Framework Contract Commission 2011
EUROPEAID/129783/C/ SER/multi

Lot 1: Studies and technical assistance in all sectors

Letter of Contract No. 2011/276014

Сотрудничество в области клинических исследований

# Аналитический отчет

Сентябрь 2012 года

Данный проект финансируется
**Европейским союзом**

Проект осуществляется
**Консорциумом EPRD**

Сотрудничество в области клинических исследований

Договор об оказании услуг № 2011/276014

# Аналитический отчет

13 сентября 2012 года

**ОГРАНИЧЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ**

Настоящий отчет был подготовлен при финансовом содействии Европейской комиссии. Мнения, изложенные в настоящем документе, являются мнениями консультантов и, соответственно, никоим образом не отражают официальное мнение Европейской комиссии

**Составители отчета:**

Д-р Франс ван Андел
Д-р Вернер Гилсдорф

Внутренний номер EPRD: 2011-098

**Наименование и адрес исполнителя**

Управление экономической политики и регионального развития EPRD (Economic Policy and Regional Development — экономическая политика и региональное развитие)

ул. Школьна, 36А,
г. Кельце, Польша, 25–604

Телефон: +48-41-3453271
Факс: +48-41-3452587
Адрес электронной почты: eprd@eprd.pl

# Содержание

**Глоссарий аббревиатур и сокращений ..... 5**

**Общие административные замечания по проекту ..... 6**

**Сводная информация ..... 8**

**1. Организация проекта и краткий обзор ..... 14**

1.1. Цели и задачи проекта ..... 14

1.2. Деятельность и временные рамки ..... 14

**2. Часть I — Законодательство ..... 15**

2.1. Обзор законодательства ..... 15

2.2. Область регламентирования (перекрестные ссылки) ..... 18

**3. Часть II — Структура, статус, организация и рабочие процедуры компетентных органов в РФ ..... 20**

3.1. Оценка внедрения равносильных положений, регулирующих клинические исследования в Российской Федерации ..... 21

3.2. Структура, статус, организация и рабочие процедуры компетентных органов, регулирующих сферу клинических исследований в РФ ..... 21

3.2.1 Министерство здравоохранения и социального развития (МЗСР): функции и организация ..... 22

3.2.2 Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Росздравнадзор (РЗН): Функции и организация ..... 30

**4. Часть III — Практики в сфере клинических исследований в РФ ..... 34**

4.1. Процесс подачи заявления на проведение клинического исследования ..... 34

4.2. Клинические исследования как часть процесса подачи заявления на получение регистрационного удостоверения в РФ ..... 40

4.2.1. «Локальные регистрационные исследования» ..... 40

4.3. Контроль соблюдения правил GCP при проведении клинических исследований; обеспечение соответствия ..... 42

4.3.1. Организация контроля соблюдения правил GCP; Нормативно-правовая/законодательная база и объем ..... 42

4.3.2. Типы проводимых инспекций ..... 43

4.3.3. Проведение инспекций GCP ..... 43

4.3.4. Инспекции GCP, проводимые в РФ ..... 45

4.4. Безопасность лекарственных средств, фармаконадзор ..... 46

4.5. Участие в инспекциях GCP ..... 48

**5. Установленные различия между соответствующими нормативно-правовыми актами в ЕС и РФ и рекомендации ..... 50**

**6. Анализ полученного опыта, выводы и заключения ..... 54**

**7. Приложения ..... 56**

7.1. Приложение 1 — Перечень законов, приказов, постановлений и иных нормативно-правовых документов, регулирующих клинические исследования в РФ56

7.2. Приложение 2 — Перечень нормативно-правовых/законодательных ключевых документов, регулирующих клинические исследования в ЕС ..... 60

7.3. Приложение 3 — Иная вспомогательная литература, отчеты, публикации и т.д. в данной области ..... 61

7.4. Приложение 4 — Структура закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ — общий обзор ..... 63

7.5 Приложение 5 — Отчеты по результатам совместных инспекций, проведенных в мае-июне 2012 года..... 66

# Глоссарий аббревиатур и сокращений

| | |
|---|---|
| **АОКИ** | Ассоциация организаций по клиническим исследованиям |
| **БЭ (исследования)** | Биоэквивалентность (исследования) |
| **КиПД** | Корректирующие и предупреждающие действия |
| **CHMP** | Комитет по лекарственным препаратам для применения человеком |
| **DRA** | Drug Regulatory Authority — Орган по регулированию обращения лекарственных средств |
| **EMA** | Европейское агентство по лекарственным средствам |
| **ЕС** | Европейский союз |
| **FDA** | Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки |
| **GCP** | Good Clinical Practice — Надлежащая клиническая практика |
| **GLP** | Good Laboratory Practice — Надлежащая лабораторная практика |
| **GMP** | Good Manufacturing Practice — Надлежащая производственная практика |
| **ICH** | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для применения человеком |
| **IEC** | Independent Ethics Committee — Независимый комитет по этике |
| **ИЛП** | Исследуемые лекарственные препараты |
| **ММКИ** | Международные многоцентровые клинические исследования |
| **ЭСО** | Экспертный совет организации |
| **MAA** | Marketing Authorisation Application — Заявление на получение регистрационного удостоверения лекарственного препарата |
| **МЗСР** | Министерство здравоохранения и социального развития |
| **QA** | Quality Assurance — система обеспечения качества |
| **СМК** | Система менеджмента качества |
| **РФ** | Российская Федерация |
| **РЗН** | Федеральная служба Российской Федерации по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Росздравнадзор |
| **СОП** | Стандартная операционная процедура |
| **ТЗ** | Техническое задание |

## Общие административные замечания по проекту

Группа консультантов хотела бы отметить тот факт, что данный Аналитический отчет отражает положение по состоянию **до июля 2012 года**. Ввиду ограниченных сроков проекта дальнейшие изменения в фармацевтическом законодательстве ЕС и РФ, которые могут быть внесены после июля 2012 года, не будут учитываться в настоящем документе.

**Переводы**

Законы, постановления Правительства и приказы органов исполнительной власти, перечисленные в Приложении 1, были получены на русском языке в Министерстве здравоохранения и социального развития (МЗСР; г-жа Беда) или были найдены на веб-сайтах Министерства и/или Правительства.

Правовой департамент МЗСР не располагает переводами соответствующих законодательных документов на английский язык, при этом данный департамент не удостоверяет и не утверждает переводы. Соответственно, эксперты нашли английские переводы в сети Интернет, в частности, на веб-сайте Ассоциации организаций по клиническим исследованиям (АОКИ). Английские версии документов были направлены в Бюро переводов «РОЙД» (www.roid.ru) для оценки правильности и точности переводов и удостоверения данных документов. Данное Бюро является сертифицированным переводчиком русско-английских текстов. Все соответствующие тексты документов ЕС в настоящее время доступны на русском языке.

**Запланированный пересмотр Директивы 2001/20/ЕС**

В настоящее время осуществляется пересмотр «Директивы по клиническим исследованиям» 2001/20/ЕС. «Концепция для общественного обсуждения» была опубликована 09 февраля 2011 года (SANCO/C8/PB/SF D(2011) 143488). Раздел 3 представляет оценку «Обеспечения соответствия надлежащей клинической практике при клинических исследованиях, проводимых в третьих странах». Основными вопросами являются: (1) обеспечение проведения исследований в третьих странах в соответствии с GCP при представлении данных в ЕС в рамках процесса получения регистрационного удостоверения, и (2) занесение клинических исследований в государственный реестр (EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials — Реестр клинических исследований органов по регулированию лекарственных средств Европейского союза)). Предполагается, что пересмотренная версия не вступит в силу в течение ближайших нескольких лет.

17 июля 2012 года Комиссия приняла «Предложение Европейского парламента и Совета по регулированию клинических исследований лекарственных препаратов для применения человеком», отменяющее Директиву 2001/20/ЕС.

**Внесение изменений и дополнений в Закон «Об обращении лекарственных средств»**

Экспертный совет по развитию конкуренции в социальной сфере и в области здравоохранения Федеральной антимонопольной службы Российской Федерации объявил на собрании, проведенном 05 марта 2012 года, что проект Федерального закона «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» был представлен в Министерство здравоохранения и социального развития для согласования. Данные изменения и дополнения включают изменения в системе аккредитации клинических баз *(т.е.* упразднение системы), а также

сокращение требуемого 5-летнего опыта работы для исследователей до 2 лет. Кроме того, эксперты были проинформированы [лит.9], что в настоящее время пересматривается, в частности, требование о проведении так называемых подтверждающих клинических исследований (см. главу 4.2.1) в процессе подачи заявления на получение регистрационного удостоверения.

**Утверждение/регистрация нормативно-правовых документов**

Российские нормативно-правовые документы, такие как приказы органов исполнительной власти (изданные министерствами и прочими государственными органами), для вступления в силу должны регистрироваться/утверждаться Министерством юстиции.

**Благодарность**

Группа проекта благодарит г-жу Светлану Завидову из Ассоциации организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) [лит.9] за разрешение использовать документы АОКИ, а также за многочисленные содержательные дискуссии.

# Сводная информация

**Общие сведения**

Большая часть данных, полученных в базовых клинических исследованиях, представленных для подачи заявления на получение регистрационного удостоверения в EMA, поступают из третьих стран, и Российская Федерация (РФ) является одним из ключевых участников в этом отношении. В действительности, около 60 процентов всех результатов клинических исследований, включенных в заявления на получение регистрационного удостоверения, направляемые в EMA, формируются за пределами ЕС, что подчеркивает важность согласования зарубежных систем GCP, таких как система GCP в РФ, с ЕС.

Указанные сведения основаны на обзоре соответствующих регулятивных/законодательных документов и были подтверждены в ходе трех совместных инспекций в РФ, которые были проведены в ходе реализации проекта в мае и июне 2012 года.

**В целом, можно утверждать, что соответствующие нормативно-правовые/законодательные базовые положения для проведения и контроля клинических исследований в ЕС и РФ равносильны:**

- Приказ № 266 [10] «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации» предусматривает, что «настоящие правила клинической обязательны для выполнения всеми участниками клинических исследований лекарственных средств на территории Российской Федерации». Однако данный приказ утвержден в 2003 году и обладает юридической силой только в тех частях, которые не противоречат положениям действующего законодательства.
- ГОСТ Р 52379-2005 [24], прямой перевод руководства ICH-GCP, обладает, как и в ЕС, юридическим статусом руководящих указаний. В дополнение к положениям, приведенным в [10], спонсоры международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) также руководствуются правилами ICH-GCP для обеспечения принятия результатов клинических исследований Органами ЕС по регулированию лекарственных средств.
- Локальные клинические исследования, которые могут проводиться исключительно в ходе процесса регистрации в РФ, должны соответствовать правилам клинической практики [10]. Однако инспекторы РЗН по вопросам GCP проверяют соблюдение GCP в соответствии с [10] и [24]. Аналогичная ситуация имеет место в отношении «Правил лабораторной практики» и «Правил производственной практики».

Однако имеется ряд различий, которые были установлены и распределены по следующим 4 (четырем) категориям:

**(1) Различия, которые могут затронуть права, безопасность и здоровье участника исследования, достоверность результатов исследования и, соответственно, принятие результатов клинического исследования DRA в ЕС:**

- Несмотря на то, что клинические исследования должны проводиться в соответствии с «Правилами клинической практики», это не является

обязательным требованием в рамках процесса регистрации/получения регистрационного удостоверения в РФ **[*D2*]**

- Определения, приведенные в Законе «Об обращении лекарственных средств» не всегда соответствуют определениям, приведенным в Директивах 2001/83/ЕС и 2001/20/ЕС **[*D3*]**
- В отношении клинических лабораторий, компьютерных систем, спонсоров и отделений CRO (contract research organization — контрактная исследовательская организация) для проведения I фазы клинических исследований, ведения документации и архивирования документов, биоаналитической части, фармакокинетического и статистического анализов исследований биоэквивалентности не проводится никаких специальных, отдельных инспекций **[*D15*]**
- Отсутствует единая классификация нежелательных явлений/нежелательных реакций в Законе [1, Статья 64] и [18] **[*D17*]**

**(2) Различия, ограничивающие характер и сферу исследований, которые могут проводиться в РФ, являющиеся, по сути, более строгими, чем в ЕС:**

- За исключением так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований заявления на проведение клинического исследования в РФ могут подаваться исключительно в ходе процесса регистрации **[*D1*]**
- Клинические исследования могут проводиться исключительно в соответствии с заранее установленными целями **[*D7*]**
- Клинические исследования, проводимые на здоровых добровольцах, *т.е.* исследования I фазы, с «лекарственными препаратами, произведенными за пределами РФ», запрещены, но разрешены для местных спонсоров. Кроме того, возможны исследования I фазы с иностранными медикаментами с участием пациентов ***[D8]***

**(3) Местные требования, превышающие требования, применяемые в ЕС:**

- Только определенные заявители/организации вправе организовывать клинические исследования ***[D9]***
- Клинические базы для проведения клинических исследований должны быть аккредитованы МЗСР ***[D10]***
- (Главные) исследователи должны иметь 5-летний опыт проведения клинических исследований, чтобы иметь право действовать в качестве исследователя в клиническом исследовании ***[D12]***
- Закон предусматривает очень строгие правила в отношении проведения клинических исследований на определенных группах уязвимых лиц, превышающие аналогичные правила в ЕС ***[D13]***
- «Локальные регистрационные исследования» в отношении безопасности и эффективности (за исключением ММКИ) должны повторяться (так называемые подтверждающие исследования) в процессе получения регистрационного удостоверения ***[D14]***

**(4) Прочие местные различия:**

- Статья 3 (5) Закона «Об обращении лекарственных средств» указывает, что результаты клинических исследований, проведенных за пределами РФ, признаются на основании «международных договоров» и/или по принципу взаимности ***[D4]***
- Прямые контакты заявителя с Советом по этике или Экспертной организацией запрещены ***[D5]***
- В РФ инспекции в отношении GCP проводятся на безвозмездной основе **[*D6*]**
- Лицензии на производство лекарственных средств выдаются Министерством промышленности и торговли, а не Органами по регулированию обращения лекарственных средств (или РЗН) **[*D11*]**
- РЗН не проводит инспекции за пределами страны **[*D16*]**

После того, как в 2010 году в РФ вступил в силу новый Закон «Об обращении лекарственных средств», в нормативно-правовую/законодательную базу и структуры, а также в деятельность организаций, связанных с проведением клинических исследований, были внесены существенные изменения. В области клинических исследований, за исключением функций «Контроль» и «Безопасность лекарственного средства и фармаконадзор», которые были переданы Росздравнадзору (РЗН), все прочие регулятивные функции были переданы Министерству здравоохранения и социального развития (МЗСР)

Многие заинтересованные лица разделяют общую позитивную точку зрения на изменения, вызванные введением в действие нового Закона «Об обращении лекарственных средств»: подача заявлений на проведение клинического исследования, процесс регистрации и т.д. стали более прозрачными, быстрыми и должны происходить в строгие сроки.
Затруднения и задержки при внедрении новых положений, таких как процедура ввоза ИЛП и зарегистрированных медицинских препаратов (*например,* в качестве препаратов сравнения), правила в отношении страхования участников клинических исследований, и соблюдение сроков, установленных МЗСР для переаккредитации клинических баз на проведение клинических исследований, были устранены или пересматриваются в настоящее время.

Две трети всех разрешений на проведение клинических исследований, выданных в 2011 году в РФ, были для так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ), *т.е*. III фазы исследований. Как уже описано выше, данные исследования проводятся с соблюдением правил ICH-GCP для обеспечения принятия результатов клинических исследований DRA ЕС. Данное требование является дополнительным к «Правилам клинической практики», изложенным в приказе № 266 [10], которые являются «обязательными для выполнения всеми участниками клинических исследований лекарственных средств на территории Российской Федерации». Однако, согласно ICH-GCP, 5.2.1, «единоличную ответственность за качество и достоверность результатов исследований всегда несет спонсор»: следовательно, спонсоры обеспечивают (в своих собственных интересах) строгое соблюдение правил ICH-GCP.

Кроме того, необходимо отметить, что Директива ЕС по клиническим исследованиям, так же как и Закон «Об обращении лекарственных средств», в настоящее время пересматривается. В РФ некоторые поправки, *а именно* касающиеся биоподобных (biosimilars) препаратов и орфанных препаратов (orphan drugs), находятся в стадии подготовки, а требования в отношении проведения так называемых локальных регистрационных исследований будут пересмотрены.

**Актуальное фактическое дополнение:** После того, как новое Правительство РФ вступило в свои полномочия 21 мая 2012 года, был издан Указ Президента № 636 «О структуре федеральных органов исполнительной власти», который разделяет «Министерство здравоохранения и социального развития» на «Министерство здравоохранения» и «Министерство труда и социальной защиты». Параллельно, изменения были внесены в кадровый состав.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития была переименована в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.

**Основные положения**

**(1) В целом, можно утверждать, что соответствующие нормативно-правовые/законодательные базовые положения для проведения и контроля клинических исследований в ЕС и РФ равносильны**

Клинические исследования в РФ должны проводиться в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ № 266 [10]). Однако данный приказ утвержден в 2003 году и обладает юридической силой только в тех частях, которые не противоречат положениям действующего законодательства.

ГОСТ Р 52379-2005 [24], прямой перевод руководства ICH-GCP, обладает, как и в ЕС, юридическим статусом руководящих указаний. В дополнение к положениям, приведенным в [10], спонсоры международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) также руководствуются правилами ICH-GCP для обеспечения принятия результатов клинических исследований Органами ЕС по регулированию обращения лекарственных средств.

Локальные клинические исследования, которые могут проводиться исключительно в ходе процесса регистрации в РФ, должны соответствовать правилам клинической практики [10]. Однако это не является обязательным требованием в рамках процесса регистрации/подачи заявления на получение регистрационного удостоверения в РФ.

Инспекторы РЗН по вопросам GCP проверяют соблюдение GCP в соответствии с [10] и [24]. Аналогичная ситуация имеет место в отношении «Правил лабораторной практики» и «Правил производственной практики».

**(2) Имеется ряд различий, которые были установлены и распределены по 4 (четырем) категориям**

Данные различия описаны ранее и обобщенно приведены в Главе 6, Анализе полученного опыта, Выводах и Заключении:

Существуют 4 различия, которые могут затронуть права, безопасность и здоровье участника исследования, достоверность результатов исследования и, соответственно, принятие результатов клинического исследования DRA в ЕС (*D2, D3, D15, D17*). Однако данные различия — как и прочие установленные различия — не являются основными, свойственными системе различиями, и могут быть урегулированы в рамках запланированного пересмотра Закона «Об обращении лекарственных средств».

Различия, ограничивающие характер и сферу исследований, которые могут проводиться в РФ, являющиеся, по сути, более строгими, чем в ЕС (3 различия, *D1, D7, D8*), Местные требования, превышающие требования, применяемые в ЕС (5 различий, *D9, D10, D12, D13, D14*), отражают в целом более строгие положения в отношении проведения клинических исследований в РФ, в частности, это применяется к характеру и сфере клинических исследований. В качестве примера можно привести требования, согласно которым клинические базы должны быть аккредитованы МЗСР, только определенные заявители/организации вправе организовывать клинические исследования, исследователи должны иметь 5-летний опыт проведения клинических исследований, а также (за исключением так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований) заявления на проведение клинических исследований в РФ могут подаваться только в ходе процесса получения регистрации. В частности, требование повторять исследования на безопасность и эффективность (так называемые локальные регистрационные исследования), результаты которых уже были оценены в процессе «первоначальной» регистрации, и которые подвергают участников исследования ненужному риску (рискам), создают дополнительные затраты для заявителя и отсрочивают доступ населения к современным лекарственным средствам, должно быть пересмотрено.

Прочие местные различия (5 различий, *D4, D5, D6, D11, D16*) главным образом касаются административных, организационных вопросов без влияния на возможное совместное принятие результатов клинических исследований.

**(3) Нормативно-правовая/законодательная база должна стать более целостной (рекомендации)**

Следующие положения должны быть рассмотрены и могут быть добавлены в нормативно-правовые акты
(они не обязательно составляют трудность для взаимного принятия результатов клинических исследований как таковых, а некоторые из них уже выбраны для включения в следующую версию Закона [1]), *например*:
- должна существовать возможность подавать заявления на проведение клинических исследований независимо от процесса регистрации
- определения, например, для нежелательных явлений/реакций, должны быть согласованы с международными положениями
- Совет по этике должен быть уполномочен выдавать, помимо одобрения или отказа, условные одобрения на проведение клинических исследований (во избежание возобновления всего процесса подачи заявления в случае отказа)

- мнения других Независимых комитетов по этике должны учитываться
- должны быть предусмотрены положения в отношении биоподобных препаратов, педиатрических и орфанных препаратов
- инспекции в отношении конкретных аспектов GCP, например, компьютерных систем, фармаконадзора, должны быть возможны

# 1. Организация проекта и краткий обзор

## 1.1. Цели и задачи проекта

Согласно Техническому заданию [лит.1], были рассмотрены правила, действующие в Российской Федерации (РФ) и Европейском союзе (ЕС), в отношении (1) системы реализации, (2) контроля и (3) действий по обеспечению соблюдения надлежащей клинической практики (GCP). Ключевой задачей, которую было необходимо решить в ходе данной оценки, было установление, являются ли действующие в РФ правила в отношении реализации, контроля и обеспечения соответствия требованиям GCP (в клинических исследованиях медицинских препаратов для использования человеком) равносильными, в частности, соответствующим положениям Директив 2001/20/ЕС и 2005/28/ЕС.

