

ДОДАТОК 1. ЗАГАЛЬНИЙ ОПИС, ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ВИКОРИСТАННЯ НОВІТНЬОГО ТЮТЮНОВОГО ВИРОБУ

Ці дані підготовані відповідно до статті 12⁴ Закону України «Про заходи щодо попередження та зменшення вживання тютюнових виробів і їх шкідливого впливу на здоров'я населення» № 2899-IV від 22.09.2005 («Закон 2899-IV»). .

Стаття 12⁴ Закону 2899-IV закладає основи для оцінки та контролю новітніх тютюнових виробів. Зокрема, виробники та імпортери новітніх тютюнових виробів повинні надавати регулювальним органам докладну інформацію про свої новітні тютюнові вироби, у тому числі дані наукових досліджень щодо оцінки виробу. У подальших розділах цього документа наведено огляд наукової інформації та даних, отриманих та/або доступних для тютюновмісного виробу для електричного нагрівання (ТВЕН), який випускається на ринок під торговою маркою *HEETS*, відповідно до вимог, перелічених у Статті 12⁴ Закону 2899-IV.

ТВЕН – новітній тютюновий виріб

Відповідно до статті 1 частини 3 Глави I Закону 1978-IX, новітній тютюновий виріб - тютюновий виріб, що не належить до жодної з таких категорій, як сигарети, тютюн для самокрутки, тютюн для люльки, тютюн для кальяну, сигари, сигарили, жувальний тютюн, нюхальний тютюн, тютюн для перорального вживання, та введений в обіг після 19 травня 2014 року;

ТВЕН не належить до жодної з таких категорій тютюнових виробів: сигарети, тютюн для самокруток, тютюн для трубок, тютюн для кальяну, сигари, сигарили, жувальний тютюн, нюхальний тютюн або тютюн для орального вживання. Він також не був введений в обіг до 19 травня 2014 року. Отже, виріб є «новітнім тютюновим виробом» в розумінні законодавства України.

ТВЕН істотно відрізняється за конструкцією від сигарети, найпоширенішого тютюнового виробу на європейському ринку. ТВЕН є частиною Системи електричного нагрівання тютюну (СЕНТ), у якій для нагрівання тютюну до заданої температури використовується електронний датчик температури швидкої дії. СЕНТ складається з ТВЕН та пристрою для нагрівання тютюну (ПНТ). ПНТ складається з двох компонентів: «тримача», який нагріває ТВЕН з допомогою нагрівача з електронним керуванням, та «зарядного пристрою», який використовується для підзарядки тримача після кожного використання.

Під час використання СЕНТ процес горіння відсутній. Процес горіння є визначальною характеристикою сигарети. Під час згоряння тютюну утворюється дим, що вдихається. ТВЕН та ПНТ призначені для створення аерозолі без горіння. Немає ні диму, ні вогню, ні попелу. Відсутність займання було науково перевірено та підтверджено. Крім того, відсутність горіння регулярно перевіряється атестованими лабораторіями відповідно до Державного стандарту України 8738:2017 «Тютюн для нагрівання. Загальні технічні умови». .

Через відсутність процесу горіння аерозоль ТВЕН, який вдихає користувач, принципово відрізняється від сигаретного диму. Він складається, в основному, з води, гліцерину та інших речовин, що випаровуються (у тому числі нікотин і ароматизатори), присутніх у тютюновій суміші. На відміну від сигаретного диму, який містить високий рівень твердих частинок на основі вуглецю та високий рівень шкідливих і потенційно шкідливих речовин (ШППШР), аерозоль ТВЕН не містить твердих частинок на основі вуглецю та має значно нижчий рівень вмісту ШППШР у порівнянні із сигаретним димом.

Конструкція ТВЕН також помітно відрізняється від сигарети. ТВЕН – це унікальний запатентований тютюновмісний виріб, у якому використовується лише оброблений тютюн. У ньому відсутній різаний тютюновий наповнювач («тютюновий рол» у сигареті). ТВЕН містить набагато меншу кількість

тютюну (0,3 грама у порівнянні з 0,5–0,7 г), сформованого з допомогою запатентованого процесу нагрівання та двох унікальних і незалежних фільтрів.

Наукове обґрунтування розробки СЕНТ

Сигаретний дим являє собою складний аерозоль, що містить тисячі хімічних речовин. Тютюн у сигаретах горить за температури понад 600 °С. За таких високих температур тютюн згоряє до попелу та утворює дим, який містить тисячі хімічних речовин (Rodgman and Perfetti, 2013), у тому числі високі рівні ШПШР, які широко визнані найбільш ймовірними причинами захворювань, пов'язаних із курінням. Відповідно до висновку головного медичного офіцера (Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США, 2010), *«Вдихання складної суміші хімічних речовин горючих сполук у тютюновому димі через механізми, які включають пошкодження ДНК, запалення та оксидативний стрес спричиняє появу несприятливих наслідків для здоров'я, зокрема рак, серцево-судинні та легеневі захворювання.»*

