

Logo	ACTO Association of Clinical Trials Organizations
------	--

4 Malaya Dmitrovka ul., office 5, 127006, Moscow +7 (495) 699-41-98

E-mail: info@acto-russia.org

No. 379-к dated 05 March 2019

To: V.I. Skvortsova, Minister of Healthcare of Russia
M.A. Murashko, Head of Roszdravnadzor

Dear Veronika Igorevna!

Dear Mikhail Albertovich!

We would hereby like to inform you that the current Russian legislation contains the requirement which cannot be reasonably complied with by the international multicenter clinical trials. The companies carrying out such trials in Russia become hostages of legal absurdity and involuntary violators of the rules of the game established.

In accordance with Part 11 of Article 40 of the Law " On Circulation of Medicines", within three months after completion of the trial the organization that received permission to carry it out, must submit a "report on the findings of clinical trial of a medicinal product for medical use on the basis of conclusions of the medical organizations involved in this trial" to the Ministry of Health of the Russian Federation.

Everyone who has ever dealt with the international trials knows that the results of such trials cannot be reasonably provided within three months. The final report is prepared by sponsor of the trial based on the analysis of data obtained from the clinical centers of all the countries participating therein and is usually ready not earlier than six months after the trial is completed.

Realizing the impossibility of being in compliance with the above legal requirement, ACTO (Association of Clinical Trials Organizations), as soon as the requirement has been enacted, developed a "template" report - a lengthy and formal document which was submitted by most companies to the Ministry of Healthcare with the sole purpose - to meet the requirements provided by the law in a timely manner. The reports thus prepared were accepted by the Ministry of Healthcare and were never analyzed/processed in any way - for the purpose of that, the current legislation does not even establish any procedures. The second way of conditional "circumvention" of the requirement was to apply to the Ministry of Healthcare with a promise to submit the final report upon actual release thereof by the company. The procedure described, apparently, satisfied all parties of the process and would have existed further, if it wasn't for the adoption, in 2016, of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, dated 1 April 2016 No. 200H, which established the rules of good clinical practice.

The rules thus adopted determined the content of the report (Paragraph 9 of the rules). In fact, it represents an abbreviated version of the international document - ICH E3. It was found unobjectionable, excepting for two points:

- 1) the report having such a content cannot be reasonably prepared within three months after completion of the international project;
- 2) such a report cannot be prepared by a single researcher of a clinical center, cannot be provided to organizer of the clinical trial and to an independent ethics committee, as required by Paragraph 61 of the rules, for one simple reason. Researchers in multicenter trials do not deal with collection, processing and statistical analysis of the information, as it is methodologically incorrect. The data is aggregated and analyzed by the sponsor's team.

Thus, the situation that arose with adoption of the rules was absurd: a company is able to provide the report required, but other than within the set term and other than based on the "reports of researchers".

The requirement for submission of the report (both for the researchers and for the company-organizer of a clinical trial) were included in the checklist approved by the order of Roszdravnadzor (Federal Service for Surveillance in Healthcare) dated 9 November 2017 No. 9438. So, according to Par. 3.49, an inspector must, when carrying out due diligence of a legal entity to whom the permission for implementation of a clinical trial has been issued, ensure actual submission of the report on the results of the clinical trial to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation within a three-month term. And, in accordance with Par. 4.33, when carrying out due diligence of a medical organization, inspector must ensure that the researcher has provided organizer of the trial and Independent Ethics Committee (IEC) with the report on completion of the clinical trial prepared in accordance with Paragraph 9 of the Rules of Good Clinical Practice.

The requirement for submission of the report prepared according to the established format applies to the trials for which the applications were files after 4 September 2016. It concerns those trials which are currently being completed or nearly completed.

The industry's attempt to find a way out of the situation was in vain. It is more complicated now to follow the previous experience of writing an "empty" document. Under most items of the "report of the researcher" we will have to add "not applicable to the international trials." At the same time, according to the procedure established, the report is to be accompanied by a lot of additional documents (Protocol and amendments thereto, individual registration card forms and consent forms, etc.). Those are the sponsor's documents, but, according to the letter of the law, a researcher of each center must supplement their report therewith and submit them to the original author and owner thereof. In theory organization of such work is possible. But it requires significant time and mobilization of resources down to the need to allocate individual staff to do such work. Let me say it again, the resources are required to give appearance of "reports" which are not, in fact, the actual trial reports. The company will still be unable to prepare and submit its report to the Ministry of Healthcare within the statutory deadlines. At the same time, let me say it again, neither the reports that give appearance, nor any actual reports will be subject to any analysis at the above stage, the current regulatory system having no procedure for assessment thereof.

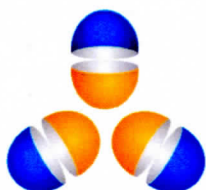
We do not want to be engaged in absolutely useless and absurd work. We are aware that failure to comply with the requirements entails recording of the violations by Roszdravnadzor acting as the supervisory authority. We also understand the needlessness of begging indulgence: the law is the law, and it must be complied with. The purpose of this appeal is to notify the management of the two relevant departments ("legislative" and "executive"), in official manner, that the rules prescribed by the industry are inexecutable. Diligent participants of the market, being accustomed to meet the most stringent international requirements, are exposed to constrained violation of the Russian regulations. Such violation does not pose any threat to health of patients, does not entail any negative consequences for the state or for the society. But, nevertheless, it is a formal violation of the existing requirements. And as long as the Ministry of Healthcare and Roszdravnadzor come to an agreement and amend the legislation, such violation is unavoidably widespread.

With best regards,

Executive Director

(signed)

S.S. Zavidova



АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, офис 5, +7 (495) 699-41-98

E-mail: info@acto-russia.org

№ 379-к от 05.03. 2019 г.