## 1.2. Деятельность и временные рамки

Экспертная работа была начата 12 декабря 2011 года и была завершена в июле 2012 года. Согласно положениям договора о предоставлении услуг, эксперты совершили 3 визита в страну. Кроме того, 13 марта 2012 года было проведено инструктивное совещание по проекту в офисах SANCO (Santé et Consommateurs — Главное управление здравоохранения и защиты прав потребителей Европейской комиссии) в г. Брюсселе, а также 19 июня 2012 года была проведена видеоконференция. Делегации в Москву были направлены в феврале, апреле, мае и июне 2012 года. В общей сложности консультанты приняли участие в 3 инспекциях, которые были проведены инспекторами Росздравнадзора по вопросам GCP.

Результаты командировок зафиксированы в отчетах (Приложение 5).

В настоящем отчете представлены первичные **подробные сведения о полученных данных и результатах** различных заданий и анализов. Далее **составлены заключения с сопутствующими рекомендациями**. Рекомендации включают предложения по ликвидации возможных различий между нормативно-правовыми/законодательными системами для достижения взаимной договоренности.

# 2. Часть I — Законодательство

## 2.1. Обзор законодательства

Парламент является высшим законодательным органом по вопросам здравоохранения. **Закон «Об обращении лекарственных средств»** [1] является основополагающим законом, подкрепленным рядом постановлений Правительства, приказов (Министерства) и дополнительных нормативно-правовых актов, руководящих указаний и т.д., для внедрения его положений в практику.

В главе 2, *статьях 5 и 6*, соответственно, данного закона («полномочия») предусмотрены полномочия федеральных органов исполнительной власти и оганов исполнительной власти субъектов (*т.е.* регионов Российской Федерации) Российской Федерации (РФ) в сфере «обращения лекарственных препаратов». Термин «обращение» включает не только производство, распространение, хранение и отпуск лекарственных препаратов, но и сферы разработки лекарственных средств, ввоза, цен на лекарственные препараты, вплоть до утверждения программ профессиональной подготовки. В *статье 5, пункте 8* прямо указываются инспекции в целях проверки соблюдения «правил производственной практики» [25], но отсутствуют положения в отношении «клинической практики» [24] и «лабораторной практики» [26]; данные положения предусмотрены в статье 9, пункте 4.

Полномочия органов исполнительной власти субъекта РФ (*статья 6*) ограничены контролированием цен, установлением предельных размеров оптовых и розничных надбавок и разработкой региональных программ обеспечения населения лекарственными препаратами.

*Статья 9* уполномочивает национальные и региональные Органы по регулированию обращения лекарственных средств осуществлять контроль за лекарственными препаратами. *Пункт 4* определяет, что Государственный контроль соблюдения, *например,* правил лабораторной практики, клинической практики и производственной практики осуществляется посредством инспекций; также упомянуты лекарственные препараты для применения в ветеринарии. *Пункт 17 статьи 5* уполномочивает федеральные органы исполнительной властиприменять санкции в случаях нарушений законодательства; *а именно,* обеспечение соблюдения закона является ответственностью Министерства здравоохранения и социального развития (МЗСР) и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Росздравнадзор; РЗН).

В целом, положения данного закона в отношении определенных вопросов, например, в отношении этических аспектов клинических исследований, рассредоточены по всему тексту: одни и те же вопросы рассматриваются в нескольких статьях, *например,* вопросы в отношении этики предусмотрены в 4 статьях. Кроме того, права участников исследований и их страхование при участии в клинических исследованиях регулируются в нескольких статьях (статьи 43, 44), но являются, собственно, вопросами для Комитетов по этике.

С отдельными статьями Закона «Об обращении лекарственных средств» непосредственно связаны **постановления Правительства** (изданные Правительством Российской Федерации) и **(исполнительные) приказы** МЗСР, которые всесторонне регламентируют определенные вопросы, *например,* каким образом должны осуществляться регулятивные функции (перечень данных законов, постановлений и приказов прилагается [Приложение 1]).
Четвертым уровнем нормативно-правовых/законодательных постановлений являются **руководящие указания**, которые дают рекомендации в отношении интерпретации, толкования и соблюдения применимых нормативно-правовых актов. Они являются «прямыми рекомендациями» и, соответственно, не являются юридически обязательными (они становятся юридически обязательными только при включении в закон (законы) и/или нормативно-правовой акт (акты)). В РФ, например, руководство ICH-GCP было переведено непосредственно в рамках ГОСТа Р 52379-2005 («Национальный стандарт GCP в РФ») и таким образом имеет юридический статус руководящих указаний [24]. Приказ № 266 от 2003 года «Правила клинической практики» [10] имеет юридическую силу только в тех частях, которые не противоречат положениям действующего законодательства. Данный приказ устанавливает, что «данные правила клинической практики являются обязательными для выполнения всеми участниками клинических иследований лекарственных средств на территории Российской Федерации».

Заявления на проведение клинического исследования в РФ (за исключением так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований) могут быть представлены только в ходе процесса регистрации (1, статьи 14, 21)[***D1***]. В ЕС заявление на проведение клинического исследования не зависит от подачи заявления на получение регистрационного удостоверения.

За исключением так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований, заявления на проведение клинического исследования в РФ могут быть представлены только в ходе процесса регистрации [***D1***]

Невзирая на то, что клинические исследования должны проводиться в соответствии с Правилами клинической практики, это не является обязательным требованием в рамках процесса регистрации или процесса получения регистрационного удостоверения в РФ [1; статья 18][***D1***]. В ЕС принятие результатов клинических исследований в рамках процесса подачи заявления на получение регистрационного удостоверения осуществляется, только если клиническое исследование было проведено в рамках правил GCP.

Невзирая на то, что клинические исследования должны проводиться в соответствии с «Правилами клинической практики», это не является обязательным требованием в рамках процесса регистрации или процесса получения регистрационного удостоверения в РФ [1; статья 18][***D2***]

По существу нормативно-правовая/законодательная база, регулирующая клинические исследования, включает:

(1) Закон «Об обращении лекарственных средств», а также все изменения и дополнения к нему [1]

(2) Приказ № 266 от 19 июня 2003 года об утверждении «Правил клинической практики в РФ» (только определенные части) [10], а также перечень постановлений Правительства и приказов органов исполнительной власти в [Приложении 1]
(3) ГОСТ Р 52379-2005 («Национальный стандарт GCP в РФ»), равносилен руководству ICH-GCP [24]

В отношении контролирования соблюдения Правил клинической практики инспекциями, проводимыми компетентными органами, применяется недавно введенный в действие (26 января 2012 года) приказ 1091н [23]. Общие основания для проведения инспекции приведены в Федеральном законе № 294-ФЗ [4]. Однако данный закон предусматривает только общие правила для всех видов инспекций и не рассматривает никаких конкретных вопросов, касающихся клинических исследований:
(4) Приказ № 1091н «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по осуществлению контроля за проведением доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» [23]
(5) Федеральный закон № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» [4]

Как и в большинстве стран, не входящих в состав ЕС, часто затруднительно указать перекрестные ссылки на законодательство ЕС, и поэтому, как правило, требуется подробно прописывать все положения в законе или предусматривать данные сведения в отдельных постановлениях, нормативно-правовых актах и т.д.
Закон «Об обращении лекарственных средств» рассматривает только лекарственные препараты для применения человеком и/или для применения в ветеринарии; положения в отношении клинических исследований биоподобных препаратов, педиатрических и орфанных лекарственных средств не охватываются. Экспертам сообщили [лит. 12], что данные области будут рассмотрены в будущих изменениях и дополнениях к Закону. Клинические исследования медицинских изделий не входят в сферу настоящего отчета.

Определения, приведенные в Законе «Об обращении лекарственных средств», не всегда идентичны определениям, приведенным в Директивах 2001/83/ЕС [36] и 2001/20/ЕС [33]. В некоторых случаях это может ввести в заблуждение, например:
«Доклиническое исследование» *Статья 4, пункт 40*: более широкое определение, включающее физические, химические испытания (?), при этом в западных странах оно ограничивается фармакологическим/токсикологическим/фармакокинетическим тестированием на животных.

*Статья 3, пункт 5* указывает, что результаты клинических исследований, проведенных за пределами РФ, признаются на основании «международных договоров» и/или по принципу взаимности. Данное положение не действует в ЕС: клинические исследования, проведенные за пределами ЕС, признаются на основании принципов, «равносильных положениям Директивы 2001/20/ЕС». Соглашения о взаимном признании используются только в области GMP. Действует «Заявление о намерениях в отношении сотрудничества между Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

Соединенных Штатов Америки и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации", FDA-Росздравнадзор, 27 мая 2010 года [лит. 3].

Определения, приведенные в Законе «Об обращении лекарственных средств» не всегда идентичны определениям, приведенным в Директивах 2001/83/ЕС [36] и 2001/20/ЕС [33] [***D3***]

Статья 3 (5) Закона [1] указывает, что результаты клинических исследований, проведенных за пределами РФ, признаются на основании «международных договоров» и/или по принципу взаимности. Данные соглашения не действуют в ЕС [***D4***]

### 2.2. Область регламентирования (перекрестные ссылки)

Под данным заголовком составляется сравнительная таблица между соответствующими правовыми положениями ЕС и РФ в сфере клинических исследований. В частности, устанавливается, регламентируются ли, и в каком объеме, наиболее важные вопросы в сфере клинических исследований в РФ и ЕС (список взят из Директивы 2001/20/ЕС) [32]. Следующая сравнительная таблица может быть приведена:

| Вопрос | ЕС | РФ* |
|---|---|---|
| Защита участников клинических исследований | [33]: Статья 3<br>[34]: Статья 2 | [1]: Статья 43<br>[10] |
| Клинические исследования на несовершеннолетних | [33]: Статья 4 | [1]: Статья 43<br>[10] |
| Клинические исследования на недееспособных взрослых, которые не в состоянии дать информированное юридическое согласие | [33]: Статья 5<br><br>[34]: (10) | [1]: Статья 43<br><br>[10] |
| Комитет по этике | [33]: Статья 6<br>[34]: Статья 6 | [1]: Статья 14, 17, 19, 20<br>[10] [16], [19] |
| Начало проведения клинического исследования | [33]: Статья 9 | [1]: Статья 14-17, 19-26, 35, 36, 38-44<br>[10], [13] |
| Проведение клинического исследования | [33]: Статья 10 | [1]: Статья 30,31<br>[10], [20] |
| Обмен информацией | [33]: Статья 11 | [1]: Статья 64, 66<br>[17] |
| Приостановка исследования или нарушения | [33]: Статья 12 | [1]: Статья 40, 65<br>[10], [11] |
| Производство и ввоз исследуемых лекарственных препаратов (ИЛП) | [33]: Статья 13<br>[34]: Статья 9-15 | [1]: Статья 8, 23, 24, 45<br>[9] |

| | | |
|---|---|---|
| Маркировка | [33]: Статья 14 | [1]: Статья 46<br>[10] |
| Проверка соответствия исследуемых лекарственных препаратов надлежащей клинической и производственной практике | [33]: Статья 15<br>[34]: Статья 11 | [1]: Статья 45 |
| Уведомление о нежелательных явлениях | [33]: Статья 16 | [1]: Статья 64, 66<br>[10], [17] [23] |
| Уведомления о серьезных нежелательных реакциях | [33]: Статья 17 | [1]: Статья 64, 66<br>[10], [18] [23] |
| Руководящие указания в отношении отчетов | [33]: Статья 18 | [1]: Статья 40(11)<br>[10] |
| **Дополнительные постановления в РФ:** | | |
| Аккредитация центров, которым разрешено проводить клинические исследования [7], [15] | | |
| Перечень основных исследователей [14] | | |

***** Не являющиеся юридически обязательными руководства (ICH-) GCP [24], GMP [25], GLP [26], и руководство ICH 2EA (экспресс-отчетность о нежелательных явлениях) [37] соблюдаются в исследованиях ММКИ

# 3. Часть II — Структура, статус, организация и рабочие процедуры компетентных органов в РФ

Заявления на получение регистрационного удостоверения, представленные в EMA в 2005-2009 годах, показали, что более 60% пациентов в базовых клинических исследованиях были из третьих стран, *т.е.* стран за пределами ЕС [лит. 2]. Российская Федерация (РФ) является одной из нескольких стран, которые содействовали в проведении более 100 базовых клинических исследований в данном периоде, что подчеркивает важное положение, которое Россия занимает в сфере клинической исследовательской работы [лит. 2; 9-11].

Согласно Техническому заданию [лит. 1] были оценены:

- система реализации
- контроль, и
- действия по обеспечению соблюдения

правил надлежащей клинической практики (GCP) в Российской Федерации (РФ) и Европейском союзе (ЕС).

Ключевой задачей, которую было необходимо решить в ходе данной оценки, было **установление, являются ли действующие в РФ правила в отношении реализации, контроля и обеспечения соответствия требованиям GCP (в клинических исследованиях лекарственных препаратов для использования человеком) равносильными соответствующим положениям, в частности, Директив 2001/20/ЕС [33] и 2005/28/ЕС [34].**

**Общие сведения**

Данный анализ был проведен, исходя из предположения, что РФ намеревается по возможности наиболее точно согласовать свое законодательство в сфере клинических исследований с законодательством в сфере клинических исследований, действующим в ЕС.

Юридическое обоснование фактической оценки приведено в Приложении I, пункт 8, Введение и основные принципы, к Директиве 2003/63/ЕС, дополняющей Директиву 2001/83/ЕС [36], где указано, что «…клинические исследования, проводимые за пределами Европейского сообщества, которые относятся к лекарственным препаратам, предназначенным для использования в Европейском сообществе, должны разрабатываться, осуществляться и отражаться в отчетах, в соответствии с надлежащей клинической практикой и этическими принципами, на основании принципов, равносильных положениям Директивы 2001/20/ЕС [33]. Они должны осуществляться в соответствии с этическими принципами, которые отражены, к примеру, в Хельсинкской декларации».

Директива 2005/28 [34] предусматривает, что правила в отношении ICH-GCP должны «приниматься во внимание» [34, пункт 8], должна соблюдаться Хельсинкская декларация по этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов 1996 года [34, статья 3], а также Директива устанавливает требования для разрешения производства или ввоза исследуемых лекарственных препаратов (ИЛП) [34, статья 9]. Директивы должны быть включены в национальное законодательство и, таким образом, между соответствующими юридическими текстами, действующими в каждом государстве-участнике ЕС, имеются лишь незначительные различия: тем не ме-

нее, основанием для проведения оценки, изложенной в настоящем документе, является указанная Директива (а также изменения и дополнения к ней).

Что касается соответствующей нормативно-правовой/законодательной базы в РФ, применяется Закон 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также изменения и дополнения к нему [1], постановления Правительства, приказы и руководящие указания. Списки соответствующих законов, приказов, постановлений и прочих нормативно-правовых документов, регулирующих сферу проведения клинических исследований в РФ и ЕС, приведены в [Приложениях 1 и 2] соответственно.
Прочая вспомогательная литература, отчеты, публикации в данной сфере представлены в [Приложении 3]. В Приложении 4 представлен общий обзор структуры Закона «Об обращении лекарственных средств» [1].

### 3.1. Оценка внедрения равносильных положений, регулирующих клинические исследования в Российской Федерации

В РФ действует два ключевых регулирующих органа в отношении клинических исследований:
Министерство здравоохранения и социального развития (МЗСР) (в мае 2012 года Министерство было разделено на «Министерство здравоохранения» и «Министерство труда и социальной защиты») несет ответственность за реализацию политики и определенных исполнительных обязанностей, установленных законом «Об обращении лекарственных средств», при этом, «Агентство по лекарственным препаратам», Росздравнадзор (РЗН) (в мае 2012 года переименованный в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения), в качестве надзорного и инспекционного органа, в целом сопоставимого с EMA и FDA, несет ответственность за контроль и обеспечение соблюдения нормативно-правовых актов в отношении лекарственных препаратов для людей и медицинских изделий [5].

Регистрация, контроль и обеспечение соблюдения нормативно-правовых актов в отношении ветеринарных медицинских препаратов находятся в сфере ответственности Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору, Россельхознадзор.

Таким образом, МЗСР несет ответственность за обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, продаваемых в РФ, при этом РЗН несет ответственность в сфере контроля и фармаконадзора. Он является компетентным органом, который был учрежден в рамках организационной структуры МЗСР, перед которым он отчитывается. Оба ключевых регулирующих органа в сфере клинических исследований несут множество обязанностей/обязательств в социальной сфере (см. главу 3.2.1 и 3.2.2), однако, с мая 2012 года, когда часть «Социальное развитие» была удалена из названий МЗСР и РЗН Указом Президента № 636 (см. страницу 8), обязанности в данной сфере были переданы другим правительственным органам.

### 3.2. Структура, статус, организация и рабочие процедуры компетентных органов, регулирующих сферу клинических исследований в РФ

Введение в действие нового Закона «Об обращении лекарственных средств» в 2010 году оказало значительное влияние на весь фармацевтический сектор, включая сферу регулирования клинических исследований. В частности, новое распределение регулятивных функций между двумя ключевыми компетентными органами, регулирующими данный сектор, Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации (МЗСР) и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Росздравнадзор (РЗН), потребовало практически полного перераспределения функций, полномочий, обязанностей и обязательств. В дополнение к фармацевтической (включая клинические исследования) области, на обе организации возлагалось (до мая 2012 года) множество обязанностей в сфере социального развития.

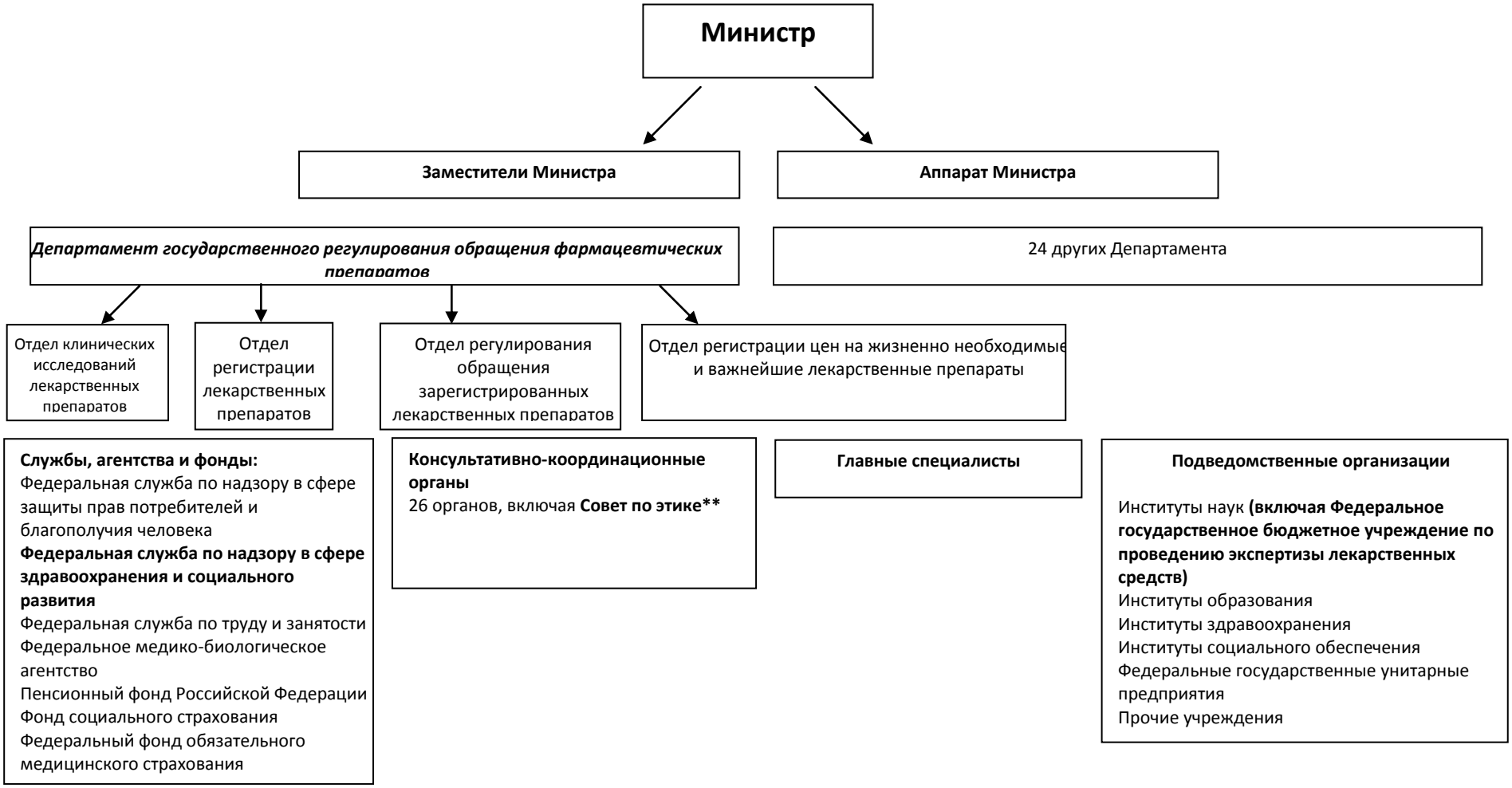
### 3.2.1 Министерство здравоохранения и социального развития (МЗСР): функции и организация

(в мае 2012 года было разделено на «Министерство здравоохранения» и «Министерство труда и социальной защиты»)

Согласно постановлениям (Правительства) № 321 и 423 [5], МЗСР является «Федеральным органом исполнительной власти, ответственным за разработку государственной политики, а также нормативно-правовых положений в сфере здравоохранения, социального развития, труда и защиты прав потребителей…».