Зменшення загальної кількості та рівнів вмісту ШПШР протягом багатьох років вважалося перспективним способом зниження токсичності та ризику від вживання тютюнових виробів порівняно із сигаретами та продовженням куріння. Наприклад, відповідно до заяви Медичного інституту США сімнадцять років тому в основоположній доповіді (ІОМ, 2001), *«щодо багатьох захворювань, пов'язаних із вживанням тютюну, зниження ризику захворювання шляхом зменшення впливу токсичних речовин, що входять до складу тютюну, є біологічно та клінічно можливим.»*

З метою значного зменшення або усунення утворення ШПШР, для утворення аерозолі, що містить нікотин, аерозоліу ТВЕН, шляхом нагрівання тютюну без використання процесу горіння була розроблена СЕНТ. На додаток до зменшення утворення ШПШР, компанія Філіп Морріс Інтернешнл прагнула зберегти, наскільки це можливо, прийняття системи дорослими курцями. Схвалення споживачів є важливим для потенційного зменшення шкоди. Королівський коледж лікарів (Royal College of Physicians, 2007) підкреслив важливість сприйняття споживачами заходів зі зниження шкоди від тютюну: *«Пропоновані альтернативні джерела нікотину повинні бути прийнятними для курців як замітники сигарет...»*. Відповідно, з метою полегшення переходу від куріння сигарет СЕНТ розроблялася з огляду на забезпечення смаку, задоволення, профілю нікотину та ритуалу, який можна порівняти з курінням сигарет.

Оцінка ТВЕН як частини СЕНТ: Наукові дослідження та дані

Оцінка ТВЕН у складі СЕНТ враховує безліч доступних епідеміологічних даних про негативні наслідки куріння сигарет для здоров'я та переваги відмови від куріння. Ці дані визначають структуру оцінки, у якій біологічний вплив, що вимірюється під час переходу на ТВЕН, повинно бути значно знижено в порівнянні з впливом куріння сигарет, що триває, і водночас бути якомога ближче до наслідків припинення куріння. Ця структура передбачає визначення відповідних біомаркерів для клінічних досліджень, кінцевих критеріїв оцінки токсикологічних досліджень та біологічних механізмів для системних токсикологічних досліджень.

Нижче представлена ретельна та багаторівнева програма наукової оцінки, застосована компанією Філіп Морріс Інтернешнл для ТВЕН у складі СЕНТ. У програмі застосовуються загальноприйняті та широко відомі методи фармацевтичної промисловості, інноваційні моделі оцінки ризику на основі системної токсикології, а також оцінка та дослідження, рекомендовані в проєкті настанови FDA США

для промисловості щодо застосування тютюнових виробів із модифікованим ризиком (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, 2012)³.

Відповідно до заяви Інституту медицини США (ІОМ, 2012), «золотим стандартом» для оцінки тютюнових виробів із модифікованим ризиком є відмова від куріння, що забезпечує досягнення «амбіційної мети зниження ризику та впливу.» Дослідження компанії Філіп Морріс Інтернешнл здебільшого розроблені як порівняльні дослідження, у яких використовуються один або обидва з наступних аспектів: (i) сигаретний дим або куріння як елементи порівняння; ii) свіже повітря або відмова від куріння як еталон або *золотий стандарт*. Дослідження спрямовані на те, щоб продемонструвати, що СЕНТ та пов'язаний із нею ТВЕН значно відрізняються від сигарет/куріння, але водночас максимально близькі до еталона відмови від куріння чи *золотого стандарту*.

- **Розробка виробу та управління виробничим процесом:** З метою забезпечення послідовності виробництва та контролю продукції відповідно до стандартів якості, розроблені компанією Філіп Морріс Інтернешнл технології та методи роботи охоплюють усі аспекти виробництва – від матеріалів, приміщень та обладнання до навчання співробітників;
- **Хімічний та фізичний склад аерозолів:** Компанія Філіп Морріс Інтернешнл провела ретельний аналіз хімічного та фізичного складу аерозолів ТВЕН, щоб: (1) підтвердити відсутність процесу горіння, (2) оцінити зниження рівнів ШППР у порівнянні із сигаретним димом і (3) оцінити відсутність твердих частинок на основі вуглецю з метою підтвердження використання аерозолу для вдихання.
- **Оцінка якості повітря в приміщенні:** З метою наведення наукових доказів відсутності негативного впливу СЕНТ на загальну якість повітря в приміщенні за умови використання відповідної вентиляції компанія Філіп Морріс Інтернешнл провела хімічні дослідження повітря в приміщенні.
- **Доклінічна токсикологічна оцінка:** З метою визначення токсичності аерозолу ТВЕН у порівнянні із сигаретним димом, а також оцінки безпечності використання СЕНТ, у клінічних дослідженнях було проведено низку стандартних та загальноприйнятих досліджень *in vitro* та *in vivo*. Планування, проведення, контроль, реєстрація, повідомлення та архівація доклінічних досліджень компанії Філіп Морріс Інтернешнл проводиться відповідно до Належної лабораторної практики (GLP) (ОЕСР, 1998).
- **Інноваційна оцінка за допомогою системної токсикології:** Системна токсикологія поєднує в собі передові експериментальні та обчислювальні моделі, які об'єднують та аналізують великі набори даних для виявлення біологічних мереж та молекулярних шляхів, на які впливають активні речовини. Такий підхід забезпечує повніше розуміння спричинених впливом явищ, які відбуваються на молекулярному, клітинному і тканинному рівні, та їхніх причинно-наслідкових зв'язків із несприятливими результатами. Потім ці знання можна застосувати для детальної, за кожним механізмом, оцінки ризику виробу. Використовуючи системну токсикологію, компанія Філіп Морріс Інтернешнл порівняла вплив аерозолу ТВЕН та сигаретного диму на запалення та загибель клітин, а також, використовуючи моделі *in vivo*,