Министру здравоохранения России
В.И. Скворцовой

Руководителю Росздравнадзора
М.А. Мурашко

Уважаемые Вероника Игоревна!

Уважаемый Михаил Альбертович!

Настоящим хотим проинформировать вас о том, что действующее российское законодательство содержит невыполнимое для международных многоцентровых клинических исследований требование. Компании, проводящие в России такие исследования, являются заложниками правового абсурда и невольными нарушителями установленных правил игры.

В соответствии с частью 11 статьи 40 закона «Об обращении лекарственных средств» в трехмесячный срок после окончания исследования организация, получившая разрешение на его проведение, «на основании заключений медицинских организаций, проводивших это исследование» должна направить в Минздрав России «отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».

Всем, кто когда-либо имел дело с международными исследованиями, известно, что результаты таких исследований невозможно представить в трехмесячный срок. Финальный отчет составляется спонсором исследования на основании анализа данных, полученных из клинических центров всех участвовавших стран и бывает готов, как правило, не раньше, чем через полгода после окончания исследования.

Понимая невыполнимость установленного законом требования, АОКИ с начала его действия разработала «шаблон» отчета – пространный и формальный документ, подававшийся большинством компаний в Минздрав с исключительной целью – закрыть требование закона в установленные сроки. Составленные таким образом отчеты принимались Минздравом и никак не анализировались/обрабатывались – для этого действующим законодательством даже не установлено никаких процедур. Вторым способом условного «обхода» нормы было обращение в Минздрав с обещанием представить финальный отчет после его реального выпуска компанией. Описанный порядок, судя по всему, удовлетворял все стороны процесса и существовал бы и дальше, если бы не принятие в 2016 году приказа Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н, утвердившего правила надлежащей клинической практики.

Принятые правила определили содержание отчета (пункт 9 правил). По сути, это сокращенная версия международного документа – ICH E3, не вызывающая никаких возражений, если бы не два момента:

- 1) отчет подобного содержания не может быть готов в течение трех месяцев после окончания международного проекта;
- 2) такой отчет не может быть подготовлен отдельно взятым исследователем клинического центра, быть предоставлен организатору клинического исследования и в независимый этический комитет, как того требует пункт 61 правил, по одной простой причине. В многоцентровых исследованиях исследователи не занимаются сбором, обработкой и статистическим анализом информации, так как это методологически абсолютно некорректно. Данные агрегируются и анализируются командой спонсора.

Таким образом, с принятием правил возникла абсурдная ситуация: компания может предоставить требуемый отчет, но не в рамках установленного срока и составленный уж никак не на основе «отчетов исследователей».

Нормы об отчетах (как исследователей, так и компании-организатора клинического исследования) вошли в состав проверочного листа, утвержденного приказом Росздравнадзора от 9 ноября 2017 г. № 9438. Так, согласно п. 3.49 инспектор при проверке юридического лица, на имя которого выдано разрешение на проведение клинического исследования, должен убедиться в факте предоставления в Минздрав России в трехмесячный срок отчета о результатах клинического исследования. А согласно п. 4.33 при проверке медицинской организации он должен убедиться, что исследователь предоставил организатору исследования и НЭК подготовленный им в соответствии с пунктом 9 Правил надлежащей клинической практики отчет о завершении клинического исследования.

Требование об отчете установленного формата распространяется на исследования, заявление на проведение которых поданы после 4 сентября 2016 г. То есть на те, которые как раз сейчас заканчиваются либо приближаются к окончанию.

Попытка индустрии найти выход из сложившейся ситуации ни к чему не привела. Пойти по уже испробованному пути написания «пустого» документа уже сложнее. Под большинством пунктов «отчета исследователя» придется писать «не применимо к международным исследованиям». При этом, согласно установленному порядку, отчет сопровождается массой дополнительной документации (протоколом и поправками к нему, формами индивидуальной регистрационной карты и формами информированного согласия и пр.). Это документы спонсора, но, согласно букве закона, исследователь каждого отдельно взятого центра должен дополнить ими свой отчет и отправить их первоначальному автору и владельцу. Теоретически организация такой работы возможна. Но она требует привлечения значительных временных и материальных ресурсов, вплоть до необходимости выделения отдельных сотрудников для этой работы. Повторим, эти ресурсы требуются для создания видимости «отчетов», таковыми, по сути, не являющихся. Компания все равно не сможет составить и направить в Минздрав свой отчет в установленные законом сроки. При этом, повторимся, никакому анализу на данном этапе ни мнимые, ни реальные отчеты подвергаться не будут, никакой процедуры их оценки действующая регуляторная система не имеет.

Мы не хотим заниматься абсолютно бесполезной, абсурдной работой. Мы осознаем, что невыполнение требования влечет за собой фиксацию нарушения со стороны контролирующего органа – Росздравнадзора. Мы также понимаем бесполезность вымаливания индульгенции: есть закон, и он должен выполняться. Целью настоящего

обращения является официальное доведение до сведения руководства двух профильных ведомств («законодательного» и «исполнительного» звена), что предписанные индустрии правила являются невыполнимыми. Добросовестные участники рынка, привыкшие выполнять самые строгие международные требования, оказались поставлены в условия вынужденного нарушения российских правил. Нарушение это не представляет собой никакой угрозы здоровью пациентов, не влечет за собой каких-либо негативных последствий для государства или общества. Но оно, тем не менее, является формальным нарушением действующих требований. И до тех пор, пока Министерство здравоохранения и Росздравнадзор не договорятся между собой и не исправят законодательство, нарушение это будет неизбежно носить массовый характер.

С уважением,

Исполнительный директор



С.С. Завидова