Помимо своих функций в сфере, *например,* производственной медицины и профилактики, лечебных курортов, социальной защиты, трудовых компенсаций, пенсионных пособий, реабилитации, оказания медицинской помощи и т.д., МЗСР несет ответственность за обеспечение «качества, эффективности и безопасности фармацевтических препаратов». Структура и объем работ (обязанности/обязательства) МЗСР представлены ниже (взято с разрешения из лит. 9).

## Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации*




* В мае 2012 года разделено на «Министерство здравоохранения» и «Министерство труда и социальной защиты»

** Совет по этике является подведомственной организацией МЗСР

**Полномочия Министерства здравоохранения и социального развития в отношении клинических исследований:**

**МЗСР утверждает нормативные акты**

| |
|---|
| О Совете по этике, составе и положениях о совете, требованиях к квалификации и опыту экспертов совета по этике в отношении экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, о процедурах по организации и осуществлению этической экспертизы и о форме заключения совета по этике<br><br>О выдаче разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения<br><br>О правилах клинической практики<br><br>О ведении реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения<br><br>О публикации и размещении перечня организаций, имеющих право на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, на официальном веб-сайте Министерства здравоохранения и социального развития<br><br>О ведении реестра исследователей, проводящих или проводивших клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, и размещение данного реестра на официальном веб-сайте Министерства здравоохранения и социального развития<br><br>О ведении реестра разрешений на вывоз/ввоз биологических материалов для клинических исследований<br><br>Об уведомлении о завершении, приостановке или прекращении клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, и публикация и размещение данной информации на официальном веб-сайте Министерства здравоохранения и социального развития<br><br>О предоставлении отчетов по результатам исследований лекарственных препаратов для медицинского применения<br><br>Об экспертизе поправок к протоколу исследований лекарственных препаратов для медицинского применения |

**МЗСР осуществляет:**

| |
|---|
| Формирование Советов, ответственных за выдачу документов, связанных с обращением лекарственных средств<br><br>Утверждение состава Совета по этике |

Назначение этической экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения

Выдачу разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения

Аккредитацию медицинских организаций на право проводить клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения

Ведение реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения

Ведение реестра исследователей, проводящих или проводивших клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения

Выдачу разрешений на ввоз в Российскую Федерацию конкретных партий зарегистрированных и/или незарегистрированных лекарственных средств для использования в клинических исследованиях лекарственных препаратов, конкретных партий незарегистрированных лекарственных средств для государственной экспертизы для целей государственной регистрации лекарственных препаратов, или для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента

Выдачу разрешений на вывоз/ввоз биологических материалов для клинических исследований

Внедрение нового закона «Об обращении лекарственных средств» привело к созданию трех новых организационных структур в рамках МЗСР в сфере клинических исследований:

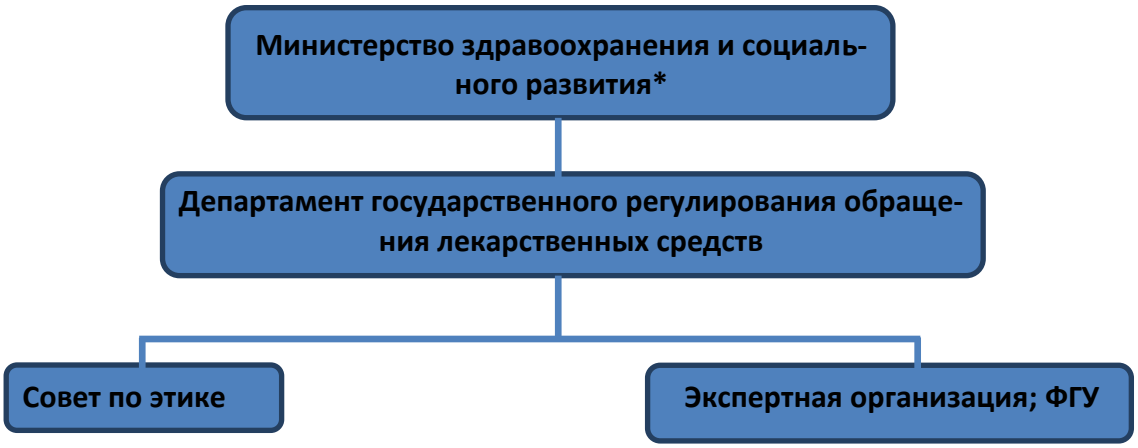
(1) Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств
(2) Совет по этике
(3) Федеральное государственное бюджетное учреждение по оценке лекарственных препаратов («Экспертная организация», «Экспертный центр»; ФГУ)

Ключевыми функциями **Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств** являются:

- Выдача регистрационных удостоверений лекарственных средств
- Регулирование клинических исследований, например, выдача разрешений, поправок в протоколы исследований [12,20]
- Регулирование ввоза исследуемых лекарственных препаратов (ИЛП) и вывоз биологических образцов (полученных в результате клинических исследований, например, кровь, моча) [6,9,21,22]
- Аккредитация клинических баз, больниц и т.д. для проведения клинических исследований и ведение реестра (на веб-сайте) данных учреждений [7,15]
- Ведение реестра исследователей, удовлетворяющих условиям для проведения/участия в клинических исследованиях и регулярное обновление данного реестра на веб-сайте Министерства [14]

- Размещение и ведение реестра разрешенных клинических исследований [17]

**Совет по этике** и **Экспертная организация** подчиняются непосредственно МЗСР.
Блок-схема, описывающая роли трех организаций, принимающих участие в процессе рассмотрения заявления на проведение клинических исследований, проведении и деятельности после завершения исследования, а также в процессе подачи заявления на получение регистрационного удостоверения, представлена ниже и подробно описана в части III настоящего отчета:




*В мае 2012 года было разделено на «Министерство здравоохранения» и «Министерство труда и социальной защиты»

**Совет по этике** несет ответственность за предоставление экспертного заключения по этическим аспектам в процессе рассмотрения заявления на проведение клинических исследований: в 2009 году он получил более 3 000 заявлений, главным образом для исследований фазы III [лит. 10]. Совет по этике осуществляет свою деятельность на основании статей 14, 20, 25 и главным образом 17 «Этическая экспертиза» Закона «Об обращении лекарственных средств» [1]. Статья 17(5) устанавливает, что положения, касающиеся состава Совета по этике, нормативно-правовых актов в отношении совета, квалификации и опыта его экспертов, рабочих процедур и т.д., должны быть установлены «уполномоченным федеральным органом исполнительной власти», *а именно,* МЗСР. Следующий пункт (6) устанавливает, что состав Совета по этике, его план работ и текущая деятельность должны быть размещены на официальном интернет-сайте МЗСР. Экспертная оценка преимуществ/рисков — а также экспертиза качества лекарственного средства — осуществляется в рамках процесса подачи заявления на получение регистрационного удостоверения после проведения клинического исследования: данный процесс описывается более подробно в главе 4.1.

В приказах № 753н «Об утверждении порядка организации и проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и формы заключения совета по этике» [16] и № 774н «О совете по этике» [19] приведена более подробная информация. Приказ № 753н излагает общие рабочие вопросы Совета по этике и приводит форму для документирования решения Совета по этике в отношении заявлений на проведение клинических исследований. Приказ № 774н представляет перечень 18 членов Совета по эти-

ке (ФИО, профессия, рабочая область), а также общие положения в отношении законодательных актов по Совету по этике, его составу, требуемой квалификации членов Совета и рабочим процедурам Совета.

Эксперты осведомлены [лит. 12], что рабочие процедуры Совета задокументированы в соответствующей **системе СОП**, и что **«Примечания к руководящим указаниям/Примечания для заявителей»**, которые предоставляют заявителям возможность соблюсти требования и определяют условия, содержание и формат заявлений на получение регистрационного удостоверения, были опубликованы на веб-сайте МЗСР. До настоящего времени (июнь 2012 года) Советом по этике было разработано пять СОП:

- СОП №1 «Правовая основа деятельности Совета по этике» [27],
- СОП №2 «Процедуры проведения этической экспертизы информационного листка пациента» [28],
- СОП №3 “Клинические исследования с участием детей. Требования к информированию ребенка, а также родителей/усыновителей” [29],
- СОП №4 «О порядке рассмотрения документов, содержащих изменения в протокол разрешенного клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» [30], и
- СОП №5 «Клинические исследования с участием психиатрических пациентов. Требования к информированию пациентов» [31].

ICH-GCP 3.2.2 требует, чтобы «ЭСО/IEC осуществлял свои функции в соответствии с **письменными операционными процедурами**» [24]: исчерпывающая, полностью гибкая система письменных операционных процедур, *т.е.* СОП, находится в процессе подготовки. Сюда также должна входить формальная процедура отбора/назначения членов Совета: в настоящее время председатель Совета по этике назначается Министром. Руководящие указания можно найти в «Руководстве для членов Комитета по этике исследований» (Совета Европы) [лит. 7] «*Принципиально важным требованием для Комитетов по этике исследований является независимость их работы от исследователей и их спонсоров, а также от учредившей их организации или государственного органа. Механизм, разработанный для достижения такой независимости, должен быть отражен в процессе назначения и возобновления членства, а также в методах работы и процедуре принятия решений»,* «Надлежащей регламентирующей практике (GRP)», описанной в «Голубой книге» ВОЗ [лит. 4], и в процедурах Международной научной конференции по этической экспертизе клинических исследований лекарственных препаратов [лит. 6].

*Примечание*. Все три ЭСО, которые были посещены во время трех инспекций, имели в наличии хорошо подготовленный, исчерпывающий набор операционных процедур.

Члены Совета не работают на полную ставку для Совета, а занимаются своей обычной повседневной работой; они приглашаются к участию в заседаниях Совета в зависимости от их возможности и специальных знаний в терапевтической сфере, в которой запланировано проведение клинического исследования: *например,* для участия в заседании по клиническому исследованию с участием кардиологических пациентов будет приглашен кардиолог. Экспертам неясно, каким образом Совет по этике может рассмотреть более 3 000 заявлений в год.

В целях борьбы с коррупцией, прямые контакты между заявителем и Советом по этике и Федеральной государственной бюджетной организацией для оценки лекарственных препаратов запрещены: заявитель может обращаться только в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств, *например,* чтобы получить от Совета по этике разъяснения по вопросам, касающимся, *например,* процедур, связанных с исследованием, таких как критерии включения/исключения участников исследования [15]. Эта процедура отличается от установившейся практики в ЕС, где диалог между заявителем и Органами по регулированию лекарственных средств и Комитетами по этике считается предпочтительным.

Прямые контакты между заявителем и Советом по этике и Федеральной государственной бюджетной организацией для оценки лекарственных средств прямо запрещены ***[D5]***

Совет по этике полностью интегрирован («подведомственен») в МЗСР, деятельность основного регулирующего органа и его членов оплачивается из федерального бюджета. Совет по этике является независимым в своих решениях от МЗСР, термин «подведомственный» относится только к административному/законодательному надзору за Советом по этике со стороны МЗСР. МЗСР легализует решение Совета по этике (например, одобрения) путем их публикации. Это не отличается от процедур в некоторых государствах-членах ЕС, таких как Республика Кипр, Эстония, Венгрия, Мальта, Словения, где действуют подобные центральные Комитеты по этике.
Невзирая на то, что только решения Совета по этике МЗСР являются юридически обязательными в РФ, существует ряд других Комитетов по этике, например, «Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований» [лит. 13], основанный в 2000 году. Одним из его учредителей является Академия медицинских наук России. Согласно информации, приведенной на его веб-сайте, он работает в строгом соответствии с **ICH**-GCP. Соответственно, спонсоры, которым необходимо соответствовать требованиям **ICH**-GCP (ММКИ) подают заявления — параллельно с подачей заявления в Совет по этике МЗСР — в такие независимые комитеты по этике.

**Федеральное государственное бюджетное учреждение по оценке лекарственных препаратов (ФГУ)** проводит — исключительно по запросу Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств — оценку документов по клиническому исследованию, например, протоколов исследования, брошюры исследователя, аналитических материалов и т.д. Правовой базой его деятельности являются статьи 14 — 23, 25, 26 Закона «Об обращении лекарственных средств» [1] в сочетании с Постановлениями № 748н [12] и 750н [13].
В **статье 14** [1] описывается двухэтапный процесс регистрации: *Этап 1*: Экспертиза документов для получения разрешения на проведение клинического исследования, *Этап 2*: анализ преимуществ/рисков и оценка качества лекарственного препарата для целей регистрации.
**Статья 15** наделяет «Федеральное государственное бюджетное учреждение», *а именно,* «Экспертную организацию» (ФГБУ) и «Совет по этике» полномочиями по разрешению проведения клинических исследований и выдаче регистрационного удостоверения.

В **статье 16** подробно изложены правила и процедуры надлежащей экспертизы, осуществляемой «Экспертной организацией», при этом:
**Статья 17** кратко излагает общие положения о «Совете по этике»;
**Статья 18** предоставляет заявителям на получение регистрационного удостоверения подробные сведения о документах, которые необходимы для представления, включая документы для «регистрационного» клинического исследования;
**Статья 19** устанавливает 5-дневный срок для первоначальной проверки полноты и достоверности документов, представленных на экспертизу;
**Статья 20** устанавливает 30-дневный срок для экспертизы представленных документов Советом по этике и Экспертной организацией;
**Статья 21** описывает двухэтапный подход к получению разрешения на проведение клинического исследования (для целей регистрации) (см. статью 14). Более подробные сведения приведены в главе 3.3 «Процесс подачи заявления на проведение клинического исследования»;
**Статья 22** устанавливает документы в дополнение к уже представленным на первом этапе (см. статью 18), которые необходимо представить в ходе подачи заявления на «регистрационное» клиническое исследование (для ММКИ применяется статья 39!);
Как отмечалось ранее, в **статье 23**, экспертиза качества лекарственных препаратов и оценка преимуществ/рисков должны проводиться — после проведения клинического исследования — в течение 110 дней после получения документов от Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств;
**Статья 25** описывает процедуру, применяемую в случае, если обе экспертизы (Совета по этике, Экспертной организации, ФГУ) должны быть проведены повторно, а **статья 26** устанавливает правила для так называемой «ускоренной процедуры», которая применяется для регистрации дженериков.
**Приказ № 748н** [11] регулирует процедуру выдачи разрешений на проведение клинических исследований и устанавливает 5-дневный срок для предоставления разрешения (за исключением времени на проведение экспертизы).
**Приказ № 750н** [12] предоставляет подробное описание (включая соответствующие формы) процедур, которым Экспертная организация должна следовать при осуществлении своей экспертизы.

Две последние организации направляют результаты проведенной оценки непосредственно в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств, который является единственным компетентным органом, регулирующим вопросы клинических исследований, за исключением двух ключевых регулятивных функций «Контроля» и «Фармаконадзора» (безопасность лекарственных средств), которые возложены на РЗН.
Экспертный центр (ФГУ) имеет штат из более 900 сотрудников и пользуется услугами ряда организаций, наделенных различными полномочиями, главным образом, в сфере контроля качества лекарственных препаратов.
Департамент клинических исследований обладает основными инструментами/правовым основанием для регулирования аспектов в отношении клинических исследований, например, по оценке заявлений на проведение исследований, предоставление заявлений, внесение поправок, отзыву/приостановлению заявления, запросов на внесение изменений в протоколы исследований и т.д. [лит. 4]. Однако он обладает исключительно ограниченными трудовыми ресурсами.

### 3.2.2 Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Росздравнадзор (РЗН)*: Функции и организация

Вторым ключевым органом по регулированию лекарственных средств (DRA) в РФ является Росздравнадзор (РЗН). Он был учрежден как «подведомственная организация» МЗСР и находится в непосредственном подчинении МЗСР. Как и Совет по этике, он является частью организационной структуры МЗСР, но обладает независимостью в принятии решений. Однако, как и Совет по этике, РЗН не может осуществлять юридически значимые действия под свою ответственность, он должен обращаться за этим к МЗСР: *например,* обе организации не могут приостанавливать или досрочно прекращать клиническое исследование по своему собственному усмотрению. Только МЗСР обладает юридическими полномочиями на осуществление данных действий (как правило, путем издания приказа).

Как указано выше, ранее РЗН нес ответственность главным образом в сфере «Социального развития», например, контроль надлежащего медицинского обслуживания населения. Согласно Указу Президента № 636 (см. пункт 7 «Актуальное фактическое дополнение») РЗН лишится большей части своих обязанностей. В сфере клинических исследований он имеет две основные функции: **контроль и фармаконадзор (безопасность лекарственных средств).**

Ни МЗСР, ни РЗН не получали международно признанной аккредитации, например, в соответствии с ISO 17020 («Общие критерии работы различных типов органов, осуществляющих контроль»), международно признанным стандартом деятельности органов, осуществляющих контроль.
Ключевыми нормативно-правовыми/законодательными документами в отношении объема работ в сфере «Контроля» являются:

- Федеральный закон № 61-ФЗ [1], в частности, статья 9, а также изменения и дополнения к нему, в частности, Закон № 93-ФЗ (от 25 июня 2012 года);
- Федеральный закон № 294-ФЗ [4], и
- недавно (26 января 2012 года) вступивший в силу приказ № 1091н [23].

Объем полномочий по контролю ([23], пункт 5) направлен на «доклинические исследования» и «клинические исследования», *т.е.* соответствие «принципам лабораторной практики», нормам в отношении использования животных, «принципам клинической практики», а также «контроль организации и проведения доклинических исследований и клинических исследований» (*т.е.* контроль соблюдения административных требований).

Что касается **клинических исследований**, Приказ № 266 [10] требует соответствия «Правилам клинической практики» при проведении клинических исследований (невзирая на то, что данный приказ принят в 2003 году и обладает юридической силой

* В мае 2012 года переименован в "Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения"

только в тех частях, которые не противоречат положениям действующего законодательства).

ГОСТ Р-52379-2005 [24], прямой перевод руководства ICH-GCP, обладает, как и в ЕС, юридическим статусом руководящих указаний. В дополнение к положениям, приведенным в [10], спонсоры международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) также руководствуются правилами ICH-GCP для обеспечения принятия результатов клинических исследований Органами ЕС по регулированию лекарственных средств.

Невзирая на то, что локальные клинические исследования должны удовлетворять «только» правилам клинической практики [10], инспекторы РЗН в сфере GCP проверяют соблюдение требований GCP согласно [10] **и** [24]. Аналогичные ситуации имеют место в отношении «Правил лабораторной практики» и «Правил производственной практики». Закон «Об обращении лекарственных средств» [1] устанавливает в главе 4, статье 9 и главе 5 «Развитие, доклинические исследования лекарственных средств и клинические исследования лекарственных препаратов для использования в ветеринарии», статья 11 «Доклинические исследования лекарственных средств для медицинского применения», что должны применяться «Правила лабораторной практики».

В РФ, все инспекции проводятся на бесплатной основе [***D6***]

Структура и основные функции РЗН представлены ниже:

**Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития***

***В мае 2012 года переименована в «Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения»

**Подведомственные организации:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Консультативно-методический центр»,
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения»
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники»
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества лекарственных средств»

**Полномочия Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в отношении клинических исследований**

**Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития осуществляет контроль над:**
Доклиническими исследованиями лекарственных препаратов, клиническими исследованиями лекарственных препаратов, а также над качеством, производством, изготовлением, хранением, транспортировкой, ввозом в Российскую Федерацию, рекламой, отпуском, реализацией, уничтожением и применением лекарственных препаратов,
и
**Осуществляет:**
Контроль безопасности зарегистрированных лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации.