³ Виробники можуть звернутися до FDA за отриманням дозволу на продаж тютюнових виробів, надавши підтвердження зниження ризиків або впливу. Розділ 911 Закону про запобігання куріння в сім'ї та боротьбу проти вживання тютюну (Загальний закон 111-31). У Проекті настанови зазначені докази, необхідні для подання до Управління з огляду на підтвердження зниження виробом ризиків та відповідності іншим встановленим законом вимогам, у тому числі докази сприйняття споживачами та інші фактори, аналогічні даним, які запитуються відповідно до Статті 12 частини 3 Глави I Закону.

прогресування захворювання після переходу з впливу сигаретного диму на вплив аерозоллю ТВЕН у порівнянні з продовженням впливу диму та чистого повітря (відмова від куріння);

- **Клінічні дослідження:** Компанія Філіп Морріс Інтернешнл провела три типи клінічних досліджень: фармакокінетичні/фармакодинамічні («ФК/ФД») дослідження; дослідження зі зменшеним впливом у закритих та амбулаторних умовах, а на цей час проводить дослідження довгострокового впливу. Клінічні дослідження проводяться відповідно до принципів Належної клінічної практики (GCP). Кожне клінічне дослідження схвалено інституційною наглядовою радою або незалежним комітетом з етики. Крім того, компанія Філіп Морріс Інтернешнл зареєструвала клінічні дослідження на вебсайті www.clinicaltrials.gov.
- **Дослідження сприйняття та поведінки споживачів:** Компанія Філіп Морріс Інтернешнл провела низку досліджень для оцінки сприйняття ризику, пов'язаного з використанням СЕНТ, розуміння повідомлень споживачів про СЕНТ та наміри використовувати СЕНТ серед різних груп дорослих споживачів, у тому числі дорослих курців, молодих дорослих курців, колишніх курців і тих, хто ніколи не курив. Результати цих передпродажних досліджень використовувалися для розуміння потенційного шкідливого впливу на населення;
- **Постмаркетингові дослідження та нагляд:** У країнах, де продаються СЕНТ, компанія Філіп Морріс Інтернешнл почала проводити постмаркетингові оцінки, які дають змогу збирати відповідні дані про безпеку (активний та пасивний нагляд), схеми використання та сприйняття виробу. Широкий спектр цієї програми оцінки надасть можливість отримати суттєве уявлення про вплив СЕНТ на окремих споживачів та здоров'я населення загалом. Усі відповідні показники безпеки, отримані компанією Філіп Морріс Інтернешнл, аналізуються та збираються в щорічному оновлюваному звіті про безпеку.

Висновки щодо кожного з етапів, застосованих до ТВЕН у складі СЕНТ, наведені нижче.

Розробка виробу та управління виробничим процесом

Процеси виробництва ТВЕН та СЕНТ підлягають суворому контролю якості, що забезпечує найвищу якість продукції та надійні експлуатаційні характеристики. Для визначення типу та рівня контролю, необхідного на кожному етапі виробничого процесу, використовується оцінка ризиків. Крім того, виробництво ТВЕН підлягає надійному процесу управління змінами, який гарантує, що різні варіанти ТВЕН (наприклад, різні тютюнові суміші та ароматизатори) матимуть однакову ефективність в умовах передбачуваного використання, наприклад, вміст ШППШР в аерозолі ТВЕН і результати оцінки токсичності перебувають у суворо визначених діапазонах. Це гарантує не лише якість продукту, але й той факт, що наявні варіанти ТВЕН можна порівняти з варіантами, що використовуються на різних етапах оцінки виробу, зокрема з погляду зниження потенційного ризику.

Відсутність горіння

Відсутність процесу горіння під час роботи СЕНТ доведена науковими дослідженнями. Дані досліджень показують, що:

- У СЕНТ генерується аерозоль, еквівалентний тому, який є в атмосфері азоту (де не може відбуватися горіння), і в атмосфері кисню, що свідчить про відсутність процесу горіння.
- Після вимкнення джерела енергії СЕНТ температура тютюну починає знижуватися; за наявності горіння б підтримувалось і, отже, температура не знижувалася б;

- Тютюн у ТВЕН досягає максимальної температури в приблизно 300 °С, що значно нижче температури, необхідної для горіння; а також
- Аерозоль ТВЕН, позбавлений багатьох істотних характеристик сигаретного диму, що утворюються в процесі горіння, таких як наявність твердих частинок на основі вуглецю;
- СЕНТ відповідає критеріям підтвердження відсутності горіння відповідно до стандартів для тютюновмісних виробів для нагрівання, виданих державними органами стандартизації, зокрема Державного стандарту України 8738:2017 «Тютюн для нагрівання. Загальні технічні умови»

