

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 10**

итоги 2014 года

МОСКВА 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ	7
СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА МЕЖДУНАРОДНЫХ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ФАЗАМ	10
СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ.....	12
ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2014.....	18
Спонсоры и CRO, общая структура распределения.....	18
Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры.....	19
Международные многоцентровые клинические исследования, CRO	21
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры	23
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности иностранных препаратов, CRO.....	25
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности отечественных препаратов, спонсоры	27
Локальные исследования и исследования биоэквивалентности отечественных препаратов, CRO	29
СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ.....	30
ИЗМЕНЕНИЯ, ВНЕСЕННЫЕ В ЗАКОН «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»: КАК ОНИ ОТРАЗИТСЯ НА РЫНКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	34

SUMMARY

Как обычно, очередной бюллетень мы начинаем с общей статистики. В 2014 г. Минздравом было выдано 750 разрешений на клинические исследования, что на 5,2% меньше по сравнению с 2013 г.

Наиболее заметное снижение (на 15,6%) отмечено в секторе международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ): 282 разрешения против 334 годом ранее. Уменьшение числа исследований вряд ли стало следствием осложнившейся в 2014 г. геополитической обстановки: оно не могло произойти так быстро из-за инертности рынка. Объяснение, на наш взгляд, в ином. Изучив мировые данные, мы обнаружили, что сокращение числа клинических исследований в 2014 г. наблюдалось в большинстве стран и в среднем составило 14,6% по сравнению с предыдущим годом. То есть почти совпало с тем, что мы видим в России. В этом смысле мы оказались в русле мировых тенденций. Что же касается ближайшего будущего, наш прогноз умеренно оптимистичен: рынок ММКИ в текущем году если и сократится, то, скорее всего, незначительно.

Структура рынка по видам исследований, существенно изменившаяся после принятия закона «Об обращении лекарственных средств», остается достаточно стабильной последние три года. Потеряв 20% по сравнению с дореформенным уровнем, в 2014 г. доля ММКИ составила 37,6% всего объема рынка. Почти такую же долю заняли исследования биоэквивалентности – 35,2%. Доля иных локальных исследований достигла 27,2%.

Наибольшая часть локальных исследований остается за дженериками (почти 50% среди таких исследований иностранных препаратов и почти 40% – среди отечественных). Однако мы ожидаем, что доля локальных исследований существенно уменьшится в ближайшем будущем в связи со вступлением в силу изменений, внесенных в закон «Об обращении лекарственных средств». Так, в результате изменившихся требований к регистрации дженериков необходимость в исследованиях так называемой «терапевтической эквивалентности» в большинстве случаев отпадет.

В этом выпуске проанализирована также структура рынка по терапевтическим областям. В ММКИ первое место заняли онкопрепараты (22,7% всего сегмента). Среди исследований дженериков и биоаналогов, проводимых иностранными спонсорами, на первом месте – препараты, применяющиеся при инфекционных заболеваниях (20,4%). Среди воспроизведенных лекарств российского производства наибольшую долю занимают исследования в области кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний (20,4%). Инновационные же разработки отечественных компаний в первую очередь направлены на борьбу с инфекционными заболеваниями (43,8%).

Так же, как и в прошлом году, мы посмотрели, как делится рынок между основными его участниками. В том числе, как разрешенные исследования распределяются между спонсорами и контрактными исследовательскими организациями в различных секторах рынка.

По традиции в годовом выпуске представлены данные о сроках выдачи Минздравом разрешительных документов. В 2014 г. средний срок получения разрешения на проведение исследования составил 95 дней, разрешения на ввоз препаратов – 14 дней, разрешения на вывоз биообразцов – 23 дня. Почти по всем видам разрешительных документов наблюдалось некоторое увеличение сроков по сравнению с 2013 г. Его можно считать не критичным, за исключением времени одобрения поправок к протоколу, выросшего на 33,3% и составившего 60 дней против 45 в 2013 г.

Последней, но не по значимости, темой бюллетеня стал анализ изменений, внесенных в закон «Об обращении лекарственных средств». Представлен краткий экскурс в историю подготовки закона, а также наша оценка принятых изменений. Сделан вывод о том, что обновленный закон, хотя и не решил всех проблем сферы клинических исследований, все же облегчил ситуацию, и произведенные изменения для нашего сектора фармацевтического рынка являются скорее позитивными.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 2014 г. Министерство здравоохранения выдало 750 разрешений на клинические исследования. Это на 5,2% меньше, чем в 2013 г. (таблица 1).

Наиболее заметное снижение продемонстрировал сектор международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) – на 15,6% (282 разрешения в 2014 г. против 334 в 2013 г.). Количество разрешений на исследования биоэквивалентности, инициированные российскими спонсорами, снизилось на 9% (141 разрешение в 2014 г. против 155 в 2013 г.), а разрешений на локальные исследования, проводимые иностранными спонсорами, – на 8,8% (62 разрешения в 2014 г. против 68 в 2013 г.).

Рост числа выданных разрешений можно наблюдать в двух областях: доли локальных исследований российских и исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров увеличились, соответственно, на 14,5% (142 разрешения против 124 в 2013 г.) и 11,8% (123 против 110).

Таблица 1

Выданные разрешения на клинические исследования: 2014 г. vs. 2013 г.						
Год	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностранное спонсоры)	Биоэквивалент- ность (иностранное спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалент- ность (российские спонсоры)
2014 г.	750	282	62	123	142	141
2013 г.	791	334	68	110	124	155
2014 г. vs. 2013 г., %	-5,2%	-15,6%	-8,8%	11,8%	14,5%	-9,0%

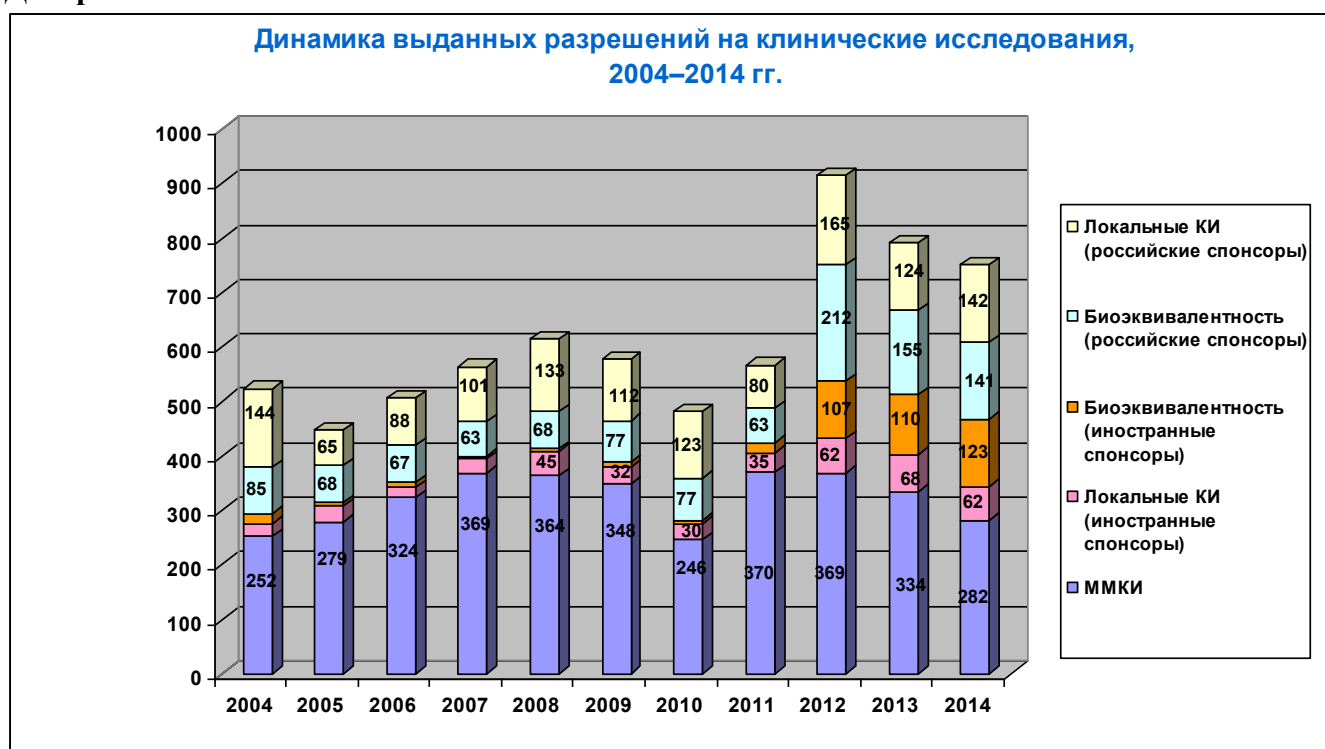
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 1, хорошо знакомая нашим постоянным читателям, демонстрирует, как менялось по годам число разрешений, выданных на разные виды клинических исследований.

Как мы помним из предыдущих выпусков бюллетеня, резкое увеличение числа разрешений, произошедшее в 2012 г. (в основном за счет исследований биоэквивалентности и локальных исследований терапевтической эквивалентности), было обусловлено двумя факторами: введением требования об обязательных регистрационных локальных исследованиях, а также объявленным курсом на импортозамещение.

Затем на протяжении двух лет (2013 и 2014 гг.) общее число исследований несколько снижалось. Но все равно число локальных исследований и исследований биоэквивалентности пока значительно превышает дореформенные показатели.

Диаграмма 1



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.roszdravnadzor.ru

Гораздо больше нас беспокоило сокращение числа ММКИ, которое в прошлом году оказалось ниже психологической отметки в 300 исследований. Худшие показатели были лишь в 2004, 2005 и 2010 гг.

Чем можно объяснить такое снижение? Каких-то особых причин для этого внутри страны мы не видели. Понятно, что общая геополитическая ситуация, серьезно осложнившаяся в начале 2014 г., не могла не сказаться на секторе международных КИ. И мы были готовы к некоторому «сжатию» рынка, в первую очередь за счет небольших компаний, не присутствующих в России и имеющих в разработке одну-две молекулы. Эта категория спонсоров по понятным причинам является наиболее чувствительной к возможному влиянию внешних факторов и предсказуемо реагирует на увеличение рисков для бизнеса. Наша догадка подтверждалась отдельными сообщениями от контрактных исследовательских организаций о временной приостановке некоторыми мелкими спонсорами ранее активно шедших переговоров по размещению исследований в России. Что же касается крупных спонсоров, давно присутствующих на российском рынке, имеющих в стране собственные представительства и получающих, таким образом, информацию из первых рук, то они, судя по всему, чувствуют себя гораздо увереннее. К такому выводу привел нас опрос представителей отдельных компаний, подтвердивших отсутствие каких-либо панических настроений в среде мультинациональных фармацевтических гигантов.

С другой стороны, в сегодняшней России наряду с осложнившейся геополитической обстановкой имеется иной фактор, а именно экономический. Финансовый кризис, разразившийся в стране в конце 2014 г., привел к определенному снижению стоимости проведения клинических исследований. Понятно, что рынок тяготеет к выравниванию, и через какое-то время стоимость вновь повысится. Но пока можно сказать, что Россия получила небольшое экономическое преимущество.

Однако возможное влияние на сферу клинических исследований политической и экономической составляющих никак не могло сказаться на данных 2014 г. из-за инертности рынка. Их реальное воздействие мы сможем увидеть, когда получим сведения за текущий и последующие годы.