Были рассмотрены следующие сферы деятельности РЗН:

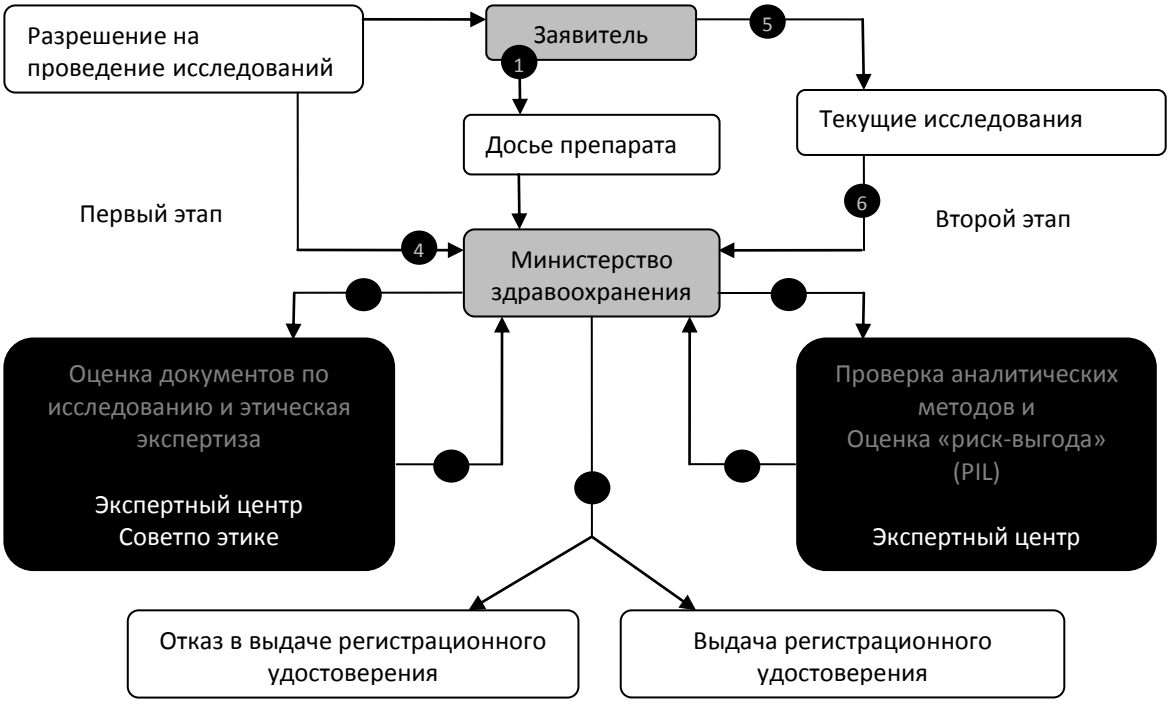
- **Регулятивные функции;**
- **Миссия, перспективы, политика;**
- **Организация и осуществление деятельности;**
- Документирование политики и стандартов;
- Система менеджмента качества, обеспечивающая осуществление всей деятельности в соответствии со следующими установленными, едиными стандартами, а также установление и документирование;
- Руководство по обеспечению качества;
- Система СОП;
- Кодекс поведения;
- Непредвзятость, прозрачность (правила и решения должны быть прозрачными и применимыми);
- Руководящие указания в отношении конфликта интересов;
- Руководящие указания в отношении конфиденциальности;
- Ведение записей;
- Представление отчетности, помимо населения, Министру здравоохранения и Парламенту;
- Процедуры подачи апелляций и жалоб;
- Экспертный консультативный совет;
- Финансирование;
- Список сборов, подлежащих уплате за различные утверждения, разрешения, необходимые для проведения клинического исследования;
- Оплата услуг по инспектированию;
- **Штат/персонал;**
- Система управления трудовыми ресурсами;
- Должностные инструкции;
- Обязанности/обязательства;
- Учетные записи обучения;
- Квалификации;
- **Управление рисками.**

# 4. Часть III — Практики в сфере клинических исследований в РФ

## 4.1. Процесс подачи заявления на проведение клинического исследования

Ниже описан процесс подачи заявления на проведение клинического исследования, установлены применимые нормативно-правовые/законодательные источники, а также подробно рассмотрены соответствующие конкретные вопросы, касающиеся данного процесса в РФ. В 2011 году МЗСР выдало 567 разрешений на проведение клинических исследований, главным образом, ММКИ (370) [лит. 9]. Рабочий процесс приведен в схеме МЗСР ниже:

Рабочий процесс в рамках системы нормативно-правового регулирования




**Этап 1: Представление требуемой исследовательской документации**

Статья 38 Закона «Об обращении лекарственных средств» [1] устанавливает

- для каких целей клинические исследования могут проводиться:

«(1) установление безопасности и/или переносимости лекарственных препаратов для здоровых добровольцев, за исключением исследований лекарственных препаратов, произведенных за пределами Российской Федерации;

(2) подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов и курса лечения для пациентов с конкретными заболеваниями, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев;

(3) установление безопасности и эффективности лекарственного препарата для пациентов с конкретными заболеваниями, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;

(4) изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявление ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов».

| |
|---|
| Данные ограничения (в отношении цели исследования) не отражаются в применимых нормативно-правовых актах ЕС: клинические исследования должны включать «исследовательскую» составляющую и должны быть «научно целесообразными» [***D7***] |
| Кроме того, положения о том, что клинические исследования с участием *здоровых* добровольцев, *а именно,* исследования I фазы, с «лекарственными препаратами, произведенными за пределами РФ» запрещены, но разрешены для местных спонсоров, а исследования I фазы с иностранными лекарствами с участием *пациентов* возможны, не соответствует и отличается от нормативно-правовых актов ЕС [***D8***] |

- что только определенные организаторы имеют право на организацию проведения клинических исследований:

(1) «разработчик лекарственного препарата», *т.е.* предприятие, разработавшее лекарство; частные лица, намеревающиеся разработать лекарственное средство, должны быть авторизованы разработчиком, *т.е.* компанией/фирмой;
(2) определенные «образовательные учреждения»;
(3) исследовательские центры

| |
|---|
| Данные ограничения не отражены в применимых нормативно-правовых актах ЕС: статья 2(e) [33] устанавливает, что спонсором может являться физическое лицо, компания, учреждение или организация [***D9***] |

- что клинические исследования могут проводиться только на клинических базах, аккредитованных МЗСР согласно Постановлению № 752н [14]

Перечень аккредитованных клинических баз (в настоящее время более 800) размещен на веб-сайте МЗСР. Аккредитации выдаются на 5-летний срок и могут быть возобновлены (Постановление Правительства № 683 [7]).

Последнее Постановление наделяет МЗСР полномочиями по предоставлению аккредитации клиническим базам для проведения клинических исследований. МЗСР вправе проводить выездные инспекции заявителей для оценки соответствия требованиям аккредитации (статья 10). Данные инспекции проводятся на основании положений Федерального закона [4] «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» (статья 24).

| |
|---|
| Клинические базы для проведения клинических исследований должны быть утверждены МЗСР. Данное аккредитационное требование не отражено в применимых нормативно-правовых актах ЕС, так как подобный процесс получения аккредитации клинических баз в ЕС не применяется [***D10***] |

- что клинические исследования должны проводиться в соответствии с «Правилми клинической практики». «Несоблюдение «Правил клинической практики» …влечет за собой ответственность», *т.е.* будет преследоваться по закону (статья 40(12)).

Как описано выше, приказ № 266 [10] устанавливает, что «Правила клинической практики являются обязательными для выполнения всеми участниками клинических исследований лекарственных средств на территории Российской Федерации». С другой стороны, руководящие указания ГОСТ Р52379-2005 («Национальный стандарт GCP в РФ») [24] идентичны тексту руководства ICH-GCP, но — будучи руководящими указаниями — не являются юридически обязательными.

Компетентные органы по регулированию лекарственных средств в ЕС признают в процессе подачи заявления на получение регистрационного удостоверения только те клинические исследования, проведенные за пределами ЕС, которые «разработаны, реализованы и задокументированы в соответствии с надлежащей клинической практикой и этическими принципами, на основании принципов, равноценных положениям Директивы 2001/20/ЕС [33]. Они должны осуществляться в соответствии с этическими принципами, которые отражены, к примеру, в Хельсинкской Декларации» [36]. Директива 2005/28 [34] устанавливает, что должны «учитываться» правила ICH-GCP [34, пункт 8], должна соблюдаться Хельсинкская Декларация по этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов в редакции 1996 года [34, статья 3], а также устанавливает требования для авторизации производства или ввоза Исследуемых лекарственных препаратов (ИЛП) [34, статья 9].

Соответственно, клинические исследования, проводимые в РФ, должны соответствовать правилам ICH-GCP, если спонсор намерен представить данные исследования официальным органам ЕС в рамках процесса подачи заявления на получение регистрационного удостоверения. В связи с тем, что данное условие не должно выполняться для исследований, представляемых в национальные DRA в РФ, существует своего рода «ситуация разделения/двойных стандартов» в РФ в отношении того, как проводятся и представляются клинические исследования в процессе регистрации: соблюдение ICH-GCP в исследованиях, которые будут представлены в рамках процесса подачи заявления на получение регистрационного удостоверения за пределами РФ (так называемые «международные многоцентровые клинические исследования», ММКИ), и исследования для национальной регистрации. Положения в отношении проведения ММКИ в РФ регулируются отдельной статьей (статья 39) Закона «Об обращении лекарственных средств» [1].

Тем не менее, как и положения Директивы 2001/20/ЕС [33] в ЕС, **все** клинические исследования, проводимые в РФ, должны осуществляться с соблюдением «Правил клинической практики» [10].

В данном контексте необходимо отметить, что в соответствии с Директивами 2003/94/ЕС [35] и 2001/20/ЕС [33], исследуемые лекарственные препараты для применения человеком (ИЛП) должны быть изготовлены при условии соответствия требованиям надлежащей производственной практики (GMP). В РФ должны соблюдаться «Правила производственной практики»; соответствующий Национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2009 [25] не является юридически обязательной рекомендацией.

В РФ лицензии на производство выдаются Министерством промышленности и торговли (Постановление № 684), а не органами по регулированию лекарственных средств или РЗН.

В РФ лицензии на производство лекарственных средств выдаются Министерством промышленности и торговли (Постановление № 684), а не органами по регулированию лекарственных средств (или РЗН)[***D11***]

Как отмечено ранее [***D1***], кроме так называемых Международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований, заявления на проведение клинического исследования в РФ могут быть поданы только в процессе регистрации. Для обоих случаев применяются различные процедуры: в случае клинического исследования, являющегося частью регистрации, применяется двухэтапный процесс (1, статьи 14, 21): на **первом этапе** заявитель представляет регистрационное досье, и рассматриваются документы, необходимые для получения разрешения на проведение клинического исследования. После получения положительного решения, регистрация приостанавливается, и заявитель проводит клиническое исследование (статья 21, пункт 2).
На **этапе 2** регистрационный процесс возобновляется, и оцениваются результаты клинического исследования; далее выносится решение о выдаче регистрационного удостоверения/регистрации (статья 27). Результаты исследований эффективности и безопасности должны быть доступны в ходе процесса получения регистрационного удостоверения/регистрации, а данные исследования могут проводиться только в процессе регистрации. Данные положения не отражены в применимых нормативно-правовых актах ЕС.
В случае ММКИ/пострегистрационных исследований данная 2-этапная процедура не является обязательной.

Только определенные (главные) исследователи в клинических исследованиях с признанным профессиональным послужным списком (их резюме проверяются соответствующим образом), включая 5-летний опыт в сфере проведения клинических исследований, могут принимать участие в клинических исследованиях.
Данное положение отсутствует в законодательстве ЕС, однако, *например,* нормативно-правовые акты Германии требуют 2-летнего опыта в сфере проведения клинических исследований для исследователей в Германии.

(Главные) исследователи должны иметь надлежащий профессиональный послужной список, включая 5-летний опыт в сфере проведения клинических исследований, чтобы иметь право принимать участие в клиническом исследовании в качестве исследователя. Данное положение отсутствует в законодательстве ЕС, но встречается в национальном законодательстве государств-членов ЕС, например, Германии, где 2-летний опыт в проведении клинических исследований является обязательным для исследователей [***D12***].

В отношении **Страхования участников исследования**, положения Закона «Об обращении лекарственных средств», статья 44 «Обязательное страхование жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения», и Постановление № 714 «Об утверждении Типовых правил обяза-

тельного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата» [8], предусматривают страхование только физических лиц, *т.е.* для участников исследования возможно только страхование, относящееся строго к участникам исследования. Это является причиной значительных административных препятствий, так как о каждом отдельном участнике исследования необходимо сообщить страховой компании при помощи 33-значного кода, и если участник исследования не проходит, *к примеру,* скрининговые процедуры, весь процесс должен быть пройден заново.

Должны соблюдаться положения следующих правил, изложенные в Постановлении Правительства № 714н [8]:

(1) Процедура установления индивидуального идентификационного кода пациента страхователем;
(2) Процедура информирования страховщика страхователем о пациентах, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата;
(3) Страховые тарифы, процедура оплаты страховой премии;
(4) Процедура получения страховых выплат и перечень документов, которые должны быть представлены застрахованным лицом (бенефициаром) для получения страховой выплаты;
(5) Права и обязанности сторон договора и застрахованного лица (бенефициара).

Фактически, все ещё имеются некоторые проблемы, которые должны быть решены, например, страховое покрытие детей, рожденных во время участия его матери в клиническом исследовании, или имеют ли супруги пациентов право на получение возможных страховых пособий.

Установившаяся практика в ЕС заключения договора обязательного страхования ответственности для **всех участников исследования**, вместо страхования **каждого отдельного участника исследования** по отдельности, сокращает административные расходы и ошибки при передаче информации при помощи идентификационного кода пациента во время исследования.

Статья 43 «**Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании** лекарственного препарата для медицинского применения» Закона «Об обращении лекарственных средств» [1] устанавливает случаи, когда клинические исследования запрещены или разрешены, только если соблюдены установленные условия (пункт 6).

Клинические исследования не разрешены вообще с участием:

- детей-сирот/детей, оставшихся без попечения родителей;
- сотрудников правоохранительных органов;
- физических лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы;
- физических лиц, находящихся под стражей в следственных изоляторах;

Клинические исследования разрешены при участии:

- беременных и кормящих женщин;
- военнослужащих, если соблюдены определенные условия.

Такие строгие правила, например, в отношении «Лиц, лишенных свободы», не действуют на территории ЕС. Принцип уважения автономии [лит. 7, стр. 41-42] также должен учитываться [***D13***].

В пункте 4 указано, что «участники исследования могут отказаться от участия в исследовании на любой стадии проведения такого исследования». Данное положение упускает тот факт, что исследователь «должен прилагать разумные усилия для установления причины (причин) (для преждевременного отказа от участия в исследовании), при этом в полной мере уважая права субъекта [24, 4.3.4].

**Этап 2: Проверка представленной документации [Предельный срок = 5 рабочих дней]**
Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств проверяет представленные документы на предмет полноты и выдает заявителю письменное уведомление о принятии в течение 5 рабочих дней.

**Этап 3: Рассмотрение «Советом по этике» и «Экспертной организацией» [Предельный срок = 30 рабочих дней + 5 рабочих дней для выдачи предварительного письма-уведомления]**
Обе подведомственные организации рассматривают документы, и Совет по этике выдает свое одобрение, а Экспертная организация предоставляет свою экспертизу. В сравнении со «старой» процедурой, новая процедура должна значительно ускорить процедуру выдачи разрешения на проведение исследования: после подачи заявления на экспертизу (этап 1), «Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств» согласовывает процедуру взаимодействия между Советом по этике и Экспертной организацией, таким образом, данные организации могут работать одновременно с одними и теми же документами (этап 2). После того, как обе экспертизы проведены, МЗСР выдает окончательное разрешение (этап 3). До того, как данная процедура была введена в действие, заявителю приходилось представлять одну и ту же документацию одновременно в обе организации (в Совет по этике и ФГУ) (этап 1), а затем (окончательное) разрешение выдавалось Росздравнадзором.

Данный этап должен быть завершен в течение 30 рабочих дней плюс дополнительно 5 рабочих дней на отправку заявителю предварительного уведомления о разрешении. На практике данные сроки часто не соблюдаются [лит. 9]; это, возможно, связано с тем, что введение новых нормативно-правовых актов в действие все ещё находится в процессе становление.

**Решение Совета по этике** ограничивается одобрением (утверждением) или отказом: условное одобрение не предусмотрено. Отклоненные заявления должны быть представлены повторно, после исправления указанных упущений, *т.е.* весь процесс начинается заново. Это распространяется также на отклоненные заявления из Экспертной организации.

**Этап 4: Уведомление заявителя об окончательном разрешении [Предельный срок = 5 рабочих дней]**
В общей сложности для рассмотрения заявления на проведение клинического исследования законодателем установлен предельный срок в 45 дней. Согласно Закону «Об обращении лекарственных средств» (1, статья 38) и Постановлению № 754н [17], реестр разрешенных клинических исследований должен быть размещен на веб-сайте МЗСР. Ссылаясь на [лит. 9], данный реестр содержит не всю информацию, требуемую законом,

и — по причине непрозрачной нумерации — сложно рассчитывать точное количество выданных разрешений. Эксперты были проинформированы [лит. 9], что данное несоответствие было урегулировано.

### 4.2. Клинические исследования как часть процесса подачи заявления на получение регистрационного удостоверения в РФ

В действующем Законе «Об обращении лекарственных средств» [1] имеется тесная связь между разрешением/проведением клинического исследования и процессом регистрации (*т.е.* подачи заявления на получение регистрационного удостоверения): Закон строго выделяет клинические исследования, которые могут проводиться вне зависимости от последующей регистрации на территории РФ, *а именно*:

- Международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) и пострегистрационные исследования [1; Статья 39], и
- Клинические исследования, которые могут проводиться исключительно в процессе получения регистрационного удостоверения [1; Статья 22].

Вся глава 6 «Осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов» включает 24 статьи (статьи 13-37), охватывающие все виды информации, от Принципов проведения экспертиз до разрешений на проведение клинических исследований.
Для получения регистрационного удостоверения в РФ проведение клинических исследований не требуется, если были проведены ММКИ, включающие клинические базы в РФ, а также, клинические исследования не требуются для лекарственных препаратов, находящихся в использовании в РФ более 20 лет (с теми же показаниями) [1; статья 18(5)].

#### 4.2.1. «Локальные регистрационные исследования»

В процессе подачи заявления на получение регистрационного удостоверения для регистрации лекарственных средств в РФ, необходимо обязательно представить данные, полученные в результате локальных исследований на эффективность и безопасность (данные исследования могут быть проведены только в процессе регистрации).
Правовым основанием является статья 14 Закона «Об обращении лекарственных средств» [1], которая устанавливает двухэтапный процесс регистрации (ММКИ, включающие клинические базы в РФ, исключаются), описанный в главе 4.1: на **первом этапе** заявитель представляет регистрационное досье на рассмотрение, и рассматриваются необходимые документы для получения разрешения на проведение клинического исследования. После получения положительного решения, регистрация приостанавливается, и заявитель проводит клиническое исследование [1; статья 21(2)]. На **этапе 2** регистрация возобновляется, и оцениваются результаты проведенного клинического исследования; далее принимается решение в отношении выдачи регистрационного удостоверения/регистрации [1; статья 27]. Результаты исследований на эффективность и безопасность должны быть доступны в процессе получения регистрационного удостоверения/регистрации, а данные исследования могут проводиться только в рамках процесса

регистрации. В случае ММКИ/пострегистрационного исследования данная 2-этапная процедура не является обязательной (как и для ветеринарных препаратов).

По определению, зарегистрированные [в других странах] лекарственные препараты считаются эффективными, безопасными и имеющими надлежащее качество. Таким образом, требование о повторении клинических исследований на безопасность и эффективность, результаты которых уже были рассмотрены в «первоначальном» процессе регистрации, подвергает участников исследования ненужному риску (рискам), создает дополнительные расходы для заявителя и отсрочивает доступ населения к современным лекарственным средствам. Таким образом, требование проведения «Локальных регистрационных исследований» должно быть ограничено определенными (частными) случаями, такими как специальные национальные системы здравоохранения/население/этнические группы/рацион.