Хімічний та фізичний склад аерозолію

Компанія Філіп Морріс Інтернешнл провела ретельний аналіз хімічного складу аерозолів ТВЕН, а також визначення характеристик і кількісне визначення рівнів вмісту 58 аналітів та компонентів, більшість з яких є ШППШР, у тому числі всіх тих ШППШР, які є пріоритетними для FDA США, Міністерства охорони здоров'я Канади, ВОЗ та Міжнародної агенції з вивчення раку (IARC). Оцінка та дані підтверджують наступне:

- *Значне зниження вмісту ШППШР.* Кількісний хімічний аналіз показує, що при використанні СЕНТ утворюється аерозоль зі значно нижчими рівнями всіх класів вимірних ШППШР, відповідно до визначень, наприклад, FDA США, IARC або ВОЗ, у порівнянні із димом стандартної еталонної сигарети 3R4F. Вміст майже всіх складових речовин зменшився щонайменше на 80 %, а більшості — на 90–99 %. Середній показник зниження вмісту серед усіх ШППШР (за винятком нікотину) перевищує 90 %⁴. Рівні деяких ШППШР перебувають нижче рівнів кількісного визначення або виявлення.
- *Аерозоль ТВЕН для вдихання.* З метою задоволення сприйняття дорослими курцями шляхом доставки нікотину аерозоль має бути придатним для вдихання. За даними досліджень, аерозоль ТВЕН, як і дим доступних на ринку сигарет, відповідає критеріям придатності для вдихання. В інших відношеннях, як показано, аерозоль ТВЕН чітко відрізняється від сигаретного диму та не може бути охарактеризований як сигаретний дим.
- *Відсутність негативного впливу на якість повітря в приміщенні.* Було проведено дослідження з метою оцінки впливу використання СЕНТ на хімічний склад повітря у приміщенні та його впливу на якість повітря в порівнянні з традиційними сигаретами (ТС). Дослідження, які проводились у добре контрольованих та реальних умовах на основі прийнятих будівельних стандартів, порівнювалися з національними та міжнародними стандартами з погляду впливу токсичних речовин навколишнього середовища. З 24 вимірюваних компонентів повітря приміщень концентрації 20 компонентів не перевищували фонового рівня. Вищими за фоновий рівень були лише концентрації ацетальдегіду, гліцерину та нікотину, але їхні рівні були все ще набагато нижчими за межі, встановлені для нікотину правилами ЄС (Директива

⁴ Середнє зниження виходу досліджуваного варіанта ТВЕН у порівнянні з еталонною сигаретою 3R4F, розраховане як середнє зниження окремих ШППШР, яке можна було надійно визначити кількісно під час дослідження. Збір аерозолів відповідно до режиму інтенсивності куріння Міністерства охорони здоров'я Канади. Розрахунки скорочення вмісту речовин не враховують нікотин.
3R4F – еталонна сигарета, надана Університетом Кентуккі (<http://cttp.uky.edu/>)

2006/15/EC⁵) або настановами щодо якості повітря в приміщеннях (Американської конференції державних промислових гігієністів (ACGIH), 2001; Департаменту оцінки екологічної небезпеки для здоров'я (ОЕННА); Федерального управління з охорони навколишнього середовища, Німеччина; Kotzias et al., 2005). Наукові дані доводять, що використання СНТ у приміщеннях із дотриманням регулятивних норм ефективної вентиляції не має несприятливого впливу на якість повітря відповідно до орієнтовних значень, встановлених у настановах із якості повітря.

ш

Доклінічні дані: Доклінічна оцінка токсичності:

Відповідно до висновків про значне зниження рівня вмісту ШППР в аерозолі ТВЕН, міжнародно визнані та підтверджені аналізи токсичності *in vitro* та *in vivo* підтвердили значно меншу токсичність ТВЕН у порівнянні з димом еталонної сигарети 3R4F⁶.

- Аналіз поглинання нейтрального червоного показав, що аерозоль ТВЕН знижує цитотоксичність приблизно на 90 % у порівнянні з димом еталонної сигарети 3R4F.
- Тест Еймса не виявив бактеріальної мутагенної активності після впливу аерозолу ТВЕН в умовах дослідження, тоді як дим сигарети 3R4F був сильно мутагенним;
- Тести на клітинах лімфоми мишей показали, що аерозоль ТВЕН знижує мутагенність ссавців приблизно на 95 % у порівнянні з димом еталонної сигарети 3R4F;
- Мікроядерний аналіз показав, що фракції твердих часточок і ГВФ, отримані з аерозолу ТВЕН, мають генотоксичну активність *in vitro* в 7,7-15,1 раза нижче у порівнянні з фракціями з диму еталонної сигарети 3R4F; і
- Два 90-денні інгаляційні дослідження *in vivo* показали, що загалом аерозоль ТВЕН має нижчу біологічну активність і системну токсичність, ніж сигаретний дим.

Доклінічні дані: Системна токсикологічна оцінка

Компанія Філіп Морріс Інтернешнл провела широкий спектр системних токсикологічних досліджень з оцінки дії аерозолу ТВЕН на різні системи організму людей і тварин *in vitro* з погляду захворювань, пов'язаних із дією диму. Загальний результат досліджень показує, що аерозоль ТВЕН впливає на біологічні системи значно менше, ніж дим стандартної еталонної сигарети (3R4F).

