференцированные подходы к возмещению и ценообразованию, тем самым поощряя и стимулируя фармацевтические компании к инвестициям в разработку прорывных инновационных ЛП. В настоящее время в РФ не разработаны в достаточной степени методология и критерии оценки инновационности медицинских технологий. В то же время, согласно действующему постановлению правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 305, в стране реализуется государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы», целью которой является создание инновационной российской фармацевтической и медицинской промышленности мирового уровня и обеспечение перехода на инновационную модель развития фармацевтической промышленности [21]. В связи с этим представляется целесообразным провести подробный анализ зарубежного опыта и разработать собственные критерии оценки терапевтической ценности инновационных ЛП для последующего использования в процессе комплексной оценки ЛП.

Литература:

1. Дремова Н. Б. Инновационные лекарственные средства. Новая аптека. 2006; 8: 65–79.
2. Медынский В. Г. Инновационный менеджмент: учебник. М. 2005; 293 с.
3. U.S. Food and Drug Administration: Drug Development and Review Definitions. Режим доступа: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/>. Дата обращения: 25.07.2017.
4. AIFA, Model for ranking the therapeutic innovation for a new drug. Режим доступа: https://www.agenziafarmaco.it/allegati/intergral_document.pdf Дата обращения: 28.07.2017.
5. The Use of Health Technology Assessments (HTA) to evaluate Medicines. Principles and guidance for implementation in different healthcare environments. EFPIA HTA Toolkit – Final. 04.02.2008.
6. Хачатрян Г. Р., А. В. Лулева А. В. Инновации в медицине и определение их ценности в зарубежных странах: обзор литературы. Медицинские технологии: оценка и выбор. 2013; 4 (14): 23–29.
7. Senatore P., Chalmers M., Cyrus A. The New AIFA Algorithm For Assessing 'Innovativeness' Of New Products In Italy: So What? 18 August 2017. Режим доступа: <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessing-innovativeness-new-products-italy.html>. Дата обращения: 02.07.2017.
8. Schlenkrich S. The Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG): A Question of Power?! Anchor Academic Publishing (aap_verlag), 2015.
9. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. Режим доступа: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Дата обращения: 01.07.2017.
10. Haute autorite de sante (HAS). Режим доступа: www.has-sante.fr. Дата обращения: 29.07.2017.
11. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. Режим доступа: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Дата обращения: 01.07.2017.
12. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. 2013. Режим доступа: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf> Дата обращения: 29.07.2017.
13. World Health Organization et al. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe. 2015.
14. Омеляновский В. В., Сура М. В., Свешникова Н. Д. Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? Медицинские технологии: оценка и выбор. 2011; 1 (3): С. 40
15. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing – country profile: Canada. 2014. Режим доступа: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf>. Дата обращения: 05.07.2017.
16. Market Access Challenges in 2017: Impacts of Japan's Drug Pricing Policy Reforms. Режим доступа: <https://decisionresourcesgroup.com/drg-blog/market-access-challenges-2017-impacts-japans-drug-pricing-policy-reforms/>. Дата обращения: 05.07.2017
17. Hirashima S., T. Shigihara. JPMA Challenges Updates. JPMA meeting 2016.
18. Drug Pricing System in Japan. Ministry of Health, Labour, and welfare Insurance Bureau, 2016. Режим доступа: http://www.jpma.or.jp/english/pari/pdf/17_supplement.pdf Дата обращения: 05.07.2017.
19. Hideyuki K., Toshiyuki H., Konomi I., Hisashi K., Noriatsu K. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2016; 51 (1): 51–54.
20. Matsunaga Y. National Health Insurance (NHI) pricing formula in Japan. Improvement in methodology of pricing for new drugs and orphan drugs, 2014. Режим доступа: <https://www.pmda.go.jp/files/000152228.pdf>. Дата обращения: 06.07.2017.
21. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 N 30 (ред. от 31.03.2017) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы». Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru>. Дата обращения: 29.07.2017.

References:

1. Dremova N. B. *Novaya apteka* (in Russian). 2006; 8: 65-79.
2. Medynskii V. G. *Innovative management: a textbook [Innovatsionnyi menedzhment: uchebnik]* (in Russian). Moscow. 2005; 293 s.
3. U.S. Food and Drug Administration: Drug Development and Review Definitions. URL: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/>. Accessed: 25.07.2017.
4. AIFA, Model for ranking the therapeutic innovation for a new drug. URL: https://www.agenziafarmaco.it/allegati/intergral_document.pdf. Accessed: 28.07.2017.
5. The Use of Health Technology Assessments (HTA) to evaluate Medicines. Principles and guidance for implementation in different healthcare environments. EFPIA HTA Toolkit – Final. 04.02.2008.
6. Khachatryan G. R., A. V. Luneva A. V. *Innovatsii v meditsine i opredelenie ikh tsennosti v zarubezhnykh stranakh: obzor literatury. Meditsinskie tekhnologii: otsenka i vybor*. 2013; 4 (14): 23-29.
7. Senatore P., Chalmers M., Cyrus A. The New AIFA Algorithm For Assessing 'Innovativeness' Of New Products In Italy: So What? 18 August 2017. URL: <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessing-innovativeness-new-products-italy.html>. Accessed: 02.07.2017.
8. Schlenkrich S. The Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG): A Question of Power?! Anchor Academic Publishing (aap_verlag), 2015.
9. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Accessed: 01.07.2017.
10. Haute autorite de sante (HAS). URL: www.has-sante.fr. Accessed: 29.07.2017.
11. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Accessed: 01.07.2017.
12. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. 2013. URL: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf>. Accessed: 29.07.2017.
13. World Health Organization et al. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe. 2015.
14. Omel'yanovskii V. V., Sura M. V., Svishnikova N. D. *Meditsinskie tekhnologii: otsenka i vybor* (in Russian). 2011; 1 (3): 40
15. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing – country profile: Canada. 2014. URL: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf>. Accessed: 05.07.2017.
16. Market Access Challenges in 2017: Impacts of Japan's Drug Pricing Policy Reforms. URL: <https://decisionresourcesgroup.com/drg-blog/market-access-challenges-2017-impacts-japans-drug-pricing-policy-reforms/>. Accessed: 05.07.2017
17. Hirashima S., T. Shigihara. JPMA Challenges Updates. JPMA meeting 2016.
18. Drug Pricing System in Japan. Ministry of Health, Labour, and welfare Insurance Bureau, 2016. URL: http://www.jpma.or.jp/english/par/pdf/17_supplement.pdf. Accessed: 05.07.2017.
19. Hideyuki K., Toshiyuki H., Konomi I., Hisashi K., Noriatsu K. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2016; 51 (1): 51-54.
20. Matsunaga Y. National Health Insurance (NHI) pricing formula in Japan. Improvement in methodology of pricing for new drugs and orphan drugs, 2014. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000152228.pdf>. Accessed: 06.07.2017.
21. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 15.04.2014 N 30 (red. ot 31.03.2017) «Ob utverzhdenii gosudarstvennoi programmy Rossiiskoi Federatsii «Razvitiye farmatsevticheskoi i meditsinskoj promyshlennosti» na 2013-2020 gody». URL: <http://www.pravo.gov.ru>. Accessed: 29.07.2017.

Сведения об авторах:

Мусина Нурия Загитовна – к.ф.н., доцент кафедры фармакологии ОД ИФитМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991; старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, Москва, Россия. Адрес: 117335, Москва, а/я 90. Тел.: +7 (499)956-9528; начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Адрес: Хохловский переулок, д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

Федяева Влада Константиновна – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС при Президенте РФ, старший лаборант Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, Москва, Россия. Адрес: 117335, Москва, а/я 90. Тел.: +7 (499)9569528. E-mail: vlada.fedyeva@gmail.com.

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский переулок, д. 3 стр. 2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Хачатрян Георгий Рубенович – научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: khachatryan-george@ya.ru.

Герасимова Ксения Владимировна – к.м.н., доцент Высшей школы управления здравоохранением ИЛИУЗ, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991; заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Адрес: Хохловский переулок д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480. E-mail: kvgerasimova@gmail.com.

Лемешко Валерия Александровна – специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Адрес: Хохловский переулок, д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480; аспирант кафедры фармакологии ОД ИФитМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991 E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru.

Кончиц Софья Павловна – студент ОД ИФитМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: sofyako148@gmail.com.

About the authors:

Musina Nuriya Zagitovna – PhD, Lecturer at the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, the First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991; Senior researcher at the Healthcare Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 117335, Moscow, POB 90. Tel.: +7 (499) 9569528; Chief of the development and communications department, the Center of Healthcare Quality Assessment and Control, the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

Fedyeva Vlada Konstantinovna – Researcher at the Center for Healthcare Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Senior laboratory assistant at the Healthcare Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 117335, Moscow, POB 90. Tel.: +7 (499) 9569528. E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com.

Omelyanovskiy Vitaliy Vladimirovich – MD, Professor, Director of the Center for Healthcare Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of RANEP, Head of the Healthcare Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Nastiinskii pereulok, 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Khachatryan Georgii Rubenovich – MD, Researcher at the Laboratory for Healthcare Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Junior researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +74999569528. E-mail: khachatryan-george@ya.ru.

Gerasimova Kseniya Vladimirovna – PhD, Associate professor at High School of Healthcare administration at the Sechenov First Moscow state medical university. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. Deputy chief of the Department of Methodological Support for Comprehensive Healthcare Technology Assessment, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, the Ministry of Health of Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028. E-mail: kvgerasimova@gmail.com.

Lemeshko Valeriya Alexandrovna – Specialist at the Department of Methodological Support for Comprehensive Healthcare Technology Assessment, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, The Ministry of Health of Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028; Graduate student at the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru.

Konchits Sophya Pavlovna – Student at the Faculty of Pharmacy, the First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: sofya148@gmail.com.