Предложение российской стороны по преодолению данной проблемы путем подписания соглашения о взаимном признании результатов клинических исследований между РФ и ЕС (и другими странами), было рассмотрено ранее в настоящем отчете [***D4***].
Вопрос о локальных регистрационных исследованиях был вынесен на обсуждение 02 июня 2011 года на заседании «Комиссии по модернизации и техническому развитию экономики» [лит. 9]. Последние сведения по данному вопросу были сообщены экспертам в следующей форме [лит. 9]:
*«В конце прошлого года Федеральная антимонопольная служба Российской Федерации (ФАС) проверила процесс регистрации лекарственных средств. Причиной данной проверки послужило Поручение заместителя Председателя Правительства Игоря Сечина. На прошлой неделе (= 10 неделя 2012 года) ФАС представила общественности результаты своей проверки и свои предложения по улучшению ситуации. Кроме того, они подготовили ряд предложений по изменению нашего Закона «Об обращении лекарственных средств» (на основании следующего Поручения И. Сечина). И 5 марта они представили свои предложения на «Экспертном совете по развитию конкуренции в социальной сфере и здравоохранении».*
*Как член Совета, я принимал участие в данном заседании. И, на мой взгляд, большая часть их предложений вполне обоснована. Но основное предложение (с моей точки зрения) заключается в отмене требования повторных клинических исследований — они предлагают признавать результаты международных клинических исследований.*
*ФАС попросила всех участников представить свои дополнительные предложения и планировала официально представить в МЗСР проект поправок до марта».*
*<u>Примечание:</u> У нас имеется несколько публикаций с этого события: http://en.fas.gov.ru/news/news_32072.html (веб-сайт ФАС), и публикации информационной службы «SCRIP Intelligence» от 22 и 25 мая 2012 года».*

Требование повторять клинические исследования на безопасность и эффективность (так называемые локальные регистрационные исследования), результаты которых уже были рассмотрены в «первоначальном» процессе регистрации, подвергает участников исследования ненужному риску (рискам), создает дополнительные расходы для заявителя и отсрочивает доступ населения к современным лекарственным средствам. Таким образом, требование проведения «Локальных регистрационных исследований» должно быть

ограничено определенными (частными) случаями, такими как специальные национальные системы здравоохранения/население/этнические группы/рацион ***[D14]***

Для **дженериков** (с учетом некоторых исключений) действует «Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств» (1, статья 26). В связи с тем, что на фармацевтическом рынке в РФ преобладают дженерики, данное положение имеет высокую значимость.

### 4.3. Контроль соблюдения правил GCP при проведении клинических исследований; обеспечение соответствия

#### 4.3.1. Организация контроля соблюдения правил GCP; Нормативно-правовая/законодательная база и объем

Федеральный закон № 294-ФЗ [4] содержит общие положения в отношении контроля, надзора/наблюдения за юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями со стороны государственных и/или муниципальных органов. Контрольные проверки разрешены только один раз в три года, за исключением учреждений в сфере общественного здравоохранения, образования и в социальной сфере, и о проверках необходимо заранее предупреждать (как минимум за три рабочих дня до запланированной проверки).
Соответственно, РЗН ежегодно заранее публикует на своем веб-сайте список учреждений, которые будут проинспектированы. В этом году объявлено о 112 инспекциях. Более сотни инспекторов в различных регионах РФ оказывают поддержку инспекторам РЗН [12]. Однако в некоторых регионах не проводится никаких клинических исследований, не все региональные инспекторы работают на полную ставку, и/или выполняют иные обязанности в сфере общественного здравоохранения. Подробные сведения о 79 региональных отделениях РЗН приведены в приложении 1 к Приказу № 1091 [23].
Около 100 штатных сотрудников работают в сфере регулирования надлежащей клинической практики, общее количество сотрудников РЗН составляет более 1 000 человек.

Данный Приказ регулирует доклинические и клинические исследования и уполномочивает РЗН на проведение «запланированных и выборочных проверок юридических лиц, которые организуют и проводят доклинические и клинические исследования». Отчеты о результатах инспекций от региональных отделений РЗН обрабатываются централизованно в РЗН.

Ниже приведены положения о правах и обязанностях инспектора (инспекторов) и инспектируемых лиц во время проверки, руководящие указания по проведению инспекции, объекты, которые могут быть проверены (средства, продукция, документы и т.д.). Данные положения были более подробно изложены в Федеральном законе № 93-ФЗ, который вносит изменения в [1], статья 9 «Государственный контроль при обращении лекарственных средств».
Для проведения инспекций установлены строгие временные сроки: выездные проверки малых компаний не должны превышать 50 часов, для «микропредприятий» — 15 часов.

Инспекции ограничиваются максимум 20 днями; при этом средняя продолжительность инспекции составляет 3-5 дней.

В отношении **ИЛП** в РФ должны соблюдаться «Правила производственной практики»; соответствующий Национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2009 [25] не является юридически обязательной рекомендацией.
Подтверждение того, что ИЛП изготавливаются в соответствии с «Правилами производственной практики», рассматриваются инспекторами РЗН в области GCP во время проводимых ими инспекций на местах.
Данное положение действует также для **Инспекций** в отношении «Правил лабораторной практики»**,** которые проводятся в учреждениях и исследовательских организациях, внесенных в перечень, опубликованный РЗН.

**Изделия медицинского назначения**
Изделия медицинского назначения регулируются и получают регистрационные удостоверения от РЗН.

### 4.3.2. Типы проводимых инспекций

Существует два типа плановых проверок: (1) проверка документов и (2) проверка объекта. Распоряжения на проведение так называемых «внеплановых проверок» (инспекций) могут быть получены только в определенных случаях: (1) «предотвращение причинения вреда жизни и здоровью людей», (2) неустранение дефектов, обнаруженных при ранее проведенной проверке/нарушений правил, (3) получение РЗН сведений о незаконной деятельности на объекте, (4) поручение Президента РФ и/или прокурора о проведении проверки. Анонимные обращения не рассматриваются в качестве причины проведения инспекции. Как и плановые инспекции, внеплановые проверки (*т.е.* проверки по конкретному основанию) проводятся в форме проверки документов и/или проверке объектов (*т.е.* инспекции на объекте).
Проверки GCP на клинических базах всегда включают <u>все</u> аспекты объекта/исследования: средства, персонал, оборудование, системы контроля качества, клиническую химическую лабораторию, соответствие участников исследования требованиям, ведение записей и т.д. Как правило, инспекции, нацеленные на проверку конкретных аспектов объекта или исследования, как например, описанные в руководящих указаниях по проведению инспекций, не проводятся (глава IV «Инспекции» [32] в ЕС).

В отношении клинических лабораторий, компьютерных систем, отделений спонсоров и CRO для проведения I фазы клинических исследований, ведения документации и архивирования документов, биоаналитической части, фармакокинетического и статистического анализов исследований биоэквивалентности не проводится никаких специальных, отдельных инспекций [***D15***]

### 4.3.3. Проведение инспекций GCP

Проверка проводится при участии как минимум двух должностных лиц, как правило, инспектора, которому помогает специалист-консультант, знакомый с особенностями инспектируемого объекта, терапевтической области, к которой относится исследуемый препарат, и т.д. При необходимости, к участию в проверке приглашается большее количество специалистов/экспертов.

После проведения инспекции составляется отчет, перечисляющий все обнаруженные недостатки и меры их устранения, по существу, меры КиПД. О нарушениях законодательства сообщается в правоохранительные органы, если есть подозрения на осуществление преступной деятельности, соответственно информируется прокуратура. Результаты инспекции публикуются на веб-сайте РЗН и могут быть представлены (по запросу) другим федеральным органам, *например,* Министерству внутренних дел или Федеральной службе безопасности, или могут быть даже получены по личному запросу в отделении РЗН или по телефону. Данный веб-сайт имеет страницы с общим и ограниченным доступом для обеспечения конфиденциальности результатов проверок.
Так называемые «внеплановые проверки объектов» могут проводиться только после выпуска соответствующего Приказа Руководителем или заместителем Руководителя РЗН и утверждения прокуратурой региона, где находится главный офис инспектируемого объекта. В экстренных случаях РЗН вправе проводить инспекции действующего объекта немедленно без предварительного уведомления, но необходимо получить разрешение от прокуратуры в течение 24 часов. В случаях, когда необходимы немедленные действия, *например,* ситуации угрозы жизни участников исследования, РЗН просит МЗСР принять юридические/административные меры, к *примеру,* для остановки исследования. Это применимо также для ситуаций, при которых Совет по этике приходит к заключению, что исследование должно быть преждевременно прекращено, или что необходимо отменить свое утверждение/одобрение в отношении проведения исследования. Распоряжение о принятии данных юридических/административных мер может быть отдано только при участии МЗСР.
Однако до настоящего времени РЗН не запрашивал у МЗСР утверждения относительно преждевременного прекращения клинических исследований или внесения поправок в исследовательский протокол (информация получена от РЗН; лит. 12).

Форма и содержание приказа о проведении инспекции, а также форма и содержание отчета о результатах инспекции четко установлены, а отчет должен быть представлен немедленно после завершения инспекции. В случаях возможного непосредственного влияния на здоровье или жизнь участников исследования, РЗН вправе немедленно устранить источник, являющийся причиной опасности, посредством приказа, выданного МЗСР.

Отчеты о результатах инспекции должны ежеквартально направляться Руководителю «Отделения контроля клинических исследований» для дальнейшего рассмотрения. Результаты, возможные заключения, предлагаемые действия и т.д., полученные из данных отчетов, должны быть сообщены Руководителю РЗН и размещены на официальном веб-сайте РЗН. Схема, описывающая данный процесс от получения данных по результатам инспекций до их публикации на веб-сайте РЗН, приведена в приложении 3 к данному Приказу.

Положения также предусматривают возможность отменять решения в отношении, *к примеру,* результатов инспекции, неправильных мер, предпринятых должностными лицами РЗН и т.д. Процедура, включая список ответственных лиц, которым можно направить претензию (по электронной почте или в письменной форме), приведена в статьях 68-71. Ответ на претензии должен быть направлен в течение 30 дней после получения запроса.

Нарушения положений, изложенных в соответствующих нормативно-правовых/законодательных документах (законах, постановлениях и т.д.), преследуются по закону в соответствии с Федеральным законом № 79-ФЗ.
Данный закон, регулирующий общие аспекты предоставления общественных услуг, содержит положения в отношении беспристрастности и прозрачности; правила рассмотрения возможных конфликтов интересов и конфиденциальность информации также регулируются Федеральным законом 79-ФЗ.
Если в результате инспекции будут обнаружены «Недостатки», РЗН издает приказ, согласно которому инспектируемое юридическое лицо должно представить РЗН план соответствующих КиПД, в частности описание данных планируемых мер по устранению обнаруженных недостатков. РЗН может предпринять повторную инспекцию, чтобы проверить успешное осуществление КиПД.

### 4.3.4. Инспекции GCP, проводимые в РФ

С 1997 по 2009 год по запросу **CHMP** было проведено восемь инспекций GCP, из которых 3 были проведены в 2008 году, но ни одна не была проведена в 2009 году. До настоящего времени было проведено более 11 инспекций, преимущественно с благоприятными результатами, а обнаруженные проблемы в большей степени относились к упущениям спонсора, чем к недостаткам российской системы или клинических баз.

С 1995 года до февраля 2012 года **FDA** провело 83 инспекции GCP [лит. 5, 9, 10, 11]. Результаты (ориентированных на исследования) инспекций FDA: 53 инспекции, 64% NAI (No Action Indicated — меры не показаны), 29 инспекций, 35% VAI (Voluntary Action Indicated — показаны добровольные меры), и 1 инспекция, 1% OAI (Official Action Indicated — показаны официальные меры). Три наиболее распространенных нарушения GCP: несоблюдение протокола/исследовательского плана (20%), не отвечающие требованиям и/или неверные записи (20%), и несообщение о нежелательных реакциях (4%) [лит. 5, 10, 11]. FDA пришло к выводу после проведения инспекции, связанной с подачей заявления на получение регистрационного удостоверения, что данные в отношении заявления считаются достоверными [лит. 5].

**Росздравнадзор** самостоятельно провел 387 инспекций с 2005 года по первый квартал 2012 года [4]. В 2011 году РЗН провел 85 инспекций, на текущий год запланировано 112 инспекций.

| |
|---|
| За пределами страны не проводятся никакие инспекции [***D16***] |

**Обучение**

Между РЗН и FDA действуют соглашения о сотрудничестве [лит. 3], а также программы обучения инспекторов (программы «Подготовки инструкторов») [лит. 8].
Инспекторы РЗН в области GCP регулярно принимают участие в международных семинарах по этическим аспектам клинических исследований и аспектам в области GCP, организуемых EMA.
Согласно Федеральному закону № 79-ФЗ, государственные служащие должны посещать как минимум один учебный курс каждые 3 года. При этом данные учебные курсы сосредоточены на административных, правовых вопросах, а не на научных или особых должностных требованиях.
Обучение научного персонала в МЗСР и РЗН организуется Департаментом дополнительного профессионального образования в Экспертном центре МЗСР. Данные курсы обучения открыты также для участников от индустрии, CRO и т.д.

### 4.4. Безопасность лекарственных средств, фармаконадзор

В 2004 году Российская Федерация вступила в Программу международного мониторинга лекарственных средств ВОЗ [лит. 10]. «Подразделение контроля безопасности и эффективности лекарственных средств» Департамента государственного контроля качества лекарственных препаратов РЗН является ответственным компетентным органом в сфере безопасности лекарственных средств/фармаконадзора. Оно поддерживается региональными отделениями РЗН, которые прямо отчитываются перед Департаментом, добавляя новую, оперативную информацию о безопасности в базу данных, размещенную РЗН. С ноября 2009 года также отслеживаются и вносятся в базу данных сведения о подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях [лит. 12].

Закон «Об обращении лекарственных средств» [1] указывает в главе 13 «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации», статья 64 «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов», что только «находящаяся в обращении продукция» подлежит контролю безопасности. Однако, в Законе [1], статье 4 (28) без объяснений указывается, что обращение лекарственных препаратов включает также клинические исследования. Однако в противоречие вышеизложенному, в статье 3 требуется, чтобы сведения о взаимодействиях между продукцией <u>в обращении</u>, *т.е.* зарегистрированными лекарственными средствами, **<u>и</u>** <u>исследуемыми лекарственными препаратами, используемыми в клиническом исследовании</u>, были представлены в РЗН.

Процедура (пункт 1), описанная в Приказе № 757н [18] в отношении контроля безопасности ограничивает данные правила для «зарегистрированных лекарственных средств в обращении в РФ». Однако в пункте 2 объем контроля безопасности расширен и распространяется на «побочные эффекты, серьезные и непредвиденные нежелательные реакции и взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые обнаруживаются в ходе клинических исследований». Отчеты должны направляться в РЗН в течение 15 календарных дней после обнаружения информации. Периодические отчеты о безопасности продукции, реализуемой на рынке, должны быть представлены в РЗН «в течение периода с даты регистрации фармацевтической продукции в стране, на территории которой она изначально утверждена для медицинского применения: два раза в год в тече-

ние первых двух лет после регистрации фармацевтической продукции, ежегодно в течение последующих двух лет — третьего и четвертого годов после регистрации фармацевтической продукции, один раз каждый год, начиная с пятого года после регистрации фармацевтической продукции». Отчеты должны направляться в РЗН в течение 30 дней до наступления отчетной даты.

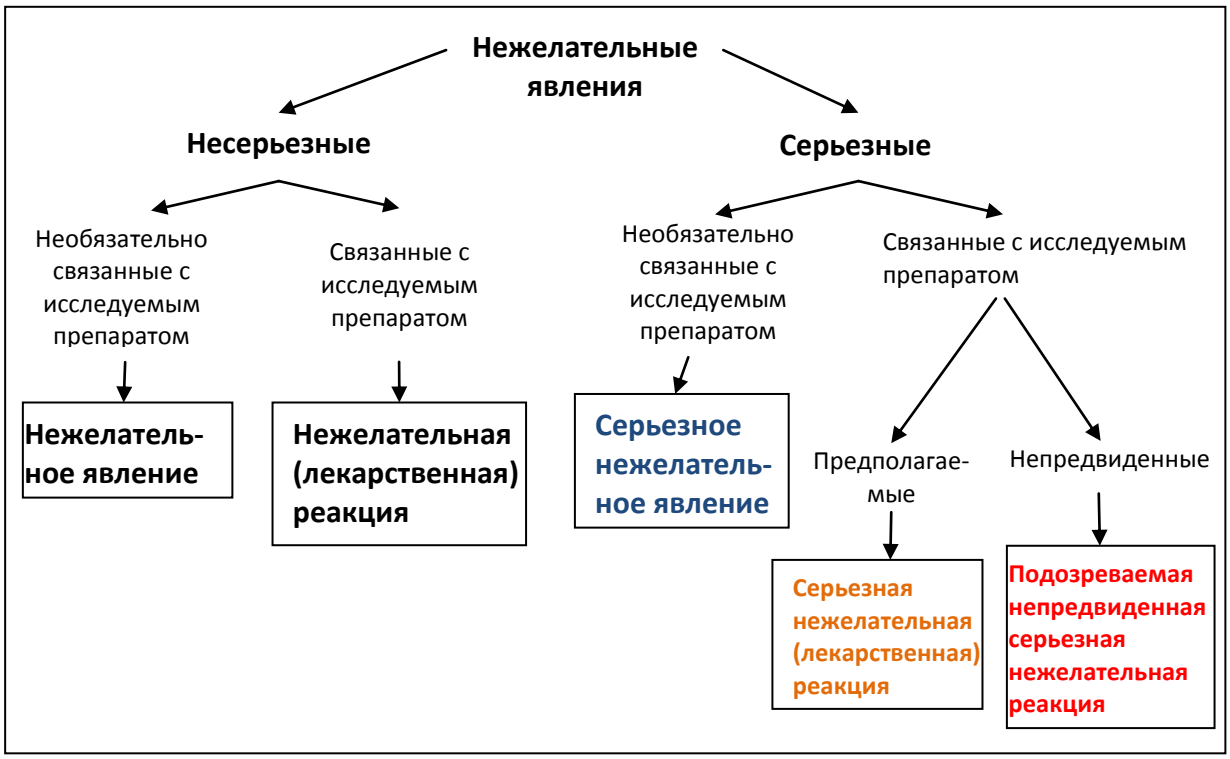
Отчеты о нежелательных явлениях/нежелательных реакциях и последующих мерах для текущих клинических исследований должны представляться в РЗН [18], но некоторые спонсоры — в частности спонсоры ММКИ — одновременно представляют данные отчеты Совету по этике и Независимым комитетам по этике. После рассмотрения отчетов РЗН, отчеты направляются в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств МЗСР, который принимает решение в отношении возможных действий по обеспечению безопасности общественного здоровья. Совет по этике также информируется. Решение МЗСР о возможных действиях публикуется на официальном веб-сайте МЗСР. Эксперты осведомлены [лит. 12], что РЗН принимает во внимание положения «Согласованного трехстороннего руководства ICH «Оценка клинических данных по безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности, E2A» [37].

Статья 4, пункты 50-52, и статья 64 Закона «Об обращении лекарственных средств» [1] и Приказ № 757н [18] не предусматривают согласованной классификации нежелательных явлений/нежелательных реакций: нежелательные и серьезные нежелательные явления не обязательно связаны с рассматриваемым лекарственным средством, при этом непредвиденные (лекарственные) реакции, серьезные непредвиденные (лекарственные) реакции и подозреваемые непредвиденные серьезные нежелательные (лекарственные) реакции связаны с применением лекарственного средства (для разъяснения, см. приведенный ниже рисунок).

| |
|---|
| Статья 64 Закона «Об обращении лекарственных средств» [1] и Приказ № 757н [18] не предусматривают согласованной классификации нежелательных явлений/нежелательных реакций [***D17***]. |

Так называемые «инспекции по фармаконадзору» проводятся только в случае крайней необходимости, *т.е.* не регулярно.

Планы по фармаконадзору/управлению рисками, в частности на ранний послерегистрационный период (когда велика вероятность возникновения дополнительных проблем безопасности новых лекарственных средств), отсутствуют.
В 2011 году «РЗН получил более 20 000 отчетов по нежелательным реакциям, возникшим при клинических исследованиях…. Основная часть данных отчетов принадлежала исследованиям онкологических препаратов или препаратов, предназначенных для пациентов с серьезными медицинскими показаниями» [лит. 12].