⁵ Директива Комісії ЄС 2006/15/EC від 7 лютого 2006 року, у якій встановлюється другий список рекомендованих граничних значень впливу на робочому місці на виконання Директиви Ради ЄС 98/24/EC та внесення змін до Директив 91/322/EEC та 2000/39/EC (OJ L 38, 9.2.2006, с. 36–39)

⁶ 3R4F – еталонна сигарета, що постачається виробникам тютюнових виробів та дослідницьким організаціям Університету Кентуккі

Дані дослідження переходу з вживання традиційних сигарет на вживання СЕНТ, проведеному на тваринній моделі захворювань, підтверджують, що біологічний вплив переходу на аерозоль ТВЕН пов'язаний із припиненням куріння й порівняний за показниками з відмовою від куріння. Результати дослідження системної токсикологічної дії узгоджуються на всіх рівнях біологічної організації (молекулярному, клітинному, тканинному, органному, цілого організму), та узгоджуються між дослідженнями на тваринах, проведеними *in vivo* та дослідженнями, проведеними з клітинами та тканинними культурами людини *in vitro*. Крім того, результати узгоджуються з усіма біологічними механізмами впливу сигаретного диму (механізми причинно-наслідкового зв'язку включають окислювальний стрес, запалення, апоптоз та проліферацію клітин). Ці результати є біологічно правдоподібними через ризик заподіяння шкоди та захворювань, пов'язаних із курінням.

Таким чином, сукупність доклінічних даних узгоджується з гіпотезою про те, що зниження впливу, що спостерігається під час переходу з сигаретного диму на аерозоль ТВЕН, призводить до зниження токсичності та ризику заподіяння шкоди та захворювань, пов'язаних із курінням.

Клінічна оцінка

Для оцінки зниження впливу ШПШР у разі використання СЕНТ і, як наслідок, ризику розвитку захворювань, пов'язаних із курінням, у порівнянні з вживанням традиційних сигарет була розроблена програма клінічної оцінки СЕНТ. Найкращим і найефективнішим способом для курців мінімізувати ризику для здоров'я є відмова від куріння, і відповідно до думки Інституту медицини (ІОМ) відмова від куріння використовувалося як критерій для оцінки впливу та потенціалу зниження ризику СЕНТ.

Оцінка ТВЕН у складі СЕНТ компанії Філіп Морріс Інтернешнл включає дослідження як у закритих, так і в амбулаторних умовах, проведені на здорових дорослих курцях у США, Японії та Європі з трьома типами дизайну клінічних досліджень:

- *фармакокінетичні та фармакодинамічні («ФК/ФД»)*, у яких вимірюють кінетичний профіль рівня нікотину в крові в дорослих курців, які використовують СЕНТ, у порівнянні з дорослими курцями, які вживають сигарети («ФК»), та оцінюють пригнічення потягу до куріння («ФД»);
- *«дослідження «зниженого впливу»*, у рамках яких проводиться оцінка зниження впливу ШПШР у дорослих курців, що повністю перейшли на СЕНТ, у порівнянні з дорослими курцями, які продовжують курити сигарети, і як це зниження порівнюється з показниками дорослих курців, які відмовилися від куріння на час дослідження; та
- *дослідження «реакції на вплив»* для оцінки наявності сприятливих змін щодо очікуваних кінцевих результатів клінічних ризиків у дорослих курців, які переходять на використання СЕНТ, у порівнянні з дорослими курцями, які продовжують курити сигарети.

Результати проведених на сьогодні досліджень показують, що СЕНТ доставляє нікотин способом, подібним до сигарет, але зі значним зниженням впливу ШПШР на основі низки специфічних і визнаних біомаркерів впливу з рівнями зниження, що наближаються до рівнів, що спостерігаються в курців, які відмовилися від куріння

- Чотири дослідження ФК/ФД показують, що профіль споживання нікотину в споживачів СЕНТ порівняний із таким у курців сигарет: час досягнення максимальної концентрації нікотину є аналогічним, а максимальні концентрації нікотину в плазмі є порівняними зі звичайними сигаретами. Дослідження також показують, що ТВЕН так само впливає на бажання закурити, як і сигарета.

- У чотирьох дослідженнях зменшення впливу (два протягом 5 днів у закритих умовах та два протягом 5 днів у закритих умовах із подальшою 85-денною амбулаторною фазою) учасники, які перейшли із сигарет на СЕНТ, показали швидке (протягом одного дня після переходу) та стійке зниження рівня біомаркерів впливу ШПШР, який наблизився до зниження впливу в групі учасників, які відмовилися від куріння.

У цих дослідженнях також було зібрано дані про низку кінцевих результатів клінічного ризику. Ці кінцеві результати клінічного ризику відображають патомеханізми захворювання, які, як відомо, беруть участь у розвитку захворювань, пов'язаних із курінням, і є оборотними після припинення куріння. Результати досліджень показують, що через три місяці перехід на СЕНТ призвів до сприятливих змін кінцевих результатів клінічного ризику в тому ж напрямі, що і після 90 днів утримання від куріння.