Чем тогда объяснить сокращение в 2014 г. числа ММКИ на 15,6% по сравнению с предыдущим годом? Мы решили проанализировать международные тенденции, воспользовавшись для этого ресурсом www.clinicaltrials.gov. В частности, мы посмотрели, как изменялось число зарегистрированных исследований по ряду стран в 2013 и 2014 гг. Выборка делалась исключительно по интервенционным исследованиям. Выяснилось, что в 2014 г. сокращение числа исследований наблюдалось в большинстве стран и в среднем составило 14,6%, то есть практически совпало с данными, полученными в России (таблица 2).

Таблица 2

Число интервенционных клинических исследований, проводимых в разных странах, 2014 г. vs. 2013 г.							
Страна	Число КИ, 2013 г.	Число КИ, 2014 г.	2014 г. vs. 2013 г., %	Страна	Число КИ, 2013 г.	Число КИ, 2014 г.	2014 г. vs. 2013 г., %
Австрия	266	213	-19,9%	Польша	349	321	-8,0%
Бельгия	540	478	-11,5%	Португалия	96	76	-20,8%
Бразилия	465	443	-4,7%	Румыния	134	119	-11,2%
Великобритания	984	995	1,1%	Сербия	53	35	-34,0%
Венгрия	247	174	-29,6%	Словакия	98	71	-27,6%
Германия	1018	901	-11,5%	США	6665	6783	1,8%
Дания	416	412	-1,0%	Тайвань	333	307	-7,8%
Израиль	414	336	-18,8%	Турция	216	195	-9,7%
Индия	199	161	-19,1%	Украина	103	84	-18,4%
Испания	753	670	-11,0%	Финляндия	173	116	-32,9%
Италия	709	591	-16,6%	Франция	1190	1137	-4,5%
Канада	1211	1112	-8,2%	Хорватия	45	29	-35,6%
Китай	872	858	-1,6%	Чехия	277	208	-24,9%
Латвия	45	28	-37,8%	Швейцария	299	323	8,0%
Мексика	182	156	-14,3%	Швеция	370	309	-16,5%
Нидерланды	524	518	-1,1%	Эстония	44	33	-25,0%
Норвегия	210	171	-18,6%	Япония	365	347	-4,9%
Средний процент							-14,6%

Источник: www.clinicaltrials.gov

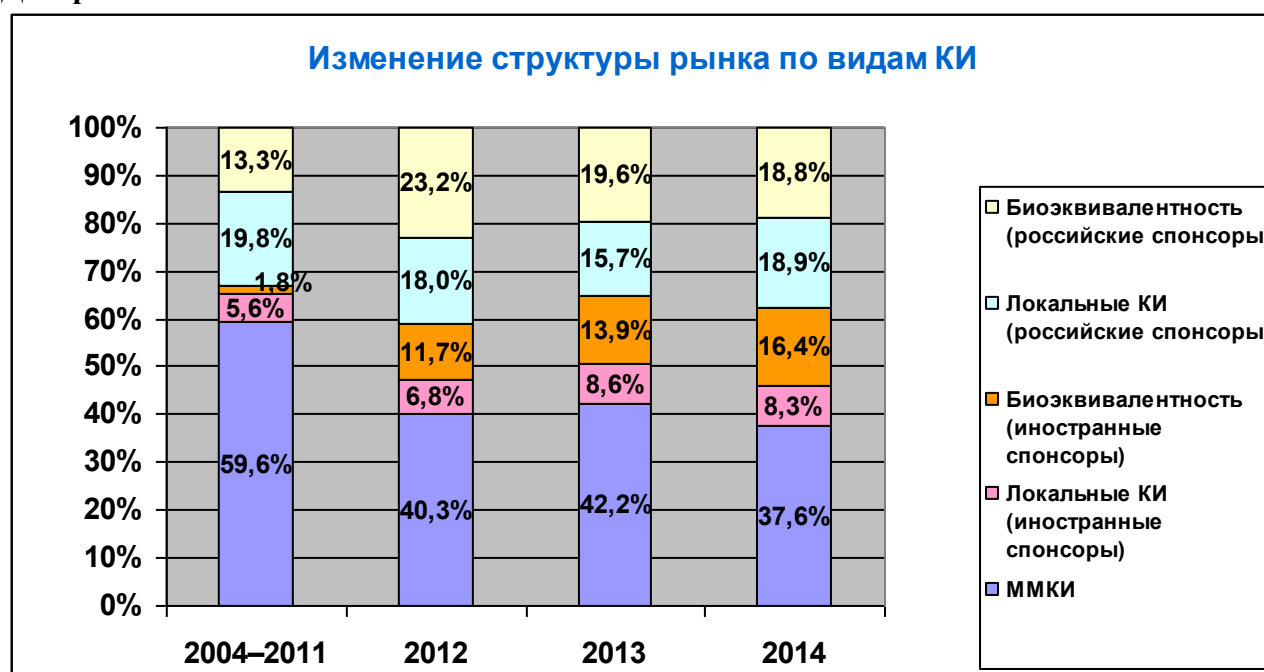
Можно сделать вывод, что сокращение числа ММКИ, наблюдавшееся в 2014 г. в России, в целом отражает мировую тенденцию, а не является чем-то специфичным для нашей страны. Что же касается будущего этого сектора рынка на ближайшие годы, то наш прогноз можно, пожалуй, отнести к умеренно оптимистичному. Рынок ММКИ если и сократится, то скорее всего, незначительно. Не исключен также и небольшой его рост. Впрочем, все это верно при одном условии – что наших чиновников в очередной раз не посетит какая-нибудь гениальная идея, которая поставит под угрозу весь процесс проведения исследований. Хотя, оглядываясь назад, можно сказать, что за прошедшее десятилетие подобные угрозы возникали уже не раз, и пока их удавалось успешно миновать.

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ

Следующий показатель, за которым мы пристально наблюдаем все последние годы, это структура рынка по видам исследований. Если до принятия закона «Об обращении лекарственных средств» она была стабильна, и преимущественную долю (60%) в ней занимали международные исследования, то начиная с 2012 г.¹ картина существенно изменилась (диаграмма 2). Произошло значительное сокращение сектора ММКИ за счет увеличения долей других видов исследований, в первую очередь биоэквивалентности иностранных спонсоров. Так, в 2014 г. доля ММКИ составила 37,6%, то есть снизилась более чем на 20% по сравнению с дореформенным уровнем. Зато доля исследований биоэквивалентности, инициированных иностранными спонсорами, выросла с 1,8% (средняя за 2004–2011 гг.) до 16,4%.

При этом, судя по данным последних трех лет, произошедшие в структуре рынка изменения также более или менее стабилизировались. Наблюдающиеся при этом из года в год флуктуации долей отдельных видов исследований можно назвать незначительными.

Диаграмма 2



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.roszdravnadzor.ru

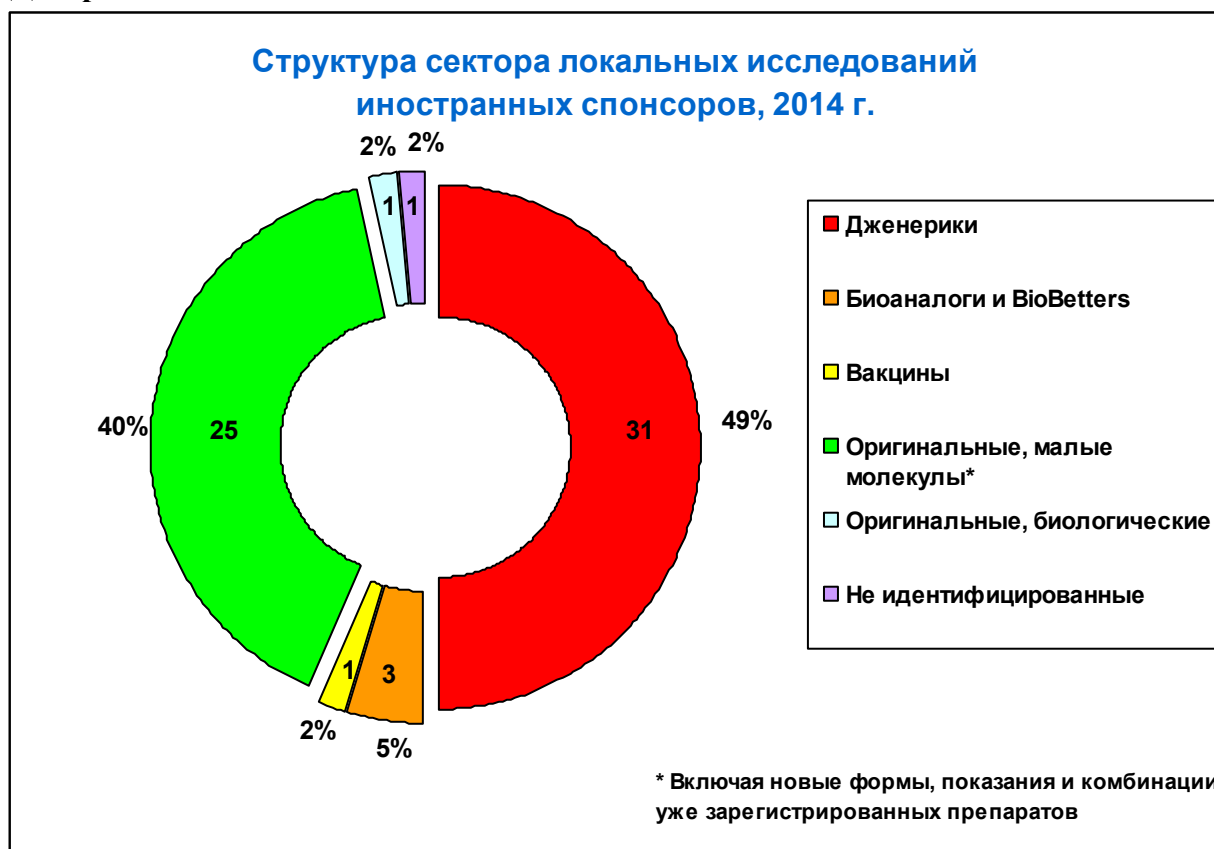
Если же говорить о перспективе, то в ближайшие годы мы вновь ожидаем существенного изменения структуры рынка. Связаны эти ожидания со вступлением в силу с 1 января 2015 г. новых правил регистрации дженериков. В частности, теперь для большинства лекарственных форм, для которых невозможно проведение исследований биоэквивалентности, не будут требоваться исследования так называемой «терапевтической эквивалентности» (подробнее см. раздел «Изменения, внесенные в закон «Об обращении лекарственных средств»: как они отразятся на рынке клинических исследований»). Результатом этого должно стать значительное сокращение доли локальных исследований воспроизведенных препаратов как иностранного, так и отечественного производства.

¹ Значимые изменения зафиксированы начиная с 2012 г., а не тогда, когда был принят закон (т.е. с конца 2010 г.), за счет инертности рынка. Год потребовался компаниям на адаптацию к новым правилам игры: принятие решений, разработку документации для исследований, прохождение необходимых экспертиз для получения разрешений и пр.

Чтобы понять, о каких объемах ожидаемого сокращения идет речь, обратимся к следующим двум диаграммам, на которых представлена структура сектора локальных исследований иностранных и отечественных спонсоров в 2014 г. (диаграммы 3 и 4).