### 4.5. Участие в инспекциях GCP

В рамках данного проекта предусматривалось участие экспертов в определенных инспекциях, проводимых инспекторами РЗН в области GCP; в общей сложности они принимали участие в трех инспекциях:

**Первая инспекция** была проведена 24 и 25 мая 2012 года в Московской городской больнице №12. Инспекция включала проверку больницы, её клинической базы для проведения клинических исследований в сфере гастроэнтерологии, а также документов по выбранным клиническим исследованиям. Как видно из Отчета о результатах проверки [Приложение 5], и проверенная клиническая база, и рассмотренные клинические исследования удовлетворяют требованиям, установленным правилами ICH-GCP, невзирая на то, что официальная нормативно-правовая/законодательная база в РФ требует проведения клинических исследований не с соблюдением правил ICH-GCP, а в соответствии с «Правилами клинической практики» [10]. Клиническая база не использует Систему менеджмента качества, что может рассматриваться как «критический недостаток».
Последние несколько лет объект не принимал участия в проведении ММКИ; однако Главный исследователь сообщил инспекторам, что он предполагает принять участие в ММКИ в ближайшем будущем. По существу, можно утверждать, что рассмотренные клинические исследования были проведены в соответствии с положениями, установленными правилами ICH-GCP.

**Вторая инспекция** была проведена 4 и 5 июня 2012 года в Республиканской больнице имени В.А. Баранова, г. Петрозаводск, Республика Карелия, Российская Федерация.

**Третья инспекция** была проведена 27 и 28 июня 2012года в Научно-исследовательском институте гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

## 5. Установленные различия между соответствующими нормативно-правовыми актами в ЕС и РФ и рекомендации

| № | Элемент | Вопрос и рекомендация |
|---|---|---|
| **D1** | Закон № 61-ФЗ;[1, статьи 14, 21(2), 39] | За исключением так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований, заявление на проведение клинического исследования в РФ может быть представлено **только** в ходе процесса регистрации.<br>*Рекомендация:* Связь между процессом регистрации и разрешением на проведение клинического исследования должна быть устранена. |
| **D2** | Закон № 61-ФЗ, [1; статья 18] | Невзирая на то, что все клинические исследования должны проводиться в соответствии с «Правилами клинической практики», данное положение не является обязательным требованием в процессе получения регистрации/регистрационного удостоверения в РФ [1; статья 18].<br>*Рекомендация:* В процессе подачи заявления на получение регистрационного удостоверения в РФ должно требоваться соответствие клинических исследований «Правилам клинической практики» [10]. |
| **D3** | Закон № 61-ФЗ, [1; статья 4] | Определения, приведенные в Законе «Об обращении лекарственных средств», не всегда соответствуют определениям, приведенным в Директивах 2001/83/ЕС и 2001/20/ЕС.<br>*Рекомендация:* Принять международно признанные (технические) термины для содействия (международному) обмену информацией. |
| **D4** | Закон № 61-ФЗ; [1; статья 3] | Статья 3 (5) **Закона [1]** указывает, что результаты клинических исследований, проведенных за пределами РФ, должны признаваться на основании «международных договоров» и/или по принципу взаимности.<br>*Рекомендация:* Данное положение может быть заменено фразой «Результаты клинических исследований будут признаны в процессе получения регистрационного удостоверения, если возможно подтвердить, что исследование было проведено в соответствии с правилами GCP». |
| **D5** | Постановление 753н [16] | Прямые контакты заявителя с Советом по этике или Экспертной организацией не разрешены. Эта процедура отличается от установившейся практики в ЕС, где диалог между заявителем и Органами по регулированию обращения лекарственных средств и Комитетами по этике считается предпочтительным.<br>*Рекомендация:* Чтобы быстро разрешать, *к примеру,* вопросы Совета по этике в отношении положений в протоколе исследования, прямые контакты с заявителем |

| | | |
|---|---|---|
| | | должны быть возможны. |
| **D6** | Закон № 294-ФЗ [4] | В отличие от практик в ЕС, в РФ инспекции проводятся на безвозмездной основе.<br>*Рекомендация:* Взимание платы за проведение инспекций может поддержать независимый статус РЗН. |
| **D7** | Закон № 61-ФЗ; [1, статья 38] | Клинические исследования должны включать «исследовательскую» составляющую и должны быть «научно целесообразными» [24], в ЕС отсутствует перечень, устанавливающий разрешенные цели проведения клинических исследований.<br>*Рекомендация:* Пересмотреть данное положение/согласовать с положениями ЕС/ICH. |
| **D8** | Закон № 61-ФЗ; [1, статья 14, 38(1)] | Клинические исследования с участием здоровых добровольцев, *а именно,* исследования I фазы, с «лекарственными препаратами, произведенными за пределами РФ» запрещены, но разрешены для местных спонсоров, кроме того, возможны исследования I фазы иностранных лекарств с участием пациентов.<br>*Рекомендация:* Должно быть принято согласованное решение: риск для участников исследования не зависит от государственной принадлежности спонсора, а лекарственные препараты в ЕС и РФ производятся в соответствии с «Правилами производственной практики». |
| **D9** | Закон № 61-ФЗ; [1, статья 38] | Только определенные в законе организации вправе организовывать клинические исследования.<br>Данные ограничения не отражены в применимых нормативно-правовых актах ЕС: статья 2(e) [32] устанавливает, что спонсором может являться физическое лицо, компания, учреждение или организация.<br>*Рекомендация:* Данное положение должно быть пересмотрено/согласовано с нормативно-правовыми актами ЕС; это может также расширить основания для научного исследования, так как могут быть привлечены новые группы спонсоров. |
| **D10** | Постановление Правительства № 683 [7], приказ 752н [15] | Клинические базы для проведения клинических исследований должны быть аккредитованы МЗСР. Данное требование в отношении аккредитации не отражено в применимых нормативно-правовых актах ЕС.<br>*Рекомендация:* Оценка того, влияет ли данное положение позитивно на безопасность участников исследования и качество данных, получаемых в результате исследования, а также как оно влияет на процесс рассмотрения заявления на проведение клинического исследования в качестве административного барьера, должно быть предметом отдельного проекта/исследования. |
| **D11** | Постановление № 684 | Лицензии на производство лекарственных средств выдаются Министерством промышленности и торговли, а не органами |

| | | |
|---|---|---|
| | | по регулированию обращения лекарственных средств. *Рекомендация:* Обязанности по лицензированию и контролю должны быть возложены на РЗН или DRA, так как данные организации располагают требуемыми (техническими) специалистами. |
| **D12** | Приказ 751 [14] | (Главные) исследователи должны иметь 5-летний опыт проведения клинических исследований, чтобы иметь право действовать в качестве исследователя в клиническом исследовании. Данное положение не присутствует в законодательстве ЕС, но встречается в национальном законодательстве государств-членов ЕС, например, Германии, где исследователям необходимо иметь 2-летний опыт в проведении клинических исследований. *Рекомендация:* Оценка того, влияет ли данное положение позитивно на безопасность участников исследования и качество данных, получаемых в результате исследования, а также как оно влияет на процесс рассмотрения заявления на проведение клинического исследования в качестве административного барьера, должно быть предметом отдельного проекта/исследования. |
| **D13** | Закон № 61-ФЗ; [1, статья 43] | Закон предусматривает очень строгие правила в отношении проведения клинических исследований на определенных группах уязвимых лиц. Такие **строгие** правила, например, в отношении «лиц, лишенных свободы», в ЕС не действуют. *Рекомендация*: Принцип уважения автономии [лит. 7, стр. 41-42] также должен учитываться. Оценка того, влияет ли данное положение позитивно на безопасность участников исследования и качество данных, получаемых в результате исследования, а также как оно влияет на процесс рассмотрения заявления на проведение клинического исследования в качестве административного барьера, должно быть предметом отдельного проекта/исследования. |
| **D14** | Закон № 61-ФЗ; [1, статьи 14, 21(2), 27] | Требование повторять клинические исследования на безопасность и эффективность (так называемые локальные регистрационные исследования), результаты которых уже были рассмотрены в «первоначальном» процессе регистрации, подвергает участников исследования ненужному риску (рискам), создает дополнительные расходы для заявителя и отсрочивает доступ населения к современным лекарственным средствам. *Рекомендация:* требование проведения «Локальных регистрационных исследований» должно быть ограничено определенными (частными) случаями, такими как специальные национальные системы здравоохранения/население (этнические группы)/рацион. |
| **D15** | Приказ № 1091н [23] | В отношении клинических лабораторий, компьютерных систем, отделений спонсоров и CRO для проведения I фазы |

| | | |
|---|---|---|
| | | клинических исследований, ведения документации и архивирования документов, биоаналитической части, фармакокинетического и статистического анализов исследований биоэквивалентности не проводится никаких специальных, отдельных инспекций.<br>*Рекомендация:* Нормативно-правовой объем инспекций клинических исследований должен также включать вышеприведенные типы инспекций. |
| **D16** | Приказ № 1091н [23] | РЗН не проводит инспекции за пределами страны.<br>*Рекомендация:* РЗН может инспектировать иностранных заявителей, подающих заявления на получение регистрационного удостоверения в РФ для обеспечения правильного применения правил надлежащей практики и правильности представляемых документов |
| **D17** | Закон № 61-ФЗ; [1, статья 64], Приказ № 757н [18] | Статья 64 Закона «Об обращении лекарственных средств» и Приказ № 757н [18] не предусматривают согласованной классификации нежелательных явлений/нежелательных реакций.<br>*Рекомендация:* Включить в [1 и 18] международно признанные определения нежелательных явлений/реакций или поместить ссылку на данные стандарты в тексте (см. рис. на стр. 40) для содействия международному обмену информацией. |

## 6. Анализ полученного опыта, выводы и заключения

**В целом, соответствующие нормативно-правовые/законодательные базовые постановления для проведения и контроля клинических исследований в ЕС и РФ равносильны.** Однако имеется ряд различий, которые были установлены и распределены по следующим 4 (четырем) категориям:

**Различия, которые могут затронуть права, безопасность и здоровье участника исследования, достоверность результатов исследования и, соответственно, принятие результатов клинического исследования DRA в ЕС:**

| № | Вопрос |
|---|---|
| **D2** | Несмотря на то, что клинические исследования должны проводиться **в соответствии с «Правилами клинической практики»**, это не является обязательным требованием в рамках процесса регистрации/получения регистрационного удостоверения в РФ |
| **D3** | **Определения,** приведенные в Законе «Об обращении лекарственных средств» не всегда соответствуют определениям, приведенным в Директивах 2001/83/ЕС и 2001/20/ЕС |
| **D15** | В отношении клинических лабораторий, компьютерных систем, отделений спонсоров и CRO для проведения I фазы клинических исследований, ведения документации и архивирования документов, биоаналитической части, фармакокинетического и статистического анализов исследований биоэквивалентности не проводится **никаких специальных, отдельных инспекций** |
| **D17** | Отсутствует единая **классификация нежелательных явлений/нежелательных реакций** в Законе [1, статья 64] и [18] |

**Различия, ограничивающие характер и сферу исследований, которые могут проводиться в РФ, являющиеся, по сути, более строгими, чем в ЕС:**

| № | Вопрос |
|---|---|
| **D1** | За исключением так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований **заявления на проведение клинического исследования** в РФ могут подаваться исключительно в ходе процесса регистрации |
| **D7** | Клинические исследования могут проводиться исключительно **с заранее установленными целями** |
| **D8** | Клинические исследования, проводимые **на здоровых добровольцах**, *т.е.* исследования I фазы, с «лекарственными препаратами, произведенными за пределами РФ», запрещены, но разрешены для местных спонсоров. Кроме того, возможны исследования I фазы иностранных лекарств с участием пациентов |

**Местные требования, превышающие требования, применяемые в ЕС:**

| № | Вопрос |
|---|---|
| **D9** | Только **определенные в законе заявители/организации** вправе организовывать клинические исследования |
| **D10** | **Клинические базы** для проведения клинических исследований должны быть **аккредитованы МЗСР** |
| **D12** | **(Главные) исследователи** должны иметь **5-летний опыт** проведения клинических исследований, чтобы иметь право действовать в качестве исследователя в клиническом исследовании |
| **D13** | Закон предусматривает **очень строгие правила в отношении проведения клинических исследований** на определенных группах уязвимых лиц, превышающие аналогичные правила в ЕС |
| **D14** | **«Локальные регистрационные исследования»** в отношении безопасности и эффективности (за исключением ММКИ) должны повторяться (так называемые подтверждающие исследования) в процессе получения регистрационного удостоверения |

**Прочие местные различия:**

| № | Вопрос |
|---|---|
| **D4** | Статья 3 (5) Закона «Об обращении лекарственных средств» указывает, что результаты клинических исследований, проведенных за пределами РФ, должны признаваться на основании **«международных договоров» и/или по принципу взаимности** |
| **D5** | **Прямые контакты** заявителя с **Советом по этике** или Экспертной организацией запрещены |
| **D6** | В РФ **инспекции в отношении GCP** проводятся на безвозмездной основе |
| **D11** | **Лицензии на производство лекарственных средств** выдаются Министерством промышленности и торговли, а не Органами по регулированию обращения лекарственных средств (или РЗН) |
| **D16** | РЗН не проводит **инспекции за пределами страны** |

# 7. Приложения

## 7.1. Приложение 1 — Перечень законов, приказов, постановлений и иных нормативно-правовых документов, регулирующих клинические исследования в РФ

| [№] | Закон № | Название |
|---|---|---|
| [1] | Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ, в ред. Федеральных законов № 192-ФЗ (от 27 июля 2010 года), № 271-ФЗ (от 11 октября 2010 года), № 313-ФЗ (от 29 ноября 2010 года), № 93-ФЗ (от 25 июня 2012 года) (статья 32) | «Об обращении лекарственных средств» |
| [2] | Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ; извлечения (статьи 74 и 75) | «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» |
| [3] | Дополнения в Часть 2 Налогового кодекса Российской Федерации, извлечения | Сборы за регистрацию/выдачу регистрационного удостоверения |
| [4] | Федеральный закон от 19 декабря 2008 года № 294-ФЗ | «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» |
| | **Постановление Правительства №** | |
| [5] | Постановление Правительства РФ от 2 июня 2008 года № 423<br>Постановление Правительства РФ от 30 июня 2004 года № 321 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации»<br>Постановление Правительства РФ от 30 июня 2004 года № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» | «О некоторых вопросах деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Федерального медико-биологического агентства» |
| [6] | Постановление Правительства РФ от 03 сентября 2010 года № 673; в ред. Постановления Правительства от 03 июня 2011 года № 441, Постановление Правительства РФ от 05 декабря | «Об утверждении Правил ввоза на территорию Российской Федерации и вывоза за пределы территории Российской Федерации биологических материалов, полученных при проведении клинического исследования |

| | | |
|---|---|---|
| | 2011 года № 1001 | лекарственного препарата для медицинского применения» |
| **[7]** | Постановление Правительства РФ от 03 сентября 2010 года № 683; в ред. Постановления Правительства РФ от 05 декабря 2011 года № 1001 | «Об утверждении Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» |
| **[8]** | Постановление Правительства РФ от 13 сентября 2010 года № 714; в ред. Постановления Правительства РФ от 18 мая 2011 года № 393 | «Об утверждении Типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата» |
| **[9]** | Постановление Правительства РФ от 29 сентября 2010 года № 771; в ред. Постановления Правительства от 03 июня 2011 года № 441, Постановления Правительства РФ от 05 декабря 2011 года № 1001 | «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации» |
| | **Приказ органов исполнительной власти №** | |
| **[10]** | Приказ Минздрава РФ от 19 июня 2003 года № 266 | «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации» |
| **[11]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 года № 703н | «Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» |
| **[12]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 августа 2010 года № 748н | «Об утверждении порядка выдачи разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» |
| **[13]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 августа 2010 года № 750н | «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и форм заключения комиссии экспертов по результатам экспертизы лекарственных средств» |
| **[14]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 августа 2010 года № 751 | «Об утверждении правил ведения реестра исследователей, проводящих (проводивших) клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, и порядок его размещения на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» |
| **[15]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 августа 2010 года № 752н | «Об утверждении порядка опубликования и размещения на официальном сайте |

| | | |
|---|---|---|
| | | Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в сети «Интернет» перечня медицинских организаций, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения» |
| **[16]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 августа 2010 года № 753н | «Об утверждении порядка организации и проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и формы заключения совета по этике» |
| **[17]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 августа 2010 года № 754н | «Об утверждении порядка ведения, опубликования и размещения на официальном сайте в сети «Интернет» реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» |
| **[18]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 августа 2010 года № 757н | «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» |
| **[19]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31 августа 2010 года № 774н | «О совете по этике» |
| **[20]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31 августа 2010 года № 775н | «Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» |
| **[21]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 2 ноября 2010 года № 951н | «Об утверждении формы реестра выданных разрешений (решений об отказе в выдаче разрешений) на ввоз на территорию Российской Федерации и вывоз за пределы территории Российской Федерации биологических материалов (образцы биологических жидкостей, тканей, секретов и продуктов жизнедеятельности человека, физиологических и патологических выделений, мазков, соскобов, смывов |

| | | |
|---|---|---|
| | | микроорганизмов, биопсийный материал), полученных при проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» |
| **[22]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 2 ноября 2010 года № 952н | «Об утверждении формы реестра разрешений на ввоз конкретной партии предназначенных для медицинского применения зарегистрированных и (или) незарегистрированных лекарственных средств, выданных Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации, и решений об отказе в выдаче разрешения на ввоз конкретной партии предназначенных для медицинского применения зарегистрированных и (или) незарегистрированных лекарственных средств» |
| **[23]** | Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29 сентября 2011 года № 1091н; зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ 26 января 2012 года | «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по осуществлению контроля за проведением доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» |
| | **Иное** | **Руководящие указания, не являющиеся юридически обязательными** |
| **[24]** | ГОСТ Р 52379-2005 | «Надлежащая клиническая практика» (ICH-GCP) |
| | | |
| **[25]** | ГОСТ Р 52249-2009 | «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP) |
| **[26]** | ГОСТ Р 53434-2009 | «Принципы надлежащей лабораторной практики» (GLP) |
| | | **СОП Совета по этике** |
| **[27]** | Стандартная операционная процедура № 1 (утверждена 24 ноября 2010 года) | «Правовая основа деятельности Совета по этике» |
| **[28]** | Стандартная операционная процедура № 2 (утверждена 23 ноября 2011 года) | «Процедура проведения этической экспертизы информационного листка пациента» |
| **[29]** | Стандартная операционная процедура № 3 (утверждена 29 | «Клинические исследования с участием детей. Требования к информированию |

| | | |
|---|---|---|
| | февраля 2012 года) | ребенка, а также родителей/усыновителей» |
| **[30]** | Стандартная операционная процедура № 4 (утверждена 29 февраля 2012 года) | «О порядке рассмотрения документов, содержащих изменения в протокол разрешенного клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» |
| **[31]** | Стандартная операционная процедура № 5 (утверждена 28 марта 2012 года) | «Клинические исследования с участием психиатрических пациентов. Требования к информированию пациентов» |

### 7.2. Приложение 2 — Перечень нормативно-правовых/законодательных ключевых документов, регулирующих клинические исследования в ЕС

| № | Документ | Ключевые пункты |
|---|---|---|
| **[32]** | EUDRALEX (European Union Law On drug regulatory affairs — Нормативно-правовая база обращения лекарственных средств в рамках Законодательства Европейского союза) Правила, регулирующие обращение лекарственных препаратов в ЕС, том 10, Клинические исследования, V26, март 2012 года | Сборник законодательных и руководящих документов в области клинических исследований |
| **[33]** | Директива 2001/20/ЕС («Директива по клиническим исследованиям») | Законодательная база для внедрения GCP в государствах-участниках ЕС |
| **[34]** | Директива 2005/28/ЕС | Вносит поправки к Директиве 2001/20/ЕС; определяет требования для разрешения производства или ввоза исследуемых лекарственных препаратов (IMP) |
| **[35]** | Директива 2003/94/ЕС | Принципы и указания GMP в отношении лекарственных препаратов для применения человеком и ИЛП для применения человеком |
| **[36]** | Директива 2001/83/ЕС (в ред. Директив 2003/63/ЕС, 2008/29/ЕС) | Основы фармацевтического законодательства Сообщества |
| **[37]** | Согласованное трёхстороннее руководство ICH E2A | Оценка клинических данных по безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности |

### 7.3. Приложение 3 — Иная вспомогательная литература, отчеты, публикации и т.д. в данной области

[лит. 1] Specific Terms of Reference-2011/276-014, Partnership for modernisation, Cooperation in the field of clinical trials, FWC COM 2011 – Lot 1 (Отдельное техническое задание 2011/276-014, сотрудничество в целях модернизации, сотрудничество в сфере клинических исследований, Рамочный договор комиссии 2011 — Часть 1)

[лит. 2] Clinical trials submitted in marketing authorisation applications to the EMA EMA/INS/GCP/154352/2010; 05 November 2010 (Клинические исследования, представленные на рассмотрение в процессе подачи заявлений на получение регистрационного удостоверения в EMA EMA/INS/GCP/154352/2010; 05 ноября 2010 года)