- Дані, отримані в клінічних дослідженнях ФК/ФД та зменшення впливу показують, що ТВЕН у складі СЕНТ пропонує порівняльний досвід із сигаретами за різними показниками, включно з абсорбцією нікотину, споживанням та суб'єктивними реакціями (наприклад, бажання закурити, оцінка виробу). За більшістю суб'єктивних оцінок до кінця періоду дослідження (наприклад, 90 днів) ТВЕН отримав порівняні бали із сигаретами, що дає змогу припустити, що, як і передбачалося, дорослі курці вважають ТВЕН прийнятною заміною сигарет.
- Дані безпеки були зібрані у всіх клінічних дослідженнях і після переходу на СЕНТ не виявили будь-яких нових загроз безпеці в порівнянні зі звичайним курінням сигарет.

Сприйняття та поведінка споживачів

Чиста перевага для населення в результаті появи на ринку СЕНТ буде залежати від того, чи приймуть її дорослі курці, і як дорослі курці, які перейшли на цей виріб, його фактично використовуватимуть. Компанія Філіп Морріс Інтернешнл провела дослідження сприйняття та поведінки споживачів, щоб оцінити потенційний ефект, який ТВЕН у складі СЕНТ та її маркетингу може вплинути на здоров'я населення. Дослідження включають (1) програми оцінки сприйняття та поведінки (РВА) за участю понад 10 000 дорослих курців та тих, хто не курить, розроблені відповідно до Проекту настанови FDA США щодо застосування тютюнових виробів із модифікованим ризиком (FDA, 2012), (2) маркетингові дослідження «Перевірки всієї пропозиції» (WOT), у яких оцінювалися моделі вживання СЕНТ дорослими курцями, (3) панельні дослідження споживачів для вимірювання моделей використання СЕНТ серед покупців СЕНТ у реальних умовах та (4) початкові післяпродажні перехресні пілотні дослідження з метою оцінки поширеності СЕНТ. Важливо:

- Якісні та кількісні дослідження сприйняття та поведінки послідовно показали, що дорослі курці вказують на суттєвий позитивний намір використовувати СЕНТ;
- Дані передпродажного дослідження фактичного використання, проведеного в США, та досліджень перевірки пропозицій, проведених у Німеччині, Італії, Японії, Південній Кореї та Швейцарії, показали, що дорослі курці приймають СЕНТ як заміники традиційних сигарет;
- Дані постмаркетингового панельного дослідження споживачів в Італії показують, що найпоширенішими моделями споживання серед покупців СЕНТ є виняткове використання СЕНТ (тобто ≥ 95 % споживання тютюну посідає СЕНТ);
- Дослідження РВА постійно показували, що СЕНТ не є привабливою для дорослих, які не курять, про що свідчить низький рівень наміру використовувати СЕНТ серед дорослих колишніх курців, дорослих, які ніколи не курили, і молодих дорослих людей, які ніколи не курили. Ці групи не цікавилися СЕНТ із трьох основних причин: (1) той факт, що ТВЕН

містить тютюн та нікотин, що спричиняють звикання; (2) той факт, що ТВЕН може завдати шкоди здоров'ю і (3) що він не для колишніх курців і не для тих, хто ніколи не курил; а також

- Дані постмаркетингових перехресних пілотних досліджень, проведених у Японії після появи на ринку ТВЕН у складі СЕНТ, показують, що поява СЕНТ призвела до незначних показників початку куріння серед дорослих, які ніколи не курили, і рецидивів серед колишніх курців.

Постмаркетингові оціночні дослідження та нагляд

Для збору відповідних даних про безпеку, сприйняття та поведінку споживачів, а також про результати для здоров'я, з метою скорочення розриву між передпродажною оцінкою ризиків та довгостроковими епідеміологічними дослідженнями в реальних умовах, компанія Філіп Морріс Інтернешнл запровадила програму постмаркетингової оцінки. У цей час продовжуються дослідження з оцінки моделей використання та сприйняття виробу, а також дослідження впливу СЕНТ на розвиток захворювань, пов'язаних із курінням.

Крім того, на ринках, на яких присутні СЕНТ, компанія Філіп Морріс Інтернешнл впровадила систему нагляду, а дані про безпеку збираються з допомогою пасивного та активного нагляду. Пасивний нагляд ґрунтується на спонтанних повідомленнях про небажані явища (НЯ), що надійшли, наприклад, від споживачів (основне джерело інформації) або медичних працівників. Активний нагляд означає активний збір компанією Філіп Морріс Інтернешнл даних про безпеку, наприклад, з допомогою стимульованих повідомлень, наданих дослідниками під час інтервенційних клінічних досліджень. Усі НЯ, незалежно від їхнього джерела, будуть об'єднані в єдину базу даних із безпеки, закодовані та узагальнені в щорічному оновлюваному звіті з безпеки (SUR).

З метою перевірки наявності тенденцій появи нових ризиків, потенційно пов'язаних із використанням виробу, регулярно проводиться виявлення сигналів безпеки. Компанія Філіп Морріс Інтернешнл проводить періодичні (щомісячно) та спеціальні заходи щодо виявлення сигналів безпеки поточних даних про небажані явища. Такий спеціальний аналіз може бути ініційований навіть одним незвичайним явищем, про яке було повідомлено. Усі виявлені сигнали безпеки ретельно аналізуються та описуються в SUR.