При анализе данных о локальных исследованиях использовалась та же классификация, что и в 2012 и 2013 гг. (подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень № 6 и № 8). Однако на этот раз мы решили выделить вакцины из группы оригинальных биологических препаратов в самостоятельную группу. Кроме того, уточнили название группы «биоаналоги», заменив его на «биоаналоги и BioBetter».

Диаграмма 3



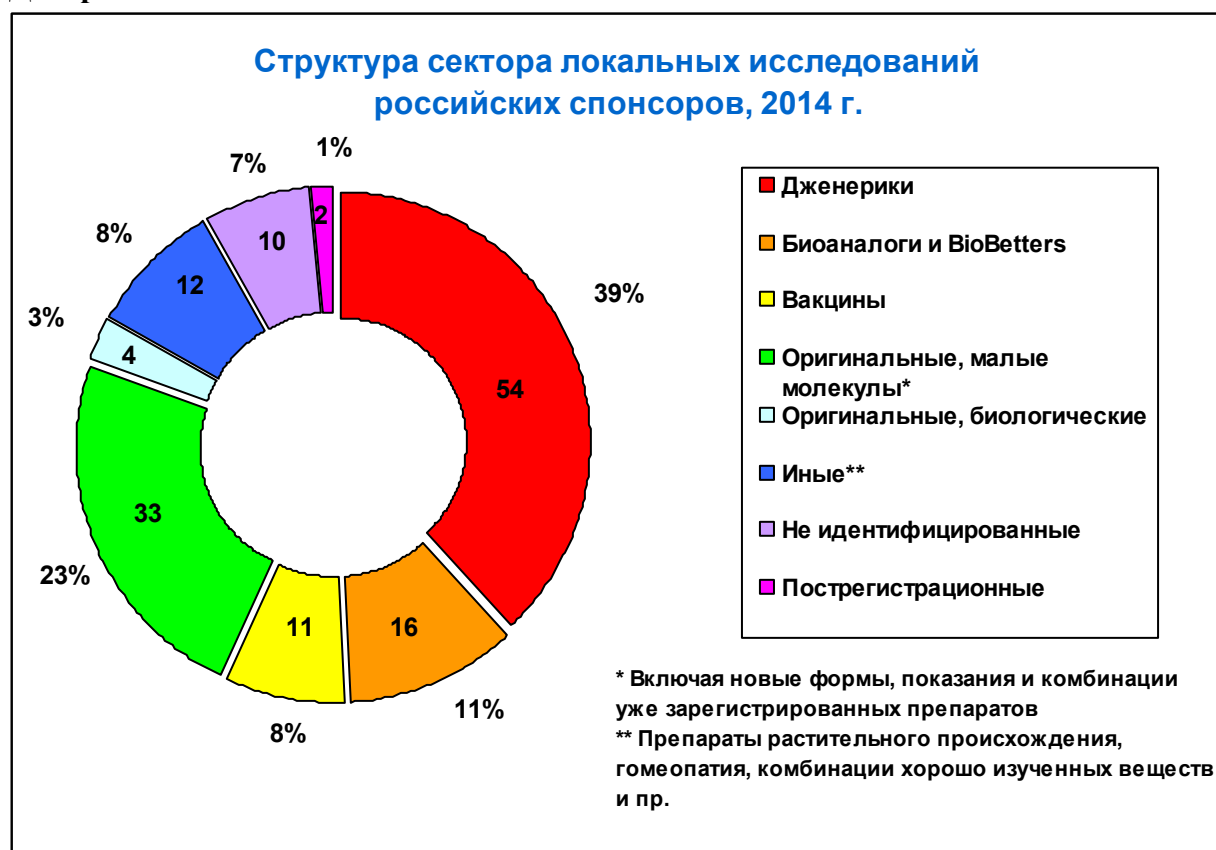
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В прошлом году, так же, как в 2012 и 2013 гг., самое большое число выданных разрешений на локальные исследования пришлось на дженерики. Правда, в отличие от двух предыдущих лет, доля воспроизведенных препаратов иностранного производства сократилась: 49% в 2014 г. против 77,9% в 2013 г. и 72,6% в 2012 г. Доля отечественных дженериков уменьшилась, но не так значительно: 39% в 2014 г., 42,7% в 2013 г. и 40,6% в 2012 г.

Как мы ожидаем, именно этот сектор рынка – локальные исследования терапевтической эквивалентности как иностранных, так и отечественных дженериков – постепенно сойдет на нет.

Вторая по величине группа среди локальных исследований иностранных спонсоров – оригинальные препараты, представленные малыми молекулами, занимала второе место и в 2013 г., но за прошлый год ее доля значительно выросла (40% в 2014 г. против 11,8% в 2013 г.). Однако не надо забывать, что к оригинальным мы относим не только инновационные препараты (таких, на самом деле, единицы), но и комбинации ранее зарегистрированных лекарств, и новые лекарственные формы, и препараты, исследуемые по новым показаниям.

Диаграмма 4



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Как видно из диаграммы 4, исследования оригинальных препаратов, производимых на основе малых молекул, занимают второе место и среди локальных исследований отечественных спонсоров. В 2014 г. их доля также увеличилась по сравнению с предыдущим годом, правда не столь значительно, как у иностранных производителей – 23% против 17,7% в 2013 г.

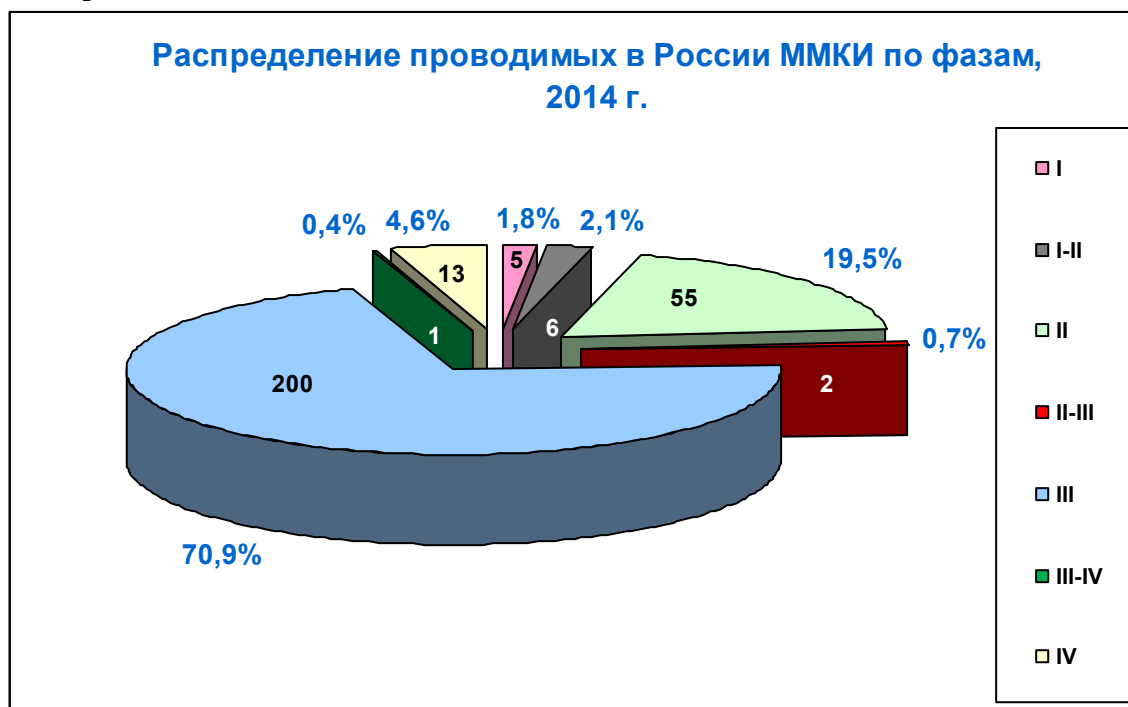
Говоря о локальных исследованиях, хочется отдельно отметить сектор вакцин. В 2013 г., как уже говорилось, мы не выделяли вакцины в отдельную группу, относя их к оригинальным биологическим препаратам. Однако в прошлом году число разрешений на исследования отечественных вакцин столь явно выросло, что мы посчитали их заслуживающими самостоятельной группы. Так, за 2014 г. было одобрено 11 исследований отечественных вакцин, что составило 8% от общего числа локальных исследований российских спонсоров, тогда как год назад доля исследований всех оригинальных биологических препаратов отечественного производства (включая вакцины) составляла 6,5% (8 исследований).

Ну и последнее, на чем хотелось бы остановиться, комментируя данные по локальным исследованиям отечественных спонсоров, – это разработки, осуществляемые в рамках партнерства с западными компаниями. Впервые мы отметили появление таких исследований в 2013 г. Тогда было выявлено шесть подобных программ. В 2014 г. мы насчитали семь исследований препаратов, разрабатываемых в рамках партнерства. Спонсорами с российской стороны в них выступили, как и годом ранее, группа компаний Химфарм и компания Р-Фарм. К этим двум лидерам отечественного инновационного производства добавился также Нанолек, получивший от голландской компании Bilthoven Biologicals лицензию на производство противополиомиелитной вакцины.

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА МЕЖДУНАРОДНЫХ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ФАЗАМ

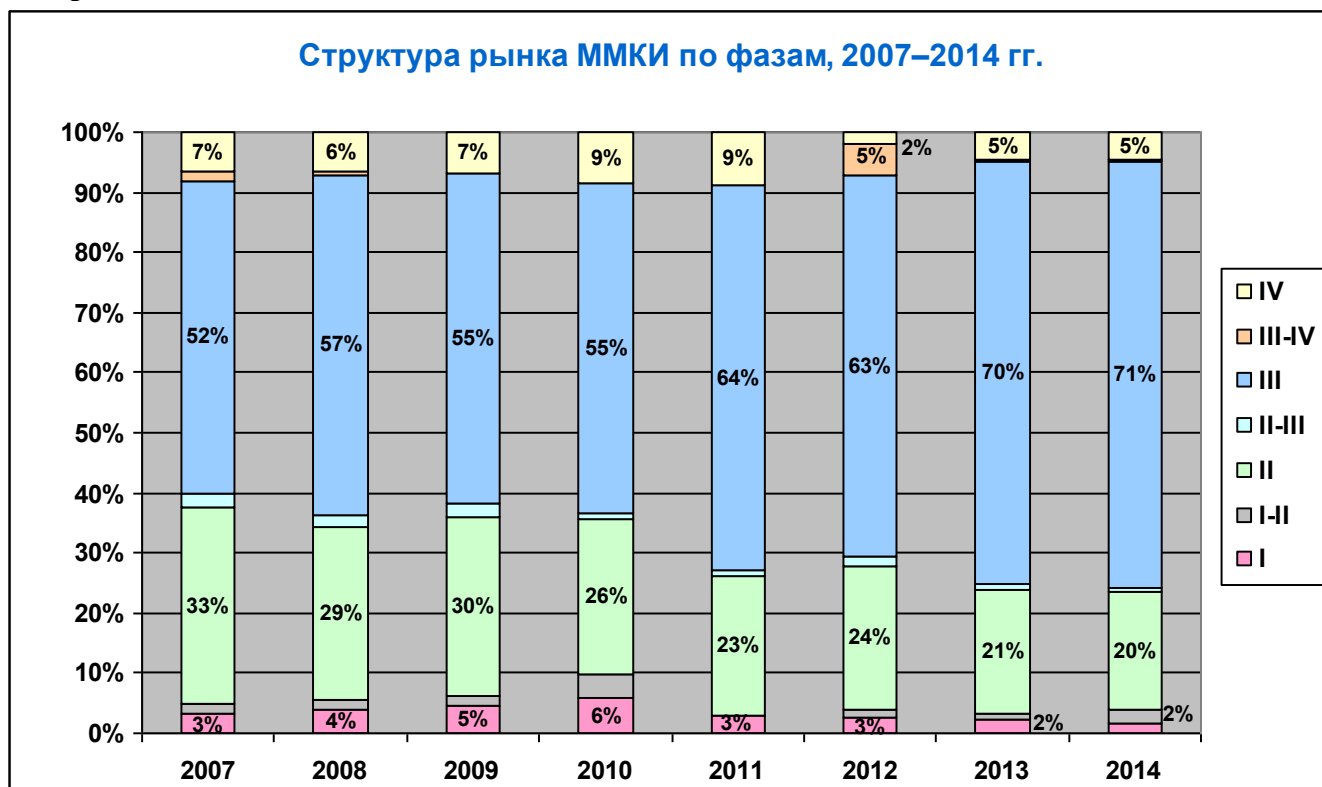
Как распределялись разрешенные в 2014 г. ММКИ по фазам, видно на диаграмме 5.