[лит. 3] Statement of Intent on Collaboration between the Food and Drug Administration of the United States of America and Federal Service on Surveillance in Health Care and Social Development of the Russian Federation, FDA-Roszdravnadzor, 27 May 2010, www.fda.gov/InternationalPrograms/Agreements/MemorandaofUnderstanding/.. (Заявление о намерениях сотрудничества между Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, FDA-Росздравнадзор, 27 мая 2010 года, www.fda.gov/InternationalPrograms/Agreements/MemorandaofUnderstanding/.. )

[лит. 4] The Blue Book, 2nd Ed., Marketing Authorisation of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs); WHO, 2011; www.who.int (Голубая книга, 2ое издание, Регистрационные удостоверения для фармацевтической продукции со специальной ссылкой на многоисточниковые лекарственные препараты (дженерики). Руководство для NMRA (National Medicines Regulatory Authorities — государственные органы регулирования лекарственных средств); ВОЗ, 2011; www.who.int)

[лит. 5] Purohit-Sheth, T., Clinical Trial Quality and Compliance: An FDA Perspective, Bioresearch Monitoring and Inspections, FDA, CDER, www.fda.gov...UCM232756.pdf (Пурохит-Шет, Т., Качество клинических исследований и соответствие требованиям: FDA перспективы, мониторинг биомедицинских исследований и инспекции, FDA, CDER (Center for Biologics Evaluation and Research — Центр оценки и исследований биопрепаратов), www.fda.gov...UCM232756.pdf)

[лит. 6] Ethics Review of Clinical Research in Pharmaceuticals; International Scientific Conference, 28-29 November 2011, Moscow; www.coe.int/bioethics (Этический

обзор клинических научных исследований в фармацевтике; Международная научная конференция, 28-29 ноября 2011 года, г. Москва; www.coe.int/bioethics)

[лит. 7] Guide for Research Ethics Committee Members. Steering Committee on Bioethics (CDBI); Strasbourg, 07 February 2011; www.coe.int/bioethics (Руководство для членов Комитета по этике научных исследований. Руководящий комитет по этике биологических исследований (CDBI (Comité Directeur pour La Bioéthique — Руководящий комитет по биоэтике)); г. Страсбург, 07 февраля 2011 года; www.coe.int/bioethics)

[лит. 8] Draft Agenda: (For Discussion Purposes only) Roszdravnadzor/U.S. FDA International Good Clinical Practice (GCP)/Inspection “Train-the-Trainer” Phase 3 Workshop, June 15-22, 2012 (Проект повестки дня: (только для целей обсуждения) Росздравнадзор/FDA США Международная надлежащая клиническая практика (GCP)/Инспекция «Подготовка инструкторов» Семинар по 3 фазе, 15-22 июня 2012 года)

[лит. 9] Association of Clinical Trials Organizations (ACTO), Newsletter No. 1-4, Timeframes monitoring report, Other information materials, www.acto-russia.org (Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ), информационно-аналитический бюллетень № 1-4, Отчет о результатах мониторинга сроков, прочие информационные материалы, www.acto-russia.org)

[лит. 10] Ravdel A., Russia: has all the required infrastructure and resources to conduct high-quality, accurate clinical trials; Journal for Clinical Studies, January 2010, p. 24-26 (Равдель А., Россия: имеется ли вся необходимая инфраструктура и ресурсы для проведения высококачественных, точных клинических исследований; Journal for Clinical Studies, январь 2010, стр. 24-26)

[лит. 11] Storozhuk, E., Astafyeva, S., Clinical Trials in Russia, Monitor, February 2012, p. 29-35 (Сторожук, Е., Астафьева, С., Клинические исследования в России, Monitor, февраль 2012 года, стр. 29-35)

[лит. 12] Личное общение с сотрудниками МЗСР и РЗН

[лит. 13] Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований, www.ethicuni.ru

### 7.4. Приложение 4 — Структура закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ — общий обзор

| Структура закона «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ — общий обзор | |
|---|---|
| **Глава 1** | **Общие положения** |
| Статья 1 | Предмет регулирования настоящего Федерального закона |
| Статья 2 | Сфера применения настоящего Федерального закона |
| Статья 3 | Законодательство об обращении лекарственных средств |
| Статья 4 | Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе |
| **Глава 2** | **Полномочия федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации при обращении лекарственных средств** |
| Статья 5 | Полномочия федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств |
| Статья 6 | Полномочия органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации при обращении лекарственных средств |
| **Глава 3** | **Государственная фармакопея** |
| Статья 7 | Разработка и издание государственной фармакопеи, размещение данных о ней |
| **Глава 4** | **Государственный контроль при обращении лекарственных средств** |
| Статья 8 | Лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности |
| Статья 9 | Государственный контроль при обращении лекарственных средств |
| **Глава 5** | Разработка, доклинические исследования лекарственных средств, а также клинические исследования лекарственных препаратов для ветеринарного применения |
| Статья 10 | Разработка лекарственных средств |
| Статья 11 | Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения |
| Статья 12 | Доклиническое исследование лекарственного средства и клиническое исследование лекарственного препарата для ветеринарного применения |
| **Глава 6** | **Осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов** |
| Статья 13 | Государственная регистрация лекарственных препаратов |
| Статья 14 | Принципы экспертизы лекарственных средств и этической экспертизы |
| Статья 15 | Федеральное государственное бюджетное учреждение по проведению экспертизы лекарственных средств |
| Статья16 | Организация проведения экспертизы лекарственных средств в целях их государственной регистрации |
| Статья 17 | Этическая экспертиза |
| Статья 18 | Подача и рассмотрение заявлений о государственной регистрации лекарственных препаратов и представление необходимых документов |
| Статья 19 | Принятие решения о выдаче экспертному учреждению и совету по |

| | |
|---|---|
| | этике задания на проведение экспертизы лекарственных средств |
| Статья 20 | Экспертиза документов для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и этической экспертизы |
| Статья 21 | Получение разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 22 | Решение о проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 23 | Экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 24 | Экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для ветеринарного применения |
| Статья 25 | Повторное проведение экспертизы лекарственных средств и этической экспертизы |
| Статья 26 | Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств |
| Статья 27 | Решение о государственной регистрации лекарственного препарата |
| Статья 28 | Регистрационное удостоверение лекарственного препарата |
| Статья 29 | Подтверждение государственной регистрации лекарственного препарата |
| Статья 30 | Внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения |
| Статья 31 | Внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для ветеринарного применения |
| Статья 32 | Отмена государственной регистрации лекарственного препарата |
| Статья 33 | Государственный реестр лекарственных средств |
| Статья 34 | Экспертиза качества фармацевтической субстанции, неиспользуемой при производстве лекарственных препаратов |
| Статья 35 | Повторное представление лекарственного препарата, не прошедшего государственной регистрации лекарственных препаратов, на государственную регистрацию лекарственных препаратов |
| Статья 36 | Обжалование решения об отказе в выдаче разрешения на проведение клинических исследований лекарственного препарата или решения об отказе в государственной регистрации лекарственного препарата |
| Статья 37 | Информация, связанная с осуществлением государственной регистрации лекарственных препаратов, информация о зарегистрированных лекарственных препаратах и лекарственных препаратах, исключенных из государственного реестра лекарственных средств |
| **Глава 7** | **Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, договор об их проведении, права пациентов, участвующих в этих исследованиях** |

| | |
|---|---|
| Статья 38 | Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения |
| Статья 39 | Международное многоцентровое клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения или пострегистрационное клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 40 | Проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 41 | Договор о проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 42 | Финансовое обеспечение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 43 | Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения |
| Статья 44 | Обязательное страхование жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения |
| **Глава 8** | **Производство и маркировка лекарственных средств** |
| Статья 45 | Производство лекарственных средств |
| Статья 46 | Маркировка лекарственных средств |
| **Глава 9** | **Ввоз лекарственных средств в Российскую Федерацию и вывоз лекарственных средств из Российской Федерации** |
| Статья 47 | Порядок ввоза лекарственных средств в Российскую Федерацию и вывоза лекарственных средств из Российской Федерации |
| Статья 48 | Юридические лица, которым разрешен ввоз лекарственных средств в Российскую Федерацию |
| Статья 49 | Документы, представляемые в таможенные органы Российской Федерации при ввозе лекарственных средств в Российскую Федерацию |
| Статья 50 | Ввоз лекарственных препаратов в Российскую Федерацию для личного использования и иных некоммерческих целей |
| Статья 51 | Сотрудничество федерального органа исполнительной власти, уполномоченного в области таможенного дела, и других уполномоченных федеральных органов исполнительной власти |
| **Глава 10** | **Фармацевтическая деятельность** |
| Статья 52 | Осуществление фармацевтической деятельности |
| Статья 53 | Продажа, передача лекарственных средств организациями оптовой торговли лекарственными средствами |
| Статья 54 | Правила оптовой торговли лекарственными средствами |
| Статья 55 | Порядок розничной торговли лекарственными препаратами |
| Статья 56 | Изготовление и отпуск лекарственных препаратов |
| Статья 57 | Запрещение продажи фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств, контрафактных лекарственных средств |
| Статья 58 | Хранение лекарственных средств |
| **Глава 11** | **Уничтожение лекарственных средств** |

| | |
|---|---|
| Статья 59 | Основания и порядок уничтожения лекарственных средств |
| **Глава 12** | **Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения** |
| Статья 60 | Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения |
| Статья 61 | Государственная регистрация установленных производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты и их продажа |
| Статья 62 | Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов |
| Статья 63 | Установление органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты для медицинского применения |
| **Глава 13** | **Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации** |
| Статья 64 | Мониторинг безопасности лекарственных препаратов |
| Статья 65 | Приостановление применения лекарственного препарата |
| Статья 66 | Информация о результатах мониторинга безопасности лекарственных препаратов |
| **Глава 14** | **Информация о лекарственных препаратах** |
| Статья 67 | Информация о лекарственных препаратах |
| **Глава 15** | **Ответственность за нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств и возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов** |
| Статья 68 | Ответственность за нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств |
| Статья 69 | Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов |
| **Глава 16** | **Заключительные положения** |
| Статья 70 | О признании утратившими силу отдельных законодательных актов (положений законодательных актов) Российской Федерации |
| Статья 71 | Вступление в силу настоящего Федерального закона |

### 7.5 Приложение 5 — Отчеты по результатам совместных инспекций, проведенных в мае-июне 2012 года

**Отчет по результатам совместной инспекции GCP, проведенной 24 и 25 мая 2012 года на клинической базе Московской городской клинической больницы № 12**

Клиническая база, проходившая инспекцию

Московская городская клиническая больница № 12, ул. Бакинская, 26, г. Москва, Российская Федерация, 115516

Отделение гастроэнтерологии

Лица, принимавшие участие в инспекции

- Больница/клиническая база:
  Г-н С. А. Саликов (кандидат медицинских наук); главный врач больницы
  Г-жа И. Г. Туршева (доктор медицины); заместитель главного врача
  Г-жа И. О. Сиренова (доктор медицины); заместитель главного врача
  Г-жа Е. Ю. Термосесова (доктор медицины); фармаколог

Г-н И. Федоров (доктор медицины); руководитель Отделения гастроэнтерологи и главный исследователь в клиническом исследовании, которое было оценено

- Главное управление Росздравнадзора:

Г-н Юрий Афончиков (кандидат медицинских наук); руководитель Отдела клинических исследований; главный инспектор

Г-н Е. С. Рогов (кандидат медицинских наук, юрист); заместитель руководителя Отдела клинических исследований; соинспектор

- Московское региональное управление Росздравнадзора:

Г-жа Н. Чеботарева (кандидат наук, фармацевт)

Г-н С. Гаврон (фармацевт)

- Наблюдатель:

Г-н В. Гилсдорф (доктор философии)

**Правовая основа и административные аспекты инспекции**

Инспекция была организована под ответственностью Московского регионального управления Росздравнадзора (РЗН).

Правовой основой для проведения данной инспекции является Приказ № 3 от 18 мая 2012 года, изданный Московским региональным управлением РЗН, в котором подробно указаны аспекты данной инспекции, например, дата и продолжительность инспекции (с 24 мая по 21 июня 2012 года), имена инспекторов РЗН (всего шесть человек), кому из сотрудников больницы/клинической базы необходимо присутствовать в ходе инспекции, *например,* для опросов, какие объекты/структурные единицы будут проверены, какие документы должны иметься в наличии для оценки и т.д.

Приказ прилагается [Приложение 1], поскольку он определяет аспекты инспекции; правовой базой для проведения инспекции является Закон № 294-ФЗ [4], регулирующий все виды инспекций в РФ, вне зависимости от области инспекции. В отношении структуры, формы и содержания всех отчетов по результатам инспекций Министерство экономического развития Российской Федерации издало Приказ № 141 от 30 апреля 2009 года («О реализации положений Федерального закона «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля»» в ред. Приказов

Минэкономразвития РФ № 199 от 24 мая 2010 года и № 532 от 30 сентября 2011 года); все отчеты должны соответствовать форме, приведенной в данном Приказе. Учитывая разные сферы и вопросы, регулируемые данными общими правовыми положениями, РЗН опубликовал контрольный список для инспекторов GCP, с некоторыми видоизменениями с учетом специфики инспекции GCP. Данный Приказ (Приказ № 2042-II/05 «О проведении мероприятий по контролю» от 21 сентября 2005 года) также устанавливает структуру и содержание Отчетов по результатам инспекции GCP. Кроме того РЗН издал «Внутреннее руководство по инспекциям», которое является конфиденциальным.

Законодательной/нормативно-правовой базой инспекции (исследовательской базы) является ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика (ICH-GCP)» [24] и Приказ № 266 «Правила клинической практики в Российской Федерации» [10]. Невзирая на то, что [24] обладает правовым статусом рекомендации, а [10] устанавливает только «Правила клинической практики» и имеет юридическую силу только в тех частях, которые не предусмотрены Законом «Об обращении лекарственных средств» [1], инспекторы обращались к данным двум документам.

На стартовом совещании было выяснено, что исследователь в последний раз принимал участие в 3-4 Международных многоцентровых клинических исследованиях (ММКИ) в 2008 году, с того времени клинические исследования проводились только для отечественных спонсоров. Ни больница, ни ее клинические базы ранее не были инспектированы; в 2005 году клиническая база Отделения гастроэнтерологии прошла проверку (иностранного) спонсора. Клиническая база провела в 2011 году три локальных клинических исследования и в настоящее время принимает участие в обсервационном (неэкспериментальном) исследовании.

Инспекция охватила больницу и ее клиническую базу для проведения клинических исследований в сфере гастроэнтерологии, а также документы по отобранному клиническому исследованию.

**Инспекция объектов и оборудования, включая клиническую базу**

Московская городская клиническая больница № 12 является одной из крупнейших больниц в Москве на более чем 1 000 мест; до 2006 года она являлась больницей автомобильного завода ЗИЛ, потом она была переведена в ведомство города Москвы.

После проведения формальных административных процедур, таких как подтверждение полномочий инспекторов и инспекции, представление программы инспекции и т.д., инспекторы проверили общие юридические документы, касающиеся лицензии больницы на осуществление деятельности в качестве больницы, включая помещения для хранения лекарственных средств и клинические лаборатории. Сюда также входила аккредитация на проведение клинических исследований и договоры между спонсором и больницей (заключенные между спонсором и исследователем договоры отсутствуют).

После был проведен обход объектов (больницы), в ходе которого были проинспектированы следующие отделения, включая имеющееся оборудование:

Клиническая лаборатория (аккредитация, система обеспечения качества)

Помещения для хранения лекарственных средств (в целом и отдельное помещение для хранения ИЛП)

Помещения и оборудование для записи ЭКГ

Гастроэнтерологическая палата/помещения и оборудование.

Несмотря на то, что несколько отделений больницы участвуют в клинических исследованиях, была проинспектирована только клиническая база, которая проводила исследование, отобранное для инспекции, *т.е.* Отделение гастроэнтерологии.

Инспекторы убедились, что соблюдены законодательные требования по проведению клинических исследований в области гастроэнтерологии, в частности, главный исследователь и сотрудники обладают необходимыми квалификациями, выделены надлежащие помещения для размещения участников исследования, и имеется требуемое оборудование для проведения исследования. Особое внимание уделялось надлежащему хранению ИЛП, как в (общем) помещении больницы для хранения лекарственных средств, так и в пределах клинической базы.

Для инспекции было выбрано следующее исследование III фазы:

«Открытое, сравнительное, рандомизированное клиническое исследование клинической эффективности и безопасности препаратов Spasmaton® и Spasmalgon® у пациентов с гастроэнтерологическим болевым синдромом» (Код исследования RU 03/10).

Главным исследователем являлся врач Илья Федоров, доктор медицины, руководитель гастроэнтерологического отделения больницы. Исследование проводилось с августа 2010 года по июнь 2011 года и включало 40 пациентов. В досье имеется письменное подтверждение главного исследователя о том, что исследование проводилось «в соответствии с национальными нормативно-правовыми актами в отношении GCP и протоколом исследования».

Оценка документации по исследованию включала полную проверку

- Всех индивидуальных регистрационных карт
- Всех форм письменного информированного согласия
- Учетной документации базы исследования, включая одобрение на проведение исследования от Этического комитета организации (ЭСО) и Совета по этике (МЗСР), протокол исследования, брошюру исследователя, отчетную документацию о безопасности
- Разрешения РЗН
- Всех учетных записей по лекарственным средствам
- Журнала записи наблюдений
- Системы управления биологическими образцами
- Верификации исходных данных, включая все записанные ЭКГ, клинико-лабораторные результаты, истории болезни
- Всех данных по участникам исследования.

В учреждении не используется система менеджмента качества (СМК), клинические исследования проводятся согласно СОП, предоставленным спонсором, и/или СОП клинической лаборатории больницы.

Автоматизированные системы не используются; для административной (офисной) работы используется программа Microsoft Office.

Не зарегистрировано никаких отклонений от протокола и/или нарушений, а также не имеется выходов или отказов от участия в исследовании или преждевременных прекращений. Не зарегистрировано никаких нежелательных явлений или иных проблем безопасности.

Дальнейшая проверка учетных записей по лекарственным средствам и общая проверка помещений для хранения лекарственных средств в больнице будет проведена на следующей неделе другими сотрудниками Московского регионального управления РЗН.

После оценки документации по исследованию **Этический комитет организации (ЭСО)** был подвергнут оценке на предмет его соответствия правилам (ICH)-GCP.

В состав ЭСО входит шесть членов, четыре женщины и два мужчины:

(1) Руководитель ЭСО: обладатель ученой степени в области медицинских наук

(2) Клинический фармаколог

(3) Патологоанатом

(4) Специалист клинико-лабораторной медицины (внештатный, *т.е.* не являющийся сотрудником больницы)

(5) Гастроэнтеролог

(6) Юрист.

В документации имеется подробное письменное положение о создании ЭСО, а также ряд СОП, которые были включены в единый документ, выполняющий функцию «Рабочих процедур». В отличие от Совета по этике МЗСР, помимо утвердительных/отрицательных решений ЭСО выдает также так называемые условные одобрения. Кворум составляет 3 человека.

Без одобрительного утверждения ЭСО больницы не проводятся никакие клинические исследования, даже если Совет по этике (МЗСР) утвердил исследование.

Было документально подтверждено, что соисследователь исследования принимал участие в соответствующем собрании ЭСО, но не голосовал.

**Заключение**

Как можно справедливо установить, и проверенная клиническая база, и оцененное клиническое исследование соответствуют требованиям, установленным правилами ICH-GCP, невзирая на то, что официальная нормативно-правовая/законодательная база в РФ требует проведения клинических исследований не в соответствии с правилами ICH-GCP, а в соответствии с «Правилами клинической практики» [10].

Клиническая база не использует систему менеджмента качества, что может считаться «критическим недостатком».

Последние несколько лет клиническая база не принимала участия в проведении ММКИ; однако, главный исследователь сообщил инспекторам, что он планирует принять участие в ММКИ в ближайшем будущем.

По существу можно утверждать, что оцененное клиническое исследование проводилось в соответствии с положениями, установленными в правилах ICH-GCP.