Широкий спектр цієї програми оцінки надасть можливість отримати уявлення про вплив СЕНТ на окремих споживачів та здоров'я населення.

Аналіз співвідношення ризику та переваг

Оцінка співвідношення ризику та переваг ТВЕН має враховувати наукові дані, узагальнені вище. Однак найважливішим є те, що ці дані варто розглядати в контексті поширеності куріння, ймовірних темпів відмови від куріння та зниження шкоди від тютюну. Не дивлячись на те, що розповсюдженість куріння в багатьох країнах за останні сорок років знизилася, сигарети продовжують курити понад мільярд людей. Прогнози Всесвітньої організації охорони здоров'я показують, що це число, ймовірно, у майбутньому залишиться незмінним (Vilano et al, 2015). Хоча багато курців зацікавлені в спробах кинути курити, показники довгострокової відмови від куріння залишаються дуже низькими. Наприклад, за даними Головного медичного офіцера США (Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США, 2010), попри те, що близько 45 % курців кидають курити за один день, лише приблизно 5 % вдається досягти тривалого утримання протягом одного року й більше.

Визнаючи це, багато експертів у галузі охорони здоров'я виступають за те, щоб уряди ухвалили політику зниження шкоди від тютюну на додаток до інших основних стратегій зниження шкоди, пов'язаної з курінням (тобто профілактики та припинення куріння). *«Зниження шкоди від тютюну спрямоване на заохочення вживання менш небезпечних форм тютюну/нікотину тими, хто воліє не утримуватися від усіх тютюнових/нікотинових виробів.»* (Kiviniemi and Kozlowski, 2015).

Королівський коледж лікарів Великобританії (RCP) заявив у 2007 р. (Royal College of Physicians, 2007) і підтвердив у 2016 р. (Royal College of Physicians, 2016), що *«оскільки більша частина шкоди, що завдається курінням, виникає не через нікотин, а через інші компоненти тютюнового диму, здоров'я та очікувана тривалість життя сьогоднішніх курців можуть бути радикально покращені шляхом заохочення якнайбільшої кількості людей до переходу на бездимні джерела нікотину.»* А й дійсно, Королівський коледж лікарів заявив: *«Зниження шкоди, як доповнення до традиційної політики боротьби проти тютюну, може запропонувати засіб для запобігання мільйонам смертей серед курців тютюну тільки у Великій Британії.»*

Основою зниження шкоди від тютюну є розробка та наукове обґрунтування тютюнових та нікотинових виробів, які знижують рівень шкоди, пов'язаної з їхнім вживанням. Сьогодні з'являється все більше виробів, які можуть бути віднесені до *постійного ризику*, причому горючі вироби, такі як сигарети, перебувають на найвищому рівні такого ризику, а вироби, які не пов'язані з горінням, перебувають на нижчому рівні ризику. Експерти та організації в галузі охорони здоров'я, а також регулювальні органи в рамках такого постійного ризику нині серйозно розглядають роль виробів без використання горіння (FDA, 2016; Royal College of Physicians, 2016).

ТВЕН, що використовується в складі СЕНТ, як обговорювалося вище, був розроблений у такий спосіб, щоб максимально знизити ризик у континуумі ризику, водночас зберігаючи привабливість для дорослих курців, які інакше продовжували б курити сигарети. Наведені наукові дані показують, що повний перехід на ТВЕН як частину СЕНТ може становити менший ризик заподіяння шкоди, ніж продовження куріння сигарет. Значне зниження рівнів ШПШР в аерозолі ТВЕН у порівнянні із сигаретним димом, значне зниження токсичності та мутагенності, а також зниження біомаркерів впливу ШПШР вказують на те, що СЕНТ може забезпечити перевагу зниження ризику для дорослих курців у порівнянні з курцями сигарет.

Що стосується нікотину, органи охорони здоров'я визнають, що, хоча він і спричиняє звикання й не є безпечним (і, отже, не підходить, зокрема, для молоді, вагітних жінок і тих, хто не курить), нікотин не є основною причиною захворювань, пов'язаних із курінням. Наприклад, Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США заявило (FDA, 2016): *«Вдихання нікотину (тобто нікотину без горіння) становить менший ризик для користувача, ніж вдихання нікотину, що надходить із димом від продуктів горіння тютюну,»* і що, хоч і не без ризику, *«нікотин не спричиняє хронічних захворювань, пов'язаних із вживанням тютюну...»* Так само Макнейл зазначила (Royal College of Physicians, 2012, р.31): *«Оскільки нікотин сам по собі не є дуже небезпечним наркотиком, заохочення курців до отримання нікотину з джерел, не пов'язаних зі спалюванням тютюну, є потенційним засобом зниження захворюваності та смертності без необхідності долати свою залежність від нікотину.»*

Нікотин важливий, тому що профіль доставки нікотину та отримуваних від тютюнових виробів суб'єктивні реакції є критичними компонентами задоволеності виробом та його фактичним використанням. Як обговорювалося вище, одна справа розробити тютюновий виріб, який менш небезпечний, ніж сигарети чи куріння; зовсім інше – зробити продукт прийнятним та привабливим, щоб дорослі курці захотіли перейти на нього із сигарет. Заподіяння меншої шкоди саме по собі без сумніву принесе мало користі охороні здоров'я населення. Дивись рівняння зниження шкоди на Ertor! R eference source not found..