Диаграмма 5



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu

Диаграмма 6



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.roszdravnadzor.ru, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu

Диаграмма 6 в свою очередь демонстрирует динамику распределения международных исследований по фазам за последние годы. Надо сказать, что структура этого распределения остается самым стабильным показателем, мало изменившимся в процессе тектонических сдвигов, произошедших на рынке в результате принятия закона «Об обращении лекарственных средств». Можно лишь отметить продолжающийся прирост доли исследований III фазы за счет некоторого уменьшения долей всех остальных.

Остается только традиционно перечислить исследования I фазы – самой малочисленной, однако крайне важной стадии разработки лекарственных средств. В 2014 г. было разрешено пять ММКИ I фазы. Два из них пришлись на исследования препаратов для лечения онкологических заболеваний, одно – гемофилии, одно – волчаночного нефрита и еще одно – полиартикулярного и системного ювенильного идиопатического артрита. Можно также добавить, что из шести протоколов, обозначенных как исследования I/II фазы, пять были посвящены изучению онкологических препаратов, шестой – лечению пациентов с болезнью Фабри.

СТРУКТУРА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ

Распределение разрешенных в 2014 г. ММКИ по терапевтическим областям отражено в таблице 3. Как и год назад, лидируют онкопрепараты: за год было одобрено 64 исследования, на их долю пришлось 22,7% всех ММКИ. Вторую позицию занимают исследования препаратов, применяемых в эндокринологии (32 протокола или 11,3%). Третье–четвертое места разделили исследования препаратов, используемых в ревматологии и для лечения кардиологических и сердечно-сосудистых заболеваний (по 28 исследований, или по 9,9% всего объема ММКИ).

Катастрофически сдала свои позиции психиатрия – всего пять протоколов (1,8% от всех ММКИ) разрешено в 2014 г. против 18 в 2013 г. Впрочем, эту ситуацию мы предсказывали уже много раз, безуспешно пытаясь привлечь внимание к проблеме (см. Информационно-аналитический бюллетень № 2, № 5, № 7 и № 9). Корень ее мы видим в позиции профильного эксперта Совета по этике, взявшего, по всей видимости, курс на полное прекращение вывода новых антипсихотиков на российский рынок. Что же, ждать этого, судя по всему, осталось совсем недолго.

Таблица 3

Распределение ММКИ по терапевтическим областям, 2014 г. vs. 2013 г.			
Терапевтическая область	Число ММКИ, 2014 г.	Доля (%), 2014 г.	Доля (%), 2013 г.
Онкология	64	22,7%	26,0%
Эндокринология	32	11,3%	9,6%
Ревматология	28	9,9%	9,9%
Кардиология и ССЗ	28	9,9%	9,3%
Пульмонология	25	8,9%	7,8%
Гематология	20	7,1%	4,8%
Неврология	17	6,0%	8,4%
Инфекционные заболевания	16	5,7%	8,4%
Гастроэнтерология	13	4,6%	1,5%
Дерматология	11	3,9%	3,3%
Психиатрия	5	1,8%	5,4%
Офтальмология	5	1,8%	1,2%
Аллергология	4	1,4%	0,0%
Гинекология	3	1,1%	0,6%
Нефрология	3	1,1%	2,1%
Урология	3	1,1%	0,9%
Гепатология	2	0,7%	0,3%
Иное	3	1,1%	0,6%
ВСЕГО	282	100,0%	100,0%

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Из таблиц 4 и 5 мы видим, как распределялись по терапевтическим областям локальные исследования и исследования биоэквивалентности дженериков и биоаналогов.

В этих группах исследований, проводимых иностранными спонсорами (таблица 4), в 2014 г. лидировали препараты, применяющиеся при инфекционных заболеваниях (32 исследования или 20,4%), затем шли используемые в лечении кардиологических и сердечно-сосудистых заболеваний (26 исследований, 16,6%). На третьем месте оказались исследования гинекологических препаратов (11 КИ, 7%).

Таблица 4

Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов иностранных спонсоров, 2014 г. vs. 2013 г.			
Терапевтическая область	Число КИ, 2014 г.	Доля (%), 2014 г.	Доля (%), 2013 г.
Инфекционные заболевания	32	20,4%	17,1%
Кардиология и ССЗ	26	16,6%	26,8%
Гинекология	11	7,0%	1,2%
Гастроэнтерология	9	5,7%	3,7%
Психиатрия	9	5,7%	1,2%
Эндокринология	9	5,7%	2,4%
Анальгетики и ПВС	8	5,1%	4,9%
Пульмонология	7	4,5%	6,7%
Аллергология	7	4,5%	3,7%
Офтальмология	7	4,5%	2,4%
Неврология	6	3,8%	9,8%
Онкология	5	3,2%	3,7%
Урология	5	3,2%	1,8%
Ревматология	4	2,5%	4,3%
Фтизиатрия	4	2,5%	2,4%
Гепатология	2	1,3%	2,4%
Оториноларингология	2	1,3%	0,0%
Иное	4	2,5%	1,8%
ВСЕГО	157	100,0%	100,0%

Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

У отечественных спонсоров (таблица 5) – зеркальная симметрия: на первом месте стоят исследования дженериков, использующихся в кардиологии и для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (43 исследования, 20,4%), на втором – препараты, применяемые при инфекционных заболеваниях (33 КИ, 15,6%). Третье место в 2014 г. занимают исследования неврологических препаратов (24 КИ, 11,4%).

Таблица 5

Распределение локальных исследований и исследований б/э дженериков и биоаналогов отечественных спонсоров, 2014 г. vs. 2013 г.			
Терапевтическая область	Число КИ, 2014 г.	Доля (%), 2014 г.	Доля (%), 2013 г.
Кардиология и ССЗ	43	20,4%	16,5%
Инфекционные заболевания	33	15,6%	22,8%
Неврология	24	11,4%	8,5%
Анальгетики и ПВС	14	6,6%	6,7%
Онкология	13	6,2%	8,0%
Ревматология	12	5,7%	4,0%
Гастроэнтерология	12	5,7%	3,1%
Психиатрия	10	4,7%	3,6%
Эндокринология	8	3,8%	4,5%
Пульмонология; фтизиатрия	6	2,8%	8,5%
Урология	5	2,4%	3,1%
Оториноларингология	5	2,4%	1,3%
Дерматология; иммунология	4	1,9%	1,8%
Аллергология	4	1,9%	2,2%
Офтальмология	3	1,4%	0,0%
Нефрология	3	1,4%	0,4%
Гематология	3	1,4%	2,7%
Гинекология	2	0,9%	0,9%
Анестезиология, хирургия, интенсивная терапия	2	0,9%	0,9%
Иное	5	2,4%	0,4%
ВСЕГО	211	100,0%	100,0%

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Анализируя данные по числу исследований дженериков и биоаналогов, мы решили также посмотреть, какие препараты наиболее часто пытались воспроизвести генерические производители (таблица 6).

Наиболее востребованными веществами оказались моксифлоксацин и используемый в различных комбинациях этинилэстрадиол (по десять исследований). Следующим по популярности

стал гидрохлоротиазид, также в разных комбинациях (девять исследований), затем – розувастатин (восемь исследований).

Таблица 6

Наиболее популярные для копирования молекулы по данным клинических исследований дженериков и биоаналогов за 2014 г.				
Вещество	Кол-во КИ с иностранными дженериками и биоаналогами	Кол-во КИ с отечественными дженериками и биоаналогами	Всего КИ с данным МНН	Терапевтическая область
Моксифлоксацин	8	2	10	Инфекционные заболевания
Этинилэстрадиол в комбинации	9	1	10	Гинекология
Гидрохлоротиазид в комбинации	5	4	9	Кардиология и ССЗ
Розувастатин	4	4	8	Кардиология и ССЗ
Парацетамол отдельно и в комбинации	3	4	7	Анальгетики и ПВС
Иматиниб	3	4	7	Онкология
Мемантин	4	2	6	Психиатрия
Метформин отдельно и в комбинации	4	2	6	Эндокринология
Силденафил	3	3	6	Урология
Глюкозамин отдельно и в комбинации	1	5	6	Ревматология
Хондроитина сульфат отдельно и в комбинации	0	6	6	Ревматология
Линезолид	4	1	5	Инфекционные заболевания
Амлодипин в комбинации	4	1	5	Кардиология и ССЗ
Эноксапарин натрия	1	4	5	Кардиология и ССЗ
Мебеверин	1	4	5	Гастроэнтерология
Ламивудин отдельно и в комбинации	1	3	4	Инфекционные заболевания
Левифлоксацин	2	2	4	Инфекционные заболевания
Периндоприл отдельно и в комбинации	3	1	4	Кардиология и ССЗ
Бисопролол в комбинации	2	2	4	Кардиология и ССЗ
Кандесартан	1	3	4	Кардиология и ССЗ
Валсартан отдельно и в комбинации	3	1	4	Кардиология и ССЗ

Урсодезоксихолевая кислота	2	2	4	Гастроэнтерология
Рабепразол	3	1	4	Гастроэнтерология
Эсциталопрам	1	3	4	Психиатрия
Дезлоратадин	2	2	4	Аллергология
Латанопрост	4	0	4	Офтальмология
Прегабалин	3	1	4	Неврология

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

К каким терапевтическим областям относились одобренные в 2014 г. локальные исследования оригинальных препаратов иностранного производства, можно видеть в таблице 7. Поскольку число таких исследований само по себе не велико, мы не указывали процентные доли.

Таблица 7

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов иностранных спонсоров, 2014 г.	
Терапевтическая область	Число КИ
Инфекционные заболевания	5
Аллергология	4
Кардиология и ССЗ	3
Гастроэнтерология	3
Анальгетики и ПВС	2
Неврология	2
Урология	2
Онкология	2
Гинекология	2
Эндокринология	1
Гепатология	1
ВСЕГО	27

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 8 представлено распределение по терапевтическим областям локальных исследований оригинальных препаратов отечественных производителей. Всего за год было одобрено 48 таких исследований. На первом месте с большим отрывом идут лекарства, которые предполагается использовать для лечения инфекционных заболеваний (21 исследование), на втором – разработки в

области онкотерапии (восемь исследований). Далее следуют препараты для фтизиатрии, а также кардиологии и ССЗ (по три исследования). На остальные терапевтические области пришлось по одной разработке.

Таблица 8

Распределение локальных исследований оригинальных препаратов отечественных спонсоров, 2014 г.	
Терапевтическая область	Число КИ
Инфекционные заболевания	21
Онкология	8
Кардиология и ССЗ	3
Фтизиатрия	3
Неврология	1
Гастроэнтерология	1
Иммунология	1
Наркология	1
Психиатрия	1
Оториноларингология	1
Пульмонология	1
Травматология	1
Ревматология	1
Трансплантология	1
Рентгенология, радиология	1
Эндокринология	1
Не идентифицировано	1
ВСЕГО	48

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2014

Впервые анализ того, как распределяются разрешенные исследования по компаниям-спонсорам и контрактным исследовательским организациям (CRO), мы провели, когда готовили к выпуску итоговый бюллетень за 2013 г. Опыт показался нам успешным, и мы решили повторить его через год. Не будем вновь описывать использованный нами подход к анализу данных (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень № 8*), отметим лишь ключевые моменты, о которых необходимо помнить при знакомстве с результатами:

- представленные результаты не в полной мере отражают участие CRO в проведении исследований, поскольку эти данные не всегда содержатся в используемом первоисточнике – реестре Минздрава выданных разрешений на проведение исследований. Так, если переданные CRO функции никак не сказываются на регуляторном процессе, ее участие не обязательно учитывается в реестре;

- помимо самих фармацевтических компаний и CRO, нам пришлось выделить еще одну группу организаций, участвующих в процессе исследований, условно названную нами «иные представители». Такие компании не являются классическими CRO, поскольку не занимаются проведением исследований на профессиональной основе. Как правило, это организации, взявшие на себя функции по выводу на российский рынок, продвижению и дистрибуции продукции иностранных компаний в том случае, если последние не имеют в стране собственных представительств.

Спонсоры и CRO, общая структура распределения

Общие данные по структуре распределения исследований в зависимости от того, кем они проводятся, представлены на диаграмме 7. Наибольшая доля участия CRO (53%) ожидаемо наблюдается в секторе ММКИ. Хочется отметить, что по данным 2013 г. распределение в этом секторе было точно таким же: 47% ММКИ приходилось на самих спонсоров, 53% – на CRO.

Практически для всех остальных видов исследований доля участия CRO в прошлом году снизилась по сравнению с данными за 2013 г. Так, для локальных исследований иностранных препаратов эта доля сократилась с 35% в 2013 г. до 23% в 2014 г. Одновременно уменьшился и процент участия «иных представителей» (с 18% до 6%). В результате доля локальных исследований, проводимых иностранными фармкомпаниями самостоятельно, выросла в 2014 г. до 71% против 47% в 2013 г.

В секторе биоэквивалентности дженериков иностранного производства картина несколько иная. Доля исследований этого вида с участием CRO также несколько уменьшилась в прошлом году: 16% против 24% в 2013 г. Однако выросла доля исследований, которые проводили «иные представители», – с 2% в 2013 г. до 11% в 2014 г. В результате процент исследований биоэквивалентности, проводившихся иностранными фармкомпаниями самостоятельно, практически не изменился (73% в прошлом году против 74% годом ранее).

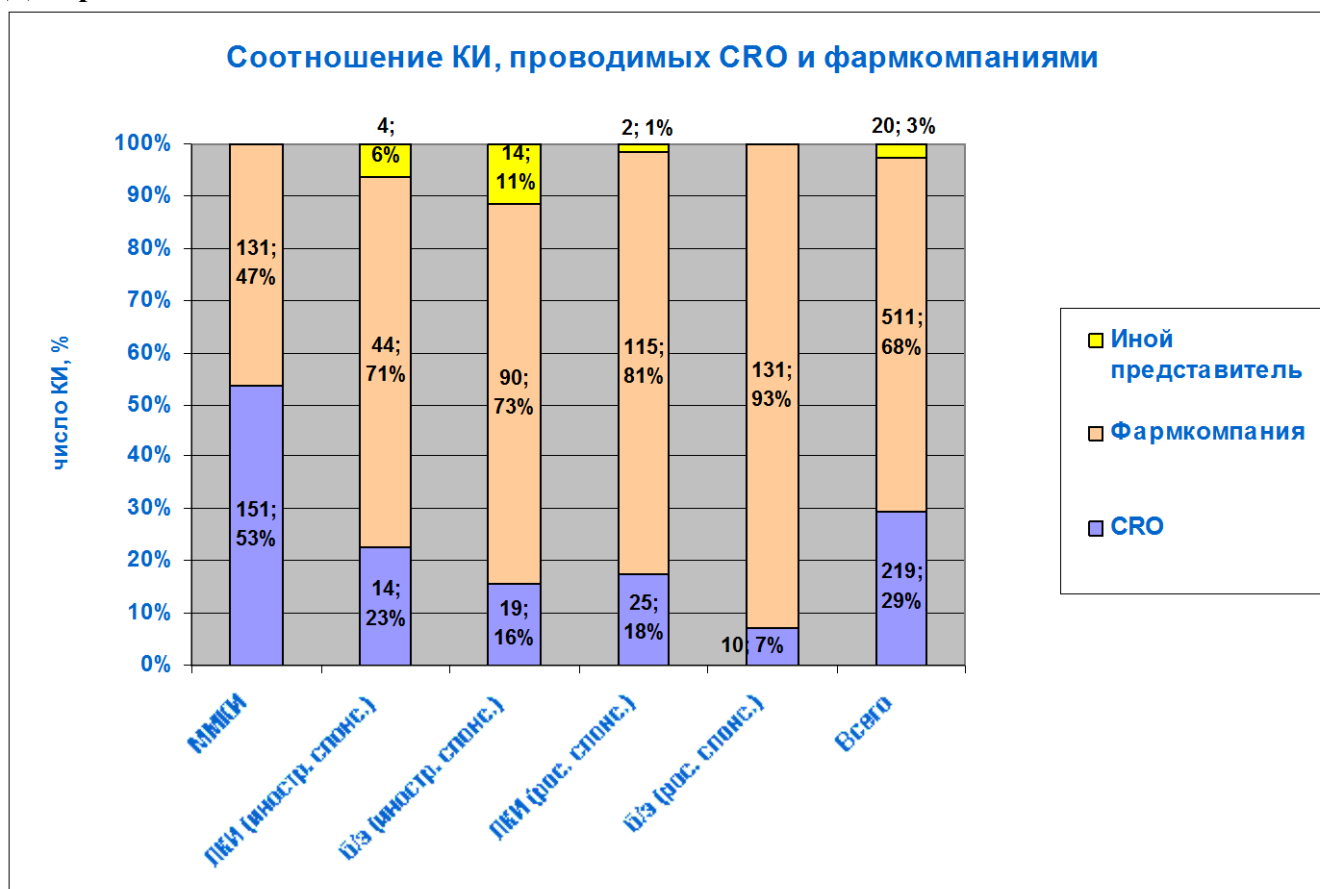
Уменьшилась доля участия CRO и в исследованиях биоэквивалентности отечественных препаратов: 7% в 2014 г. против 12% в 2013 г.

Единственный вид исследований, где увеличился процент участия CRO – локальные исследования отечественных спонсоров. Так, в 2014 г. он составил 18% против 15% годом ранее. Исследования, проводившиеся с участием «иных представителей», по-прежнему составляют 1%. Соответственно, доля таких исследований, проводившихся отечественными производителями самостоятельно, оказалась меньше, чем в 2013 г. на 3% (81% против 84%).

В итоге суммарное распределение по всем видам исследований незначительно, но сместилось в сторону проводимых самими компаниями: 68% против 65% в 2013 г. При этом доля исследований с

участием «иных представителей» выросла с 1% до 3%. Доля же исследований, проводимых с привлечением CRO, наоборот, снизилась с 34% до 29%.

Диаграмма 7



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Международные многоцентровые клинические исследования, спонсоры

В таблице 9 и на диаграмме 8 представлен Топ-15 фармацевтических компаний по количеству полученных в 2014 г. разрешений на проведение исследований.

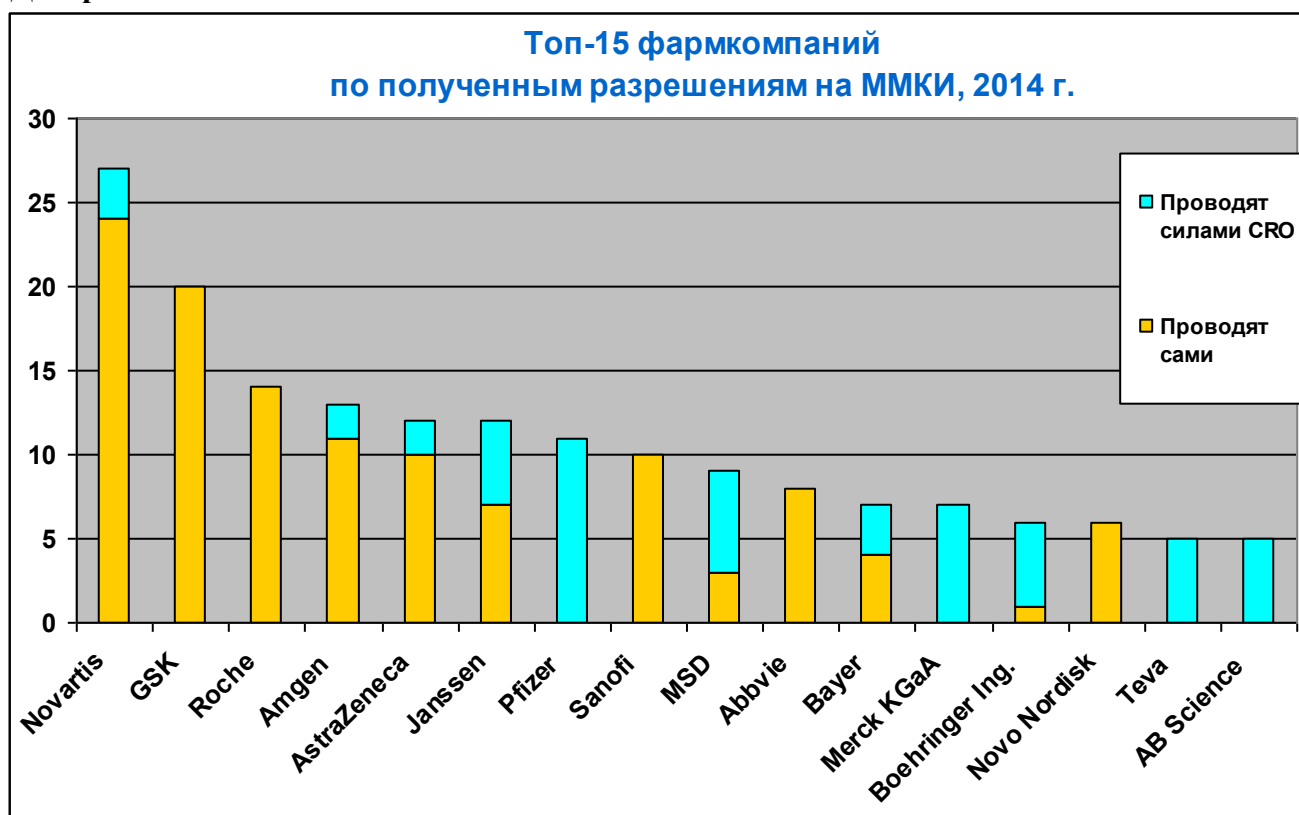
Таблица 9

Топ-15 фармкомпаний по полученным разрешениям на ММКИ, 2014 г.						
№	Компания (вкл. отдельные компании, входящие в группу, а также самостоятельные подразделения компаний)	Проводят сами	Проводят силами CRO	Всего	Место в рейтинге, 2014 г.	Кол-во КИ; место в рейтинге, 2013 г.
1	Novartis	24	3	27	1	34 КИ; 1
2	GlaxoSmithKline	20	-	20	2	21 КИ; 2
3	F. Hoffmann-La Roche	14	-	14	3	15 КИ; 4
4	Amgen	11	2	13	4	11 КИ; 9–10

5	AstraZeneca	10	2	12	5–6	11 КИ; 9–10
6	Janssen Pharmaceutica	7	5	12	5–6	14 КИ; 5
7	Pfizer	-	11	11	7	10 КИ; 11
8	Sanofi	10	-	10	8	8 КИ; 12–15
9	Merck & Co.	3	6	9	9	18 КИ; 3
10	Abbvie	8	-	8	10	6 КИ; 16–17
11	Bayer	4	3	7	11–12	8 КИ; 12–15
12	Merck KGaA	-	7	7	11–12	2 КИ; 24–39
13	Boehringer Ingelheim	1	5	6	13–14	5 КИ; 18–19
14	Novo Nordisk	6	-	6	13–14	6 КИ; 16–17
15	Teva	-	5	5	15–16	2 КИ; 24–39
16	AB Science	-	5	5	15–16	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 8

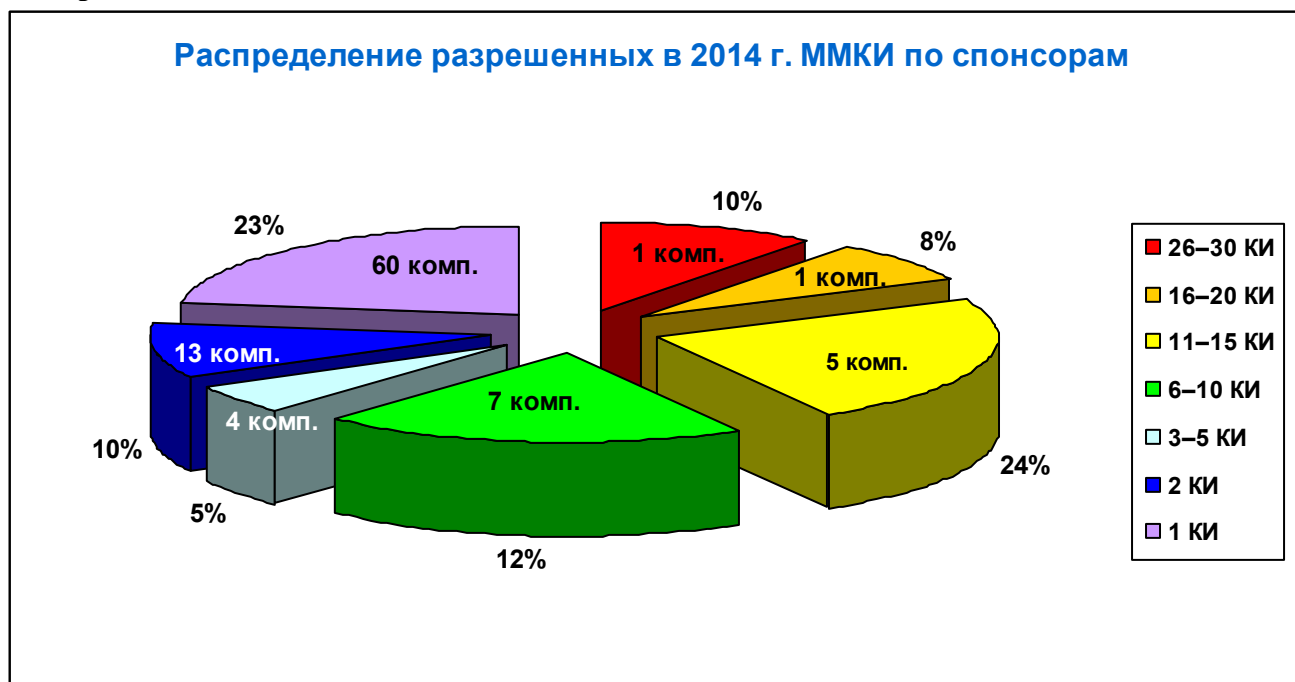


Из диаграммы 9 можно видеть, что львиную долю рынка ММКИ (42%) в 2014 г. курировали всего семь компаний-спонсоров. При этом первые два сектора объемом в 10% и 8% пришлось на две компании (по таблице 9 мы помним, что это Новартис и ГлаксоСмитКляйн). 24% поделили еще пять ведущих спонсоров (у каждого разрешено от 11 до 15 исследований).

12% ММКИ распределились между семью компаниями (у каждой – по 6–10 исследований). 5% рынка пришлось на четыре компании, инициировавшие в 2014 г. от трех до пяти исследований. 13 компаний (10% рынка) получили разрешения на два исследования. И наконец, 23% всех ММКИ пришлось на группу из 60 компаний, у каждой из которых в прошлом году было одобрено по одному протоколу.

Всего же, по данным реестра Минздрава, в 2014 г. в качестве спонсоров международных исследований выступила 91 компания, что на 13 меньше, чем в 2013 г.

Диаграмма 9



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Международные многоцентровые клинические исследования, CRO

В таблице 10 и на диаграмме 10 представлен Топ-10 CRO по количеству ММКИ, разрешенных в 2014 г. с их участием.

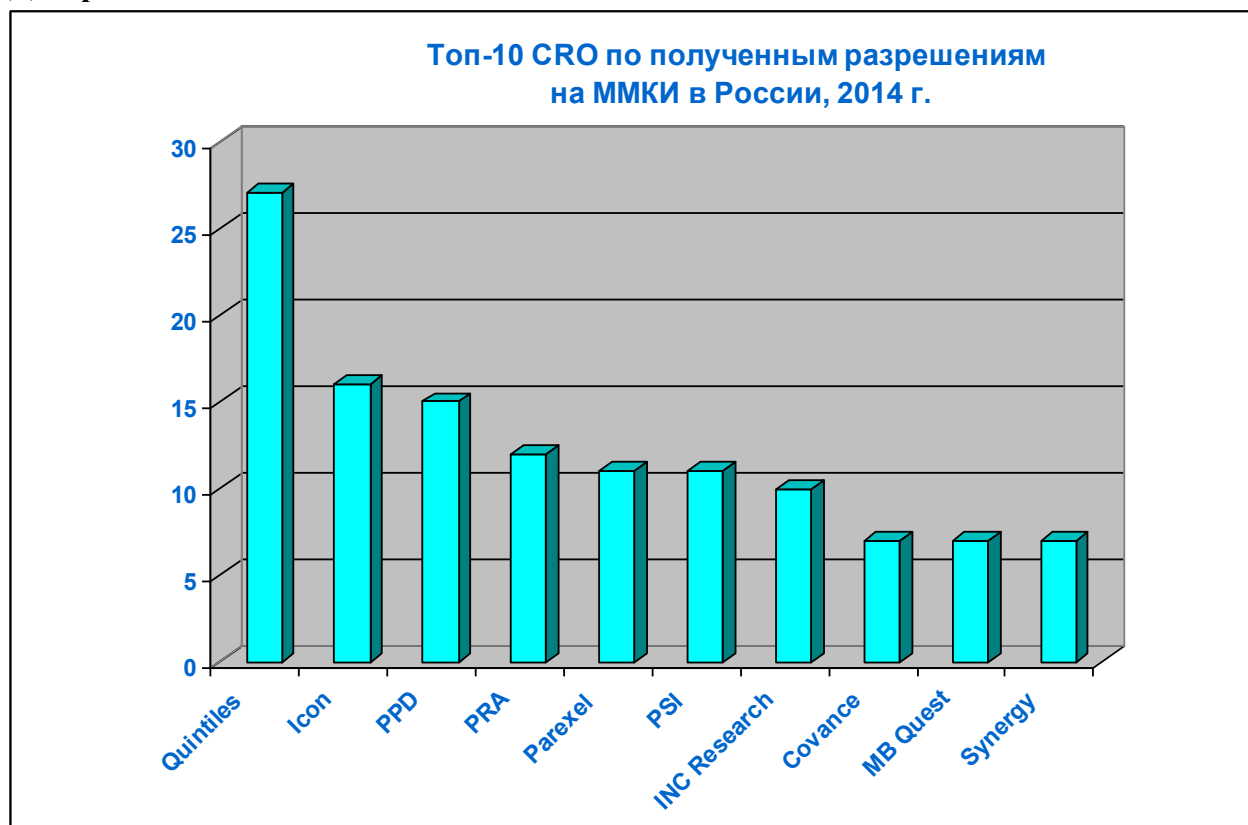
Таблица 10

Топ-10 CRO по полученным разрешениям на ММКИ, 2014 г.					
№	Компания	Кол-во КИ	Кол-во спонсоров	Место в рейтинге, 2014 г.	Кол-во КИ; место в рейтинге, 2013 г.
1	Quintiles	27	15	1	22 КИ; 2
2	ICON	16	8	2	14 КИ; 5–6
3	PPD	15	12	3	20 КИ; 3
4	PRA International (вкл. ClinStar)	12	8	4	15 КИ; 4
5	Parexel	11	6	5–6	32 КИ; 1

6	PSI	11	10	5–6	8 КИ; 7–8
7	INC Research	10	8	7	14 КИ; 5–6
8	Covance	7	4	8–10	7 КИ; 9
9	MB Quest	7	6	8–10	2 КИ; 11–21
10	Synergy Research Group	7	3	8–10	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 10



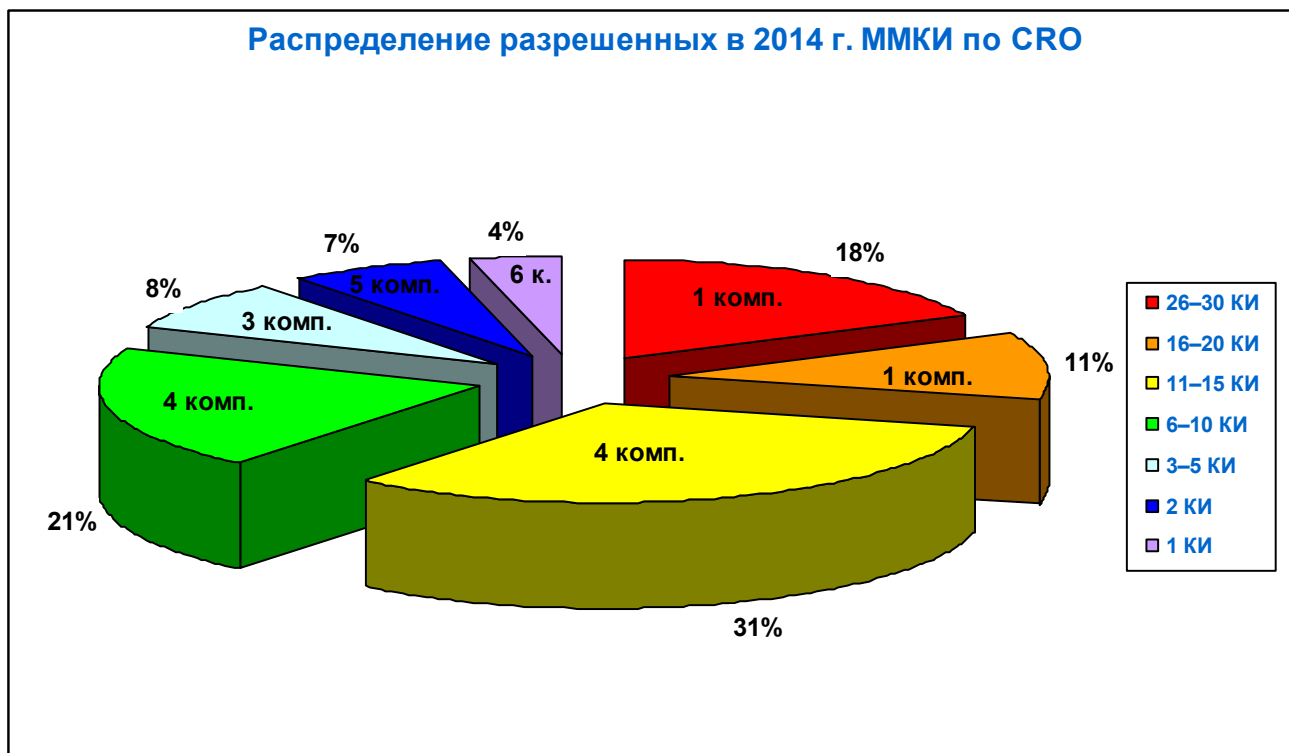
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 11 можно видеть, каким образом распределялись разрешенные в 2014 г. ММКИ по CRO. Тут резче, чем в случае со спонсорами, видно, что основная часть исследований принадлежит крупным игрокам: 60% всех исследований, проводимых с участием CRO, приходится на шесть компаний. В частности, 18% всех разрешенных ММКИ получила одна компания (как мы помним из таблицы 10, это Квинтайлс с 27 исследованиями). 11% новых протоколов в 2014 г. – у Айкона. Еще 31% исследований распределился между четырьмя CRO, на долю каждой из них пришлось от 11 до 15 протоколов.

Четыре компании, получившие от 6 до 10 исследований за год, занимают 21% рынка. 8% поделили между собой три компании (по три исследования на каждую), еще 7% рынка – у пяти CRO (по два протокола). Наконец, шесть компаний, на чью долю пришлось лишь по одному исследованию, заняли всего 4% этого сегмента рынка.

В общей сложности к проведению разрешенных в 2014 г. ММКИ, по данным реестра Минздрава, было привлечено 24 CRO, что на четыре меньше, чем в 2013 г.

Диаграмма 11



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности, иностранные спонсоры

В таблице 11 и на диаграмме 12 представлены данные о Топ-8 иностранных спонсоров по числу полученных за год разрешений на локальные исследования и исследования биоэквивалентности.

Таблица 11

Топ-8 иностранных спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2014 г.						
№	Компания	Проводят сами	Проводят силами CRO	Всего	Место в рейтинге, 2014 г.	Кол-во КИ; место в рейтинге, 2013 г.
1	Тева	16	-	16	1	18 КИ; 1
2	КРКА	10	-	10	2	8 КИ; 2-4
3	Роутек Лтд	8	-	8	3	n/a
4	Д-р Редди`с Лаб.	7	-	7	4	n/a
5	Актавис	-	6	6	5	6 КИ; 7-8
6	Белупо	5	-	5	6-8	4 КИ; 11-15
7	Санофи-авентис	2	3	5	6-8	2 КИ; 19-34
8	Гленмарк	5	-	5	6-8	1 КИ; 35-73

Диаграмма 12

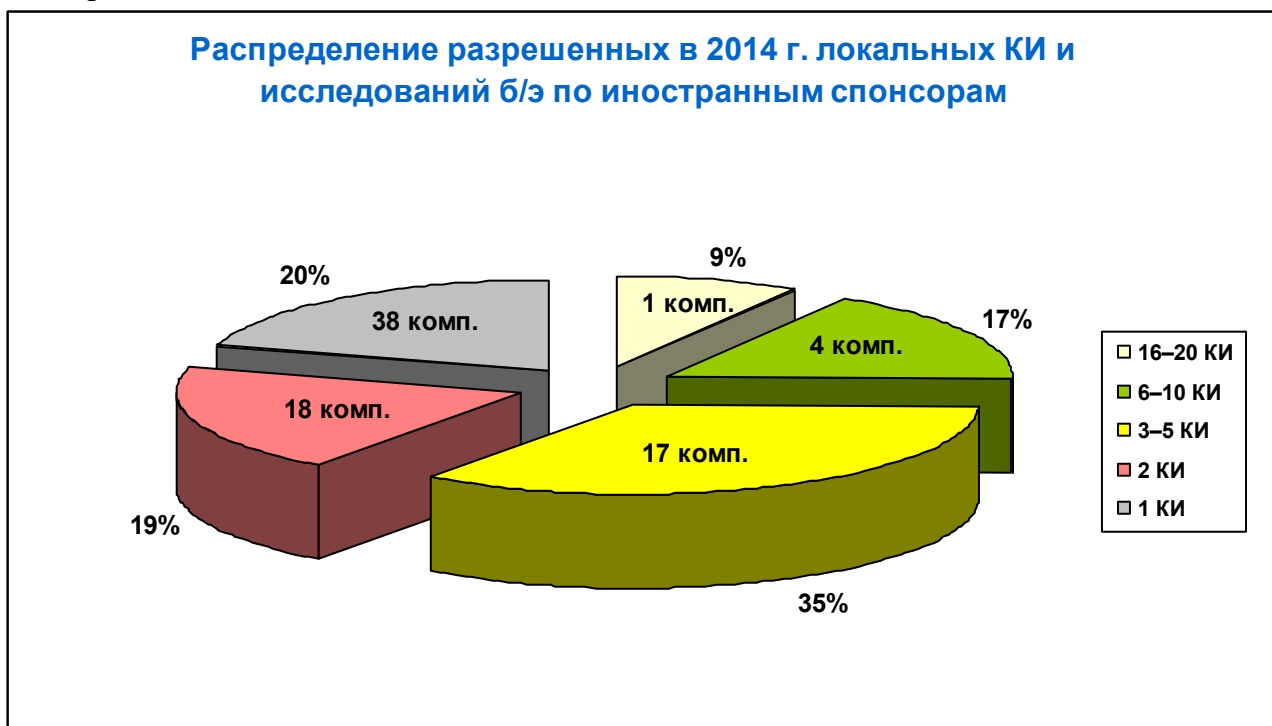


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Оценить, как распределялись разрешения на локальные исследования и исследования биоэквивалентности по иностранным спонсорам, можно на диаграмме 13. Лидирующее место – 9% этого сегмента рынка, занимает одна компания – «Тева», как следует из таблицы 11. 17% разрешенных исследований пришлось на четыре компании (у каждой от 6 до 10 протоколов), 35% исследований было распределено между 17 компаниями (по три–пять исследований у каждой). Еще 19% рынка поделены между 18 компаниями (по два протокола на каждую). Оставшиеся 20% рынка пришлось на 38 компаний, ограничившихся одним исследованием.

Всего же участниками рынка локальных исследований в 2014 г. стали 78 иностранных компаний (73 по данным за 2013 г.)

Диаграмма 13



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности иностранных препаратов, CRO

В таблице 12 представлен рейтинг CRO, привлеченных, согласно реестру Минздрава, к проведению разрешенных в 2014 г. локальных исследований и исследований биоэквивалентности иностранных препаратов. Если сравнить их перечень с первой десяткой CRO, которые участвовали в проведении ММКИ, мы не найдем никаких пересечений.

Таблица 12

CRO, участвующие в проведении локальных КИ и исследований б/э иностранных спонсоров (по разрешениям за 2014 г.)					
№	Компания	Кол-во КИ	Кол-во спонсоров	Место в рейтинге, 2014 г.	Кол-во КИ; место в рейтинге, 2013 г.
1	ООО «Медикал Девелопмент Эдженси» (МДА)	7	2	1	9 КИ; 1
2	ООО «СОЛЮР-ФАРМА»	6	2	2	3 КИ; 4–8
3	ООО «ОСТ Рус»	4	4	3	4 КИ; 3
4	ООО «Пробиотек»	3	3	4–5	5 КИ; 2
5	ООО «ФармаРег»	3	3	4–5	1 КИ; 15–20

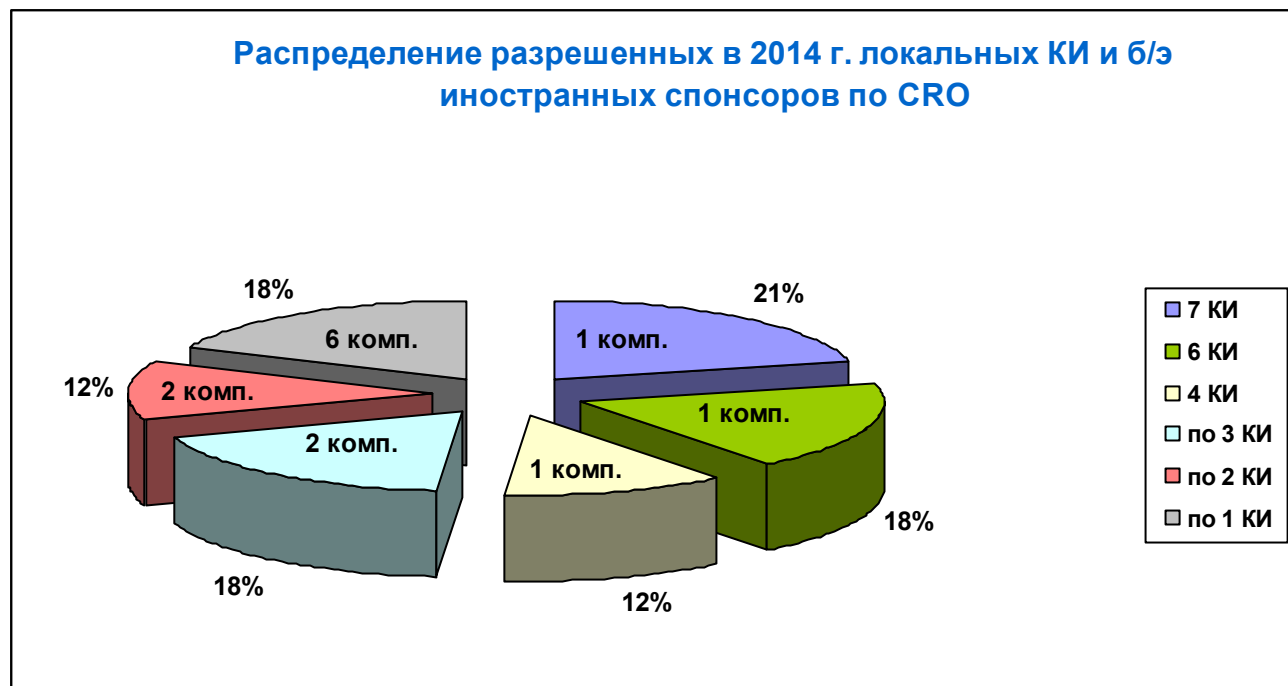
6	ООО «КлинФармИнвест»	2	2	6–7	2 КИ; 9–14
7	ООО «РАЙФАРМ»	2	2	6–7	2 КИ; 9–14
8	ООО «Асцент КРС»	1	1	8–13	3 КИ; 4–8
9	ООО «Атлант Клиникал»	1	1	8–13	n/a
10	ООО «Экспертно-юридический центр по лек. средствам и средствам мед. применения»	1	1	8–13	3 КИ; 4–8
11	ООО «Лиганд ресерч»	1	1	8–13	2 КИ; 9–14
12	ООО «ФармPerC»	1	1	8–13	2 КИ; 9–14
13	ООО «Ар-Си-Ти-глобал»	1	1	8–13	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Из диаграммы 14 мы видим, что 51% рынка локальных исследований иностранных препаратов пришелся на три CRO (от четырех до семи протоколов на каждую). 18% исследований поделили две компании, на каждую из которых приходится по три исследования. Еще две компании получили по два протокола (12%). И еще шесть компаний – по одному исследованию (18%).

Всего к проведению локальных исследований и исследований биоэквивалентности иностранных препаратов в 2014 г. было привлечено 13 контрактных исследовательских организаций (по данным за 2013 г. таких компаний было 20).

Диаграмма 14



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности отечественных препаратов, спонсоры

В таблице 13 и на диаграмме 15 представлены данные о Топ-12 российских производителей по числу разрешений, полученных на локальные исследования и исследования биоэквивалентности.

Таблица 13

Топ-12 российских спонсоров по полученным разрешениям на локальные КИ и исследования биоэквивалентности, 2014 г.						
№	Компания	Проводят сами	Проводят силами CRO	Всего	Место в рейтинге, 2014 г.	Кол-во КИ/место в рейтинге, 2013 г.
1	«Атолл»	47	—	47	1	31 КИ; 1
2	«Р-Фарм»	9	4	13	2	2 КИ; 27–48
3	«Вертекс»	8	—	8	3–4	18 КИ; 2
4	Фармацевтическое предприятие «Оболенское»	8	—	8	3–4	1 КИ; 49–99
5	ФармФирма «Сотекс»	4	3	7	5–8	6 КИ; 10–12
6	Микроген	7	—	7	5–8	3 КИ; 19–26
7	Фармзащита	7	—	7	5–8	2 КИ; 27–48
8	ОАО «Фармстандарт»	7	—	7	5–8	4 КИ; 16–18
9	Биокад	6	—	6	9–12	13 КИ; 3
10	Канонфарма продакшн	6	—	6	9–12	5 КИ; 13–15
11	«Технология лекарств»	6	—	6	9–12	4 КИ; 16–18
12	ЗАО «Обнинская химико- фармацевтическая компания»	5	1	6	9–12	n/a

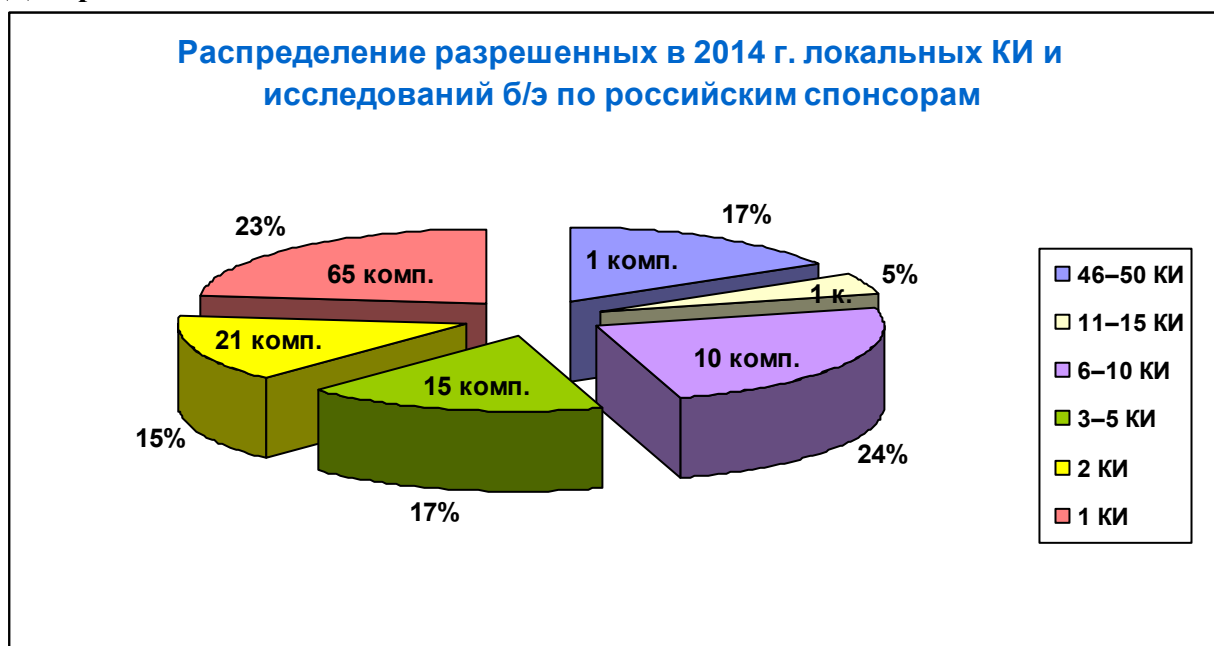
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 15



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 16



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

О том, как распределялись разрешения на локальные исследования и исследования биоэквивалентности между российскими спонсорами, можно узнать из диаграммы 16. Доля в 17% исследований данного вида принадлежит одной компании (как видно из таблицы 13, это «Атолл» с 47 разрешениями). Еще 5% рынка – также за одним игроком («Р-Фарм» с 13 протоколами). 24% всех полученных разрешений распределились между 10 компаниями, каждая из которых инициировала от 6 до 10 исследований. Следующая группа из 15 компаний, чья активность составила 3–5 протоколов за год, заняла долю в 17%. Еще 15% исследований пришлось на 21 компанию, все они получили в 2014 г. по два разрешения. И наконец, у 65 компаний было одобрено по одному протоколу (23%).

Всего же в данном секторе рынка в 2014 г., согласно реестру Минздрава, проявили активность 113 отечественных спонсоров (99 в 2013 г.).

Локальные исследования и исследования биоэквивалентности отечественных препаратов, CRO

Данные об участии CRO в проведении одобренных в 2014 г. локальных исследований и исследований биоэквивалентности отечественных препаратов представлены в таблице 14. Всего таких компаний оказалось 13, поэтому, как и в прошлом году, мы решили перечислить их все.

Таблица 14

CRO, участвующие в проведении локальных КИ и исследований б/э российских спонсоров (по разрешениям за 2014 г.)					
№	Компания	Кол-во КИ	Кол-во спонсоров	Место в рейтинге, 2014 г.	Кол-во КИ/место в рейтинге, 2013 г.
1	ООО «Пробиотек»	11	7	1	12 КИ; 1
2	ООО «Ифарма»	9	9	2	7 КИ; 2
3	ООО «Синерджи Ресерч Групп»	3	2	3	n/a
4	ООО «ФАРМ-СОЛЮР»	2	1	4–5	n/a
5	ООО «Асцент КРС»	2	1	4–5	n/a
6	ООО «ОСТ Рус»	1	1	6–13	6 КИ; 3
7	ООО «ММС»	1	1	6–13	3 КИ; 5–6
8	ООО «СиТиЭр Фарма»	1	1	6–13	n/a
9	ООО «Медикал Девелопмент Эдженси» (МДА)	1	1	6–13	n/a
10	ООО «Экспертно-юридический центр по лекарственным средствам и средствам медицинского применения»	1	1	6–13	n/a
11	ЗАО «Алмедис»	1	1	6–13	1 КИ; 7–9
12	ООО «ФармРегС»	1	1	6–13	n/a
13	ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»	1	1	6–13	n/a

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Остается лишь добавить, что по данным реестра за 2014 г. пул CRO, задействованных в проведении локальных исследований отечественных спонсоров, увеличился на четыре компании (13 против 9 в 2013 г.). При этом состав участников сильно изменился: в реестр за 2014 г. не вошли четыре компании, значившиеся там по итогам предыдущего года, тогда как восемь новых CRO, наоборот, было включено.

СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ

Традиционно по итогам года мы представляем данные о сроках выдачи Минздравом различных разрешительных документов. В этот раз нам вновь пришлось скорректировать методику подсчета сроков выдачи разрешений на проведение клинических исследований, вернувшись к обычной, от которой мы отступили в прошлом году (см. Информационно-аналитический бюллетень № 8). Причиной возврата к прежней системе подсчета было то, что Минздрав отработал практику направления запросов со стороны экспертных организаций по методу «остановки часов», тогда как в 2013 г. в этих случаях преобладали отказы, и заявителям приходилось подавать пакет документов заново. Для остальных видов разрешений, мы, как и раньше, использовали давно отработанную методику подсчета.

Результаты по всем основным видам разрешений представлены в таблице 15.

Таблица 15

Сроки выдачи основных разрешений Минздравом России, 2014²					
Вид разрешения	Законодательство: срок (рабочие/ календ. дни)	Практика: средний срок (календ. дни)	Практика: минималь- ный срок (календ. дни)	Практика: максималь- ный срок (календ. дни)	Величина выборки
Разрешение на проведение КИ	41/57	95	30	244	165
Разрешение на ввоз лекарственных препаратов для КИ	8/12	14	3	48	350
Разрешение на ввоз/вывоз биообразцов	13/19	23	2	62	645
Разрешение на внесение изменений в протокол	34/48	60	7	105	324
Иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	25/35	27	6	109	634
Суммарный срок получения разрешения на КИ + разрешения на ввоз/вывоз	54/76	118	—	—	—

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

Из таблицы 16 можно узнать, как изменились средние сроки выдачи разрешений в 2014 г. по сравнению с 2013 г. Как видно, практически по всем документам, за исключением разрешений на ввоз препарата, наблюдается некоторое увеличение сроков. Сильнее всего (на 33,3%) удлинился срок получения разрешений на внесение изменений в протокол. На 15% увеличилось время выдачи разрешений на ввоз/вывоз биообразцов. Но эта разница не так ощутима на практике, поскольку речь идет о трех днях. Также не критичным представляется и увеличение сроков получения разрешений на

² При подсчете законодательных сроков мы переводили рабочие дни в календарные, а также добавляли от 1 до 4 дней (в зависимости от вида подачи) на регистрацию заявления и выдачу готового документа на руки заявителю, несмотря на то, что законом данные этапы отдельно не оговариваются, а значит, должны включаться в общий срок рассмотрения. Более подробно об использованной системе подсчета сроков см. сайт АОКИ www.acto-russia.org