**Отчет о совместной инспекции GCP, проведенной 4-го и 5-го июня 2012 года в Республиканской больнице имени В.А. Баранова, г. Петрозаводск, Республика Карелия, Российская Федерация**

Клиническая база, проходившая инспекцию

Республиканская больница имени В.А. Баранова, улица Пирогова, 3, г. Петрозаводск, Республика Карелия, Российская Федерация, 185019, Отделение гематологии

Лица, принимавшие участие в инспекции

- Больница/клиническая база:

  Врач Элиссан Шандалович, (доктор медицины); главный врач больницы

  Врач Тамаз Карапетян (доктор медицины); заместитель главного врача

  Врач Екатерина Москвина (доктор медицины); клинический фармаколог

  Врач Светлана Мошнина (доктор медицины); гематолог

  Врач Александр Мясников (доктор медицины); руководитель Отделения гематологии

  Врач Анна Хилкова (доктор медицины); председатель Комитета организации по этике (ЭСО)

  Врач Наталья Везикова (доктор медицины), профессор и руководитель Отделения острых нарушений мозгового кровообращения

  Врач Ирина Польская, кардиолог

- Главное управление Росздравнадзора:

  Г-н Юрий Афончиков (кандидат медицинских наук); руководитель Департамента контроля клинических исследований; главный инспектор

  Г-н Евгений Рогов (кандидат медицинских наук, юрист); заместитель руководителя департамента контроля клинических исследований; соинспектор

- Петрозаводское региональное управление Росздравнадзора:

  Врач Наталья Смирнова (кандидат наук, фармацевт), руководитель Управления РЗН по Республике Карелия

  Г-жа Наталья Юрчак (фармацевт), Управление РЗН в г. Петрозаводске

- Наблюдатель со стороны ЕС:

  Д-р Франс ван Андел (доктор философии)

**Правовая основа и административные аспекты инспекции**

Инспекция была организована под ответственностью Карельского регионального управления Росздравнадзора (РЗН).

Правовой основой для проведения данной инспекции является Приказ № 294, изданный Московским центральным управлением, в котором подробно указаны аспекты данной инспекции, например, дата и продолжительность инспекции (4—9 июня 2012 года), имена инспекторов РЗН и сотрудников больницы/клинической базы, которые должны быть присутствовать в ходе инспекции для опросов и представления документации.

На стартовом совещании инспекции было выяснено, что РЗН последний раз проводил инспекцию больницы в 2007 году. Тогда РЗН инспектировал три клинических исследования (два ММКИ, одно локальное). Основные результаты инспекции, проведенной в 2007 году, были рассмотрены, и было подтверждено, что инспекция, проведенная в 2007 году, в целом показала хорошие результаты, и не было установлено никаких значимых нарушений протокола. По результатам прошлой инспекции РЗН не выдал больнице никаких предписаний или существенных рекомендаций.

Инспекция включала Отделение гематологии больницы, используемое в качестве клинической базы для проведения клинических исследований в сфере гематологии, а также документы по двум отобранным клиническим исследованиям (одно ММКИ и одно национальное исследование).

**Инспекция объектов и оборудования, включая клиническую базу**

Рассчитанная на более чем 700 мест, Республиканская больница в Петрозаводске является крупнейшей больницей в Республике Карелии. Она обслуживает население Петрозаводска, ее зона обслуживания охватывает примерно 300 000 человек. Больница может быть описана как терциальная больница с основными средствами для большинства медицинских специальностей. Она также выполняет функции учебного центра для студентов-медиков, обучающихся на Медицинском факультете Государственного университета в г. Петрозаводске. Больница стала центром недавней программы обновления, и в большей части отделений была проведена существенная модернизация. Благодаря финансированию Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ), недавно была оборудована современная лаборатория и приобретено скрининговое оборудование.

Инспекция была начата с проведения формальных административных процедур, таких как подтверждение полномочий инспекторов и инспекции, представление целей программы инспекции и графика, а также требование полного содействия инспекции. Выяснилось, что руководство больницы было надлежащим образом проинструктировано в отношении инспекции, и полное содействие было оказано всеми сотрудниками.

Далее инспекторы проверили общие правовые документы, касающиеся лицензии больницы на осуществление деятельности в качестве больницы, а также аккредитации на проведение клинических исследований.

Инспекция проводилась в помещениях и на объектах Гематологического отделения. Объекты отделения расположены в разных частях больницы. Такое расположение обусловлено продолжающейся в настоящее время программой обновления, в частности, лабораторной секции. Гематологическое отделение располагается в части больницы, которая пока не была обновлена. Помещения в целом темные и неокрашенные, необходим общий ремонт и модернизация.

На начальном этапе инспекции объектов инспекторы убедились, что соблюдены законодательные требования по проведению клинических исследований в области гематологии, в частности, главный исследователь и сотрудники обладают необходимыми квалификациями, выделены надлежащие помещения для размещения участников исследования, и имеется требуемое для проведения исследования оборудование в исправном техническом состоянии. Особое внимание уделялось надлежащему хранению ИЛП.

Следующие объекты были проинспектированы:

- Клиническая лаборатория (современное оборудование установлено в обновленных частях)
- Помещения для хранения лекарственных средств в отношении хранения ИЛП (в подвале)
- Рентгенографическое оборудование, оборудование для ЭКГ и прочее оборудование
- Палаты гематологических пациентов
- Места для хранения документов и центральный архив

Были проверены все отчёты о результатах технического обслуживания всего оборудования, а именно холодильных камер, центрифуг. В большинстве случаев оборудование откалибровано, имеются отчеты за 2011 год. Кроме того, Стандартизирующим органом РФ был выдан сертификат стандартов качества лаборатории ФСВОК, сертификат 2012 года находится в процессе получения. Сертификат ФСВОК является российским эквивалентом стандартов ISO.

**Инспекция двух клинических исследований**

Общие сведения о клинических исследованиях, проводимых в Отделениях кардиологии и гематологии в настоящее время:

- В Гематологическом отделении в настоящее время проводится всего 12 клинических исследований. 10 исследований являются ММКИ, и 3 — внутренние;
- В Кардиологическом отделении всего в настоящее время проводится 14 исследований, все из которых ММКИ.

По мнению инспекторов, имея в общей сложности 25 текущих исследований, Республиканская больница в Петрозаводске имеет средние показатели в отношении количества исследований. Некоторые больницы в РФ проводят одновременно более 100 исследований и могут считаться крупными центрами для проведения клинических исследований.

Для инспекции было выбрано одно ММКИ и одно национальное исследование. Среди международных исследований было выбрано «Многоцентровое 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое биомаркерное исследование препарата секукинумаб (secukinumab) у пациентов с ревматоидным артритом с последующей немаркированной продленной фазой» (исследование AIN 457, спонсор — «Новартис», главный исследователь — профессор Наталья Везикова, начало — ноябрь 2011 года).

Среди национальных исследований было выбрано «Открытое перспективное многоцентровое клиническое исследование безопасности и эффективности препаратов бортезомиб (bortezomib), мелфалан (melfalan) и преднизолон (prednizolon) в сочетании с препаратом велкейд (velcade)» (исследование BOR 1, спонсор — «Биокаг», главный исследователь — врач Александр Мясников, начало — март 2012 года).

Инспекторы рассмотрели следующую документацию по исследованиям:

- Все индивидуальные регистрационные карты
- Все формы письменного информированного согласия

- Учетная документация базы исследования, включая одобрения на проведение исследования от Этического комитета организации (ЭСО) и Совета по этике (МЗСР), протокол исследования, брошюру исследователя, отчетную документацию о безопасности
- Разрешение РЗН
- Все учетные записи по лекарственным средствам
- Журнал записи наблюдений
- Система управления биологическими образцами
- Верификации исходных данных, включая все записанные ЭКГ, клинико-лабораторные результаты, истории болезни
- Все данные по участникам исследования.

В отношении ММКИ инспекторы заключили, что какие-либо отклонения от протокола отсутствуют, и что набор участников исследования в общем количестве 50 пациентов проходил согласно плану. В ходе данного исследования не было сообщено о каких-либо нежелательных побочных явлениях.

Что касается национального исследования, с марта 2012 года два пациента прошли тщательную проверку и два внесены в список участников. Однако у одного пациента проявились серьезные неблагоприятные лекарственные реакции (ишемический инсульт), поэтому он выбыл из исследования. Набор пациентов был временно приостановлен, и в настоящее время ведутся переговоры со спонсором об изменении протокола исследования.

Также был посещен кабинет **Этического комитета организации (ЭСО),** занимающегося вопросами содействия проведению клинических исследований в больнице.

Деятельность ЭСО регулируется Приказом Министерства здравоохранения № 289 от 26 сентября 2011 года.

Текущий состав ЭСО включает 12 членов:

(1) Главный врач

(2) Два заместителя главного врача

(3) Клинический фармаколог

(4) Три профессора медицины различных специальностей, преподающие на Медицинском факультете Государственного университета Петрозаводска

(5) Гематолог

(6) Представитель Медицинского факультета Государственного университета Петрозаводска

(7) Специалист экстренной медицинской помощи

(8) Нейрохирург

(9) Юрист.

Рабочая процедура ЭСО описана в правилах внутреннего распорядка 397 (2010 год). В документации имеется подробное письменное положение о создании ЭСО, а также описание рабочих процедур.

Как указано в Законе «Об обращении лекарственных средств» (Федеральный закон № 61), для всех международных и локальных исследований Совет по этике (Министерства здравоохранения) должен давать разрешения по получении заявления от спонсора исследования. Только если имеется разрешение Министерства здравоохранения, локальный ЭСО может действовать соответствующим образом, одобрив (или не одобрив) проведение исследования в больнице.

Как правило, решения подготавливаются одним из членов ЭСО. Решения ЭСО всегда основываются на большинстве голосов комитета (т.е. 6 членов плюс один должны быть в пользу решения).

Без одобрения ЭСО больницы не проводятся никакие клинические исследования, даже если Совет по этике (МЗСР) утвердил исследование.

**Заключение**

Республиканская больница Петрозаводска обладает обширным опытом в применении правил ICH-GCP, о чем свидетельствует большое количество исследований, проводимых в настоящее время. Неудивительно, что ни инспекция РЗН, проведенная в 2007 году, ни текущая не выявили нарушений протокола проведенных ММКИ. Конечно, это объясняется тем фактом, что для проведения ММКИ международным спонсором должны применяться правила ICH-GCP, чтобы полученные данные были приемлемыми для целей регистрации в ЕС и США.

С другой стороны, в результате проверки национального исследования, проведенного в Республиканской больнице, было выявлено нарушение протокола. Однако оно обусловлено не нарушением правил ICH-GCP, а непредвиденными серьезными побочными эффектами исследуемого лекарственного средства.

По-видимому, невзирая на то, что в РФ используется свой собственный набор правил, именуемых «Правила клинической практики», в действительности соблюдаются правила ICH-GCP.

Инспекторы подняли несколько вопросов, решение которых может повысить эффективность работы РЗН при инспектировании клинических исследований. Один из таких вопросов заключается в установлении более тесной связи между требованиями инспекций и требованиям к данным, необходимым для последующей регистрации нового лекарственного препарата. При этом вопросы, поднятые инспекторами, не затрагивают напрямую применение правил ICH-GCP.

Исходя из результатов инспекции Республиканской больницы в г. Петрозаводске, Республика Карелия, РФ, можно заключить, что оцененные клинические исследования проводились в соответствии с правилами ICH-GCP.

**Отчет о совместной инспекции GCP, проведенной 27-го и 28-го июня 2012 года в Научно-исследовательском институте гриппа Министерства здравоохранения России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Клиническая база, проходившая инспекцию

Научно-исследовательский институт гриппа Министерства здравоохранения России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, улица Профессора Попова, 15/17, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197376

Лица, принимавшие участие в инспекции

- Институт гриппа:

  Проф. Олег И. Киселев, (доктор медицины); директор института

  Врач Эмилия Кучерук, (доктор медицины); главный врач

  Врач Михаил Грудинин, (доктор медицины); руководитель научно-исследовательских работ

  Врач Мариана Ерофеева (доктор медицины); руководитель лаборатории

  Врач Элла Деева (доктор медицины); врач, главный исследователь

  Врач Елена Эсауленко (доктор медицины); руководитель отделения хронических вирусных гепатитов

  Врач Олеся Никитина (доктор медицины); соисследователь

  Г-жа Анна Шелестова (дипломированная медицинская сестра); старшая медицинская сестра

- Главное управление Росздравнадзора:

  Г-н Юрий Афончиков (кандидат медицинских наук); руководитель Департамента контроля клинических исследований; главный инспектор

  Г-н Евгений Рогов (кандидат медицинских наук, юрист); заместитель руководителя Департамента контроля клинических исследований; соинспектор

- Наблюдатель со стороны ЕС:

  Д-р Франс ван Андел (доктор философии)

**Правовая основа и административные аспекты инспекции**

Инспекция была организована под ответственностью Санкт-Петербургского регионального управления Росздравнадзора (РЗН).

Правовой основой для проведения данной инспекции является решение № 4855445 Государственной прокуратуры г. Москвы. Подробные сведения об инспекции были предварительно направлены в институт Московским управлением РЗН.

На стартовом совещании инспекции в кабинете директора института, профессора О.И. Киселева, было выяснено, что институт никогда не инспектировался РЗН. Однако несколько лет назад была проведена инспекция FDA, в результате которой не было обнаружено никаких существенных нарушений GCP. Во время данной инспекции было проверено ММКИ, спонсором которого являлась компания «Пастер Мерье».

Инспекция включала все объекты института в различных отделениях (хронических вирусных заболеваний, гриппа, гепатитов), центральную лабораторию, помещения для амбулаторного лечения пациентов, а также архивы.

**Научно-исследовательский институт гриппа**

Основной задачей Научно-исследовательского института гриппа является выполнение функций национального справочного центра, работающего в целях выявления штаммов гриппа и разработки и испытания вакцин для лечения гриппа в РФ. Данные вакцины главным образом разрабатываются для населения России, но некоторые из них также используются в международном масштабе. Сам институт не производит вакцины, производство осуществляется на различных предприятиях по стране (например, в Новосибирске). Центр является единственным подобным научным центром в РФ. Он финансируется Министерством здравоохранения России, персонал института насчитывает примерно 400 сотрудников. Институт является Центром сотрудничества ВОЗ по исследованию гриппа и поддерживает тесное рабочее взаимодействие с международным научным сообществом в области исследования гриппа в ЕС и США. Центр участвует в различных международных научно-исследовательских программах и является участником Седьмой рамочной программы (FP7), организованной ЕС. Помимо исследования гриппа, институт направляет свои научно-исследовательские усилия на изучение респираторных вирусов, энцефалитов, противовирусных лекарственных средство для детей и на генную инженерию.

Инспекция была начата в кабинете директора с проведения формальных административных процедур, таких как подтверждение полномочий инспекторов и инспекции, представление целей программы инспекции и графика, а также требование полного содействия инспекции. Выяснилось, что руководство учреждения было надлежащим образом проинструктировано в отношении инспекции, и полное содействие было оказано всеми сотрудниками.

Далее инспекторы проверили общие правовые документы, касающиеся аккредитации института на проведение клинических исследований.

Инспекция проводилась во всех помещениях и объектах института, включая различные отделения (хронических вирусов, гриппа, гепатитов), центральную лабораторию, помещения для амбулаторного лечения пациентов, а также архивы. Институт не имеет мест для размещения стационарных пациентов. Объекты располагаются в различных зданиях, находятся в надлежащем состоянии с понятным размещением и новым современным оборудованием в лаборатории и палатах для работы с пациентами (хотя внешняя сторона некоторых зданий нуждается в серьезном ремонте).

На начальном этапе инспекции объектов инспекторы убедились, что соблюдены законодательные требования по проведению клинических исследований в институте, в частности, главный исследователь и сотрудники обладают необходимыми квалификациями, выделены надлежащие помещения для размещения участников исследования, и имеется требуемое для проведения исследования оборудование в исправном техническом состоянии. Особое внимание уделялось надлежащему хранению ИЛП (т.е. температура в холодильных камерах и условия хранения).

Были проверены отчёты о результатах технического обслуживания всего оборудования, а именно холодильных камер, центрифуг и т.д. Во всех случаях оборудование

откалибровано, имеются отчеты за 2011 год, а копии данных отчетов включены в документацию по исследованиям.

**Инспекция клинических исследований**

Общие сведения о завершенных клинических исследованиях и клинических исследованиях, проводимых в институте в настоящее время:

- Исследования, завершенные в 2009-2011 годах (три года): всего 24; 13 исследования биоэквивалентности, 5 исследований фазы I, 3 — фазы II, 2 — фазы III, 1 — фазы IV;
- Текущие исследования: всего 6; 5 исследований биоэквивалентности, 1 исследование фазы I.

Большая часть данных исследований являлась исследованиями биэквивалентности противовирусных лекарственных средств. Для проведения данных исследований необходимо разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва), а также локального ЭСО. Четыре исследования были проверены на предмет наличия разрешений (Министерства здравоохранения или ЭСО), данная информация действительно имелась в представленной документации.

Для инспекции было отобрано одно исследование биоэквивалентности. Основной причиной для отбора именно этого исследования послужило то, что если и имеется вероятность обнаружения нарушений GCP согласно РЗН, они, скорее всего, будут обнаружены в локальных исследованиях, а не в международных.

Было выбрано исследование № 11-14R «Рандомизированное исследование биоэквивалентности препарата Лориста (Lorista) (производитель — компания «Крка», Словения) в сравнении с препаратом Гизаар форте (Gizaar forte) (производитель — компания «МСД»)». Спонсором проекта являлась компания «Крка» и главный исследователь — врач Мариана Ерофеева.

Инспекторы рассмотрели следующую документацию по исследованию:

- Все индивидуальные регистрационные карты
- Все формы письменного информированного согласия
- Отчетная документация базы исследования, включая утверждения на проведение исследования от Этического комитета организации (ЭСО) и Совета по этике (МЗСР), протокол исследования, брошюру исследователя, отчетную документацию о безопасности
- Утверждение от РЗН
- Все учетные записи по лекарственным средствам
- Журнал записи наблюдений
- Система управления биологическими образцами
- Верификации исходных данных, включая все записанные ЭКГ, клинико-лабораторные результаты, истории болезни
- Все данные по испытуемым.

В отношении исследования инспекторы заключили, что какие-либо отклонения от протокола отсутствуют, и что набор участников исследования в общем количестве 34 пациентов проходил согласно плану. В ходе данного исследования не было сообщено о каких-либо нежелательных побочных явлениях.

Также был посещен кабинет **Этического комитета организации (ЭСО),** занимающегося вопросами содействия проведению клинических исследований в больнице.

Деятельность ЭСО регулируется Приказом Министерства здравоохранения № 289 от 26 сентября 2011 года. Текущий состав ЭСО включает 12 членов:

(1) Главный врач

(2) Три руководителя отделений

(3) Глава диссертационного совета

(4) Два профессора медицины в области вирусологии

(5) Специалист по инфекционным заболеваниям

(6) Штатный сотрудник лаборатории

(7) Специалист по ведению документации

(8) Внештатный сотрудник (бактериолог)

(9) Юрист.

В документации имеется подробное письменное положение о создании ЭСО, а также описание рабочих процедур. По всем проверенным исследованиям было получено разрешение Министерства здравоохранения, а также было принято решение ЭСО.

Как указано в Законе «Об обращении лекарственных средств» (Федеральный закон № 61), для всех международных и локальных исследований Совет по этике (Министерства здравоохранения) должен давать разрешения по получении заявления от спонсора исследования. Только если имеется разрешение Министерства здравоохранения, локальный ЭСО может действовать соответственно, одобрив (или не одобрив) проведение исследования в больнице.

Как правило, решения подготавливаются одним из членов ЭСО. Решения ЭСО всегда основываются на большинстве голосов совета (т.е. 6 членов плюс один должны быть в пользу решения).

Без одобрения ЭСО больницы не проводятся никакие клинические исследования, даже если Совет по этике (Министерства здравоохранения) утвердил исследование.

**Заключение**

Институт обладает обширным опытом в проведении исследований всех фаз разработки, от исследования биоэквивалентности до исследований I — IV фаз. Институт является уважаемым членом международного сообщества в области исследования гриппа и действует как Центр сотрудничества ВОЗ.

Институт не имеет мест для размещения стационарных пациентов, а его основной деятельностью является научно-исследовательская работа (в противоположность другим объектам, проверенным в рамках данного проекта ЕС, являющимся больницами с основной задачей лечения пациентов).

Сосредоточенностью института на научно-исследовательской деятельности в сочетании с авторитетным статусом в международном исследовательском сообществе объясняется то, почему вся проверенная документация по завершенным и текущим исследованиям находится в надлежащем состоянии, как в различных отделениях, в которых проводятся текущие исследования, так и в архивах, где можно найти сведения о завершенных исследованиях.

Очевидно, что институт обладает обширным опытом в применении правил ICH-GCP. Невзирая на то, что в РФ используется свой собственный набор правил, именуемых «Правила клинической практики», в действительности соблюдаются правила ICH-GCP, и по результатам инспекции института не было обнаружено никаких доказательств обратного.

Результаты инспекции неудивительны в свете того, что институт является ведущим международным научным центром в области исследований гриппа и, соответственно, обладает достаточными знаниями о том, как проводить клинические исследования в соответствии с ICH-GCP.

Исходя из результатов инспекции Научно-исследовательского института гриппа, г. Санкт-Петербург, РФ, можно заключить, что оцененные клинические исследования проводились в соответствии с правилами ICH-GCP.