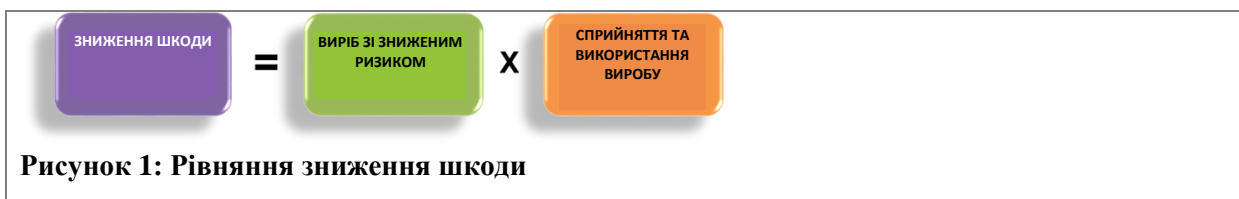


Рисунок 1: Рівняння зниження шкоди

Як зазначалося вище, ТВЕН у складі СЕНТ був розроблений, щоб максимально наблизитися до смаку, задоволення, нікотинового профілю та ритуалу куріння сигарети, щоб полегшити перехід для нинішніх дорослих курців.

Потенційні ризики, пов'язані з використанням ТВЕН у складі СЕНТ, включають (1) довгостроковий ризик вдихання аерозолу для користувачів, (2) звикання та (3) шкоду для населення від початку куріння тими, хто ніколи не курил, або колишніми курцями та нездатністю кинути для активних курців; Компанія Філіп Морріс Інтернешнл визнає, що ТВЕН у складі СЕНТ не є виробом без ризику. Виріб доставляє нікотин та містить ШПШР у значно менших кількостях у порівнянні із сигаретами. Ці ризики враховуються в рамках комплексної програми оцінки компанії, включно з кроками щодо оцінки ризиків, пов'язаних із заподіянням шкоди населенню. Сукупність доказів є надзвичайно обнадійливою як з погляду індивідуального потенціалу зниження ризику, так і з погляду оцінки наслідків шкоди для населення. Ці дані свідчать про те, що оцінка співвідношення ризику та користі ТВЕН, особливо в контексті продовження куріння, показала б, що користь виробу – його потенційна користь для курців та населення – перевищує потенційні ризики.

Також варто зазначити, що в липні 2020 року FDA США дозволило випуск IQOS як «першого тютюнового виробу, який отримав дозвіл на «модифікацію впливу», що дозволяє продавати виріб як такий, що містить знижений рівень або становить зменшений вплив речовини, або як вільний від речовини, коли очікується, що видання дозволу піде на користь здоров'ю населення» (Посилання на накази FDA про модифікацію ризиків, опубліковані 7 липня 2020 р.: <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/modified-risk-orders>). Цей дозвіл був наданий на тій підставі, що «наукові дані, доступні без проведення довгострокових епідеміологічних досліджень, демонструють, що в подальших дослідженнях досить ймовірно досягти відсутнього та суттєвого зниження захворюваності чи смертності серед окремих споживачів тютюну.»⁷

Професор Рольф Басс, незалежний експерт та колишній керівник Відділу доклінічних досліджень BfArM у Німеччині та відділу лікарських засобів для людини в ЕМА, проаналізував наукові дані компанії Філіп Морріс Інтернешнл та представив аналіз співвідношення ризику та користі використання ТВЕН у складі СЕНТ. У звіті робиться висновок, що:

- СЕНТ може бути альтернативою куріння для дорослих курців, які хочуть і надалі вживати тютюнові вироби. СЕНТ було досліджено відповідно до визнаного набору сучасних вимог, які необхідно виконати для проведення належної оцінки співвідношення ризику та користі.
- Висновком оцінки співвідношення ризику та користі є те, що користь від виняткового використання СЕНТ переважає ризик у контексті широкого використання традиційних сигарет, й експерт рекомендує використовувати СЕНТ як можливу альтернативу та підтримку для утримання від куріння звичайних сигарет.

⁷ Науковий огляд застосування тютюнових виробів із модифікованим ризиком (MRTPA) відповідно до Розділу 911(d) Закону про запобігання куріння в сім'ї та боротьбу проти вживання тютюну – Звіт керівника технічного проекту (TPL) доступний за адресою: <https://www.fda.gov/media/139796/download>

- Жодних невідомих або нових загроз безпеці під час використання СЕНТ не виявлено.
- СЕНТ виробляє ШПШР у кількостях, значно менших у порівнянні зі звичайними сигаретами; отже, застосування СЕНТ демонструє ефекти, близькі та ідентичні ефектам, що спостерігаються у разі припинення куріння.
- Визначення довгострокових переваг можна оцінити після виходу продукту на ринок та збору додаткових епідеміологічних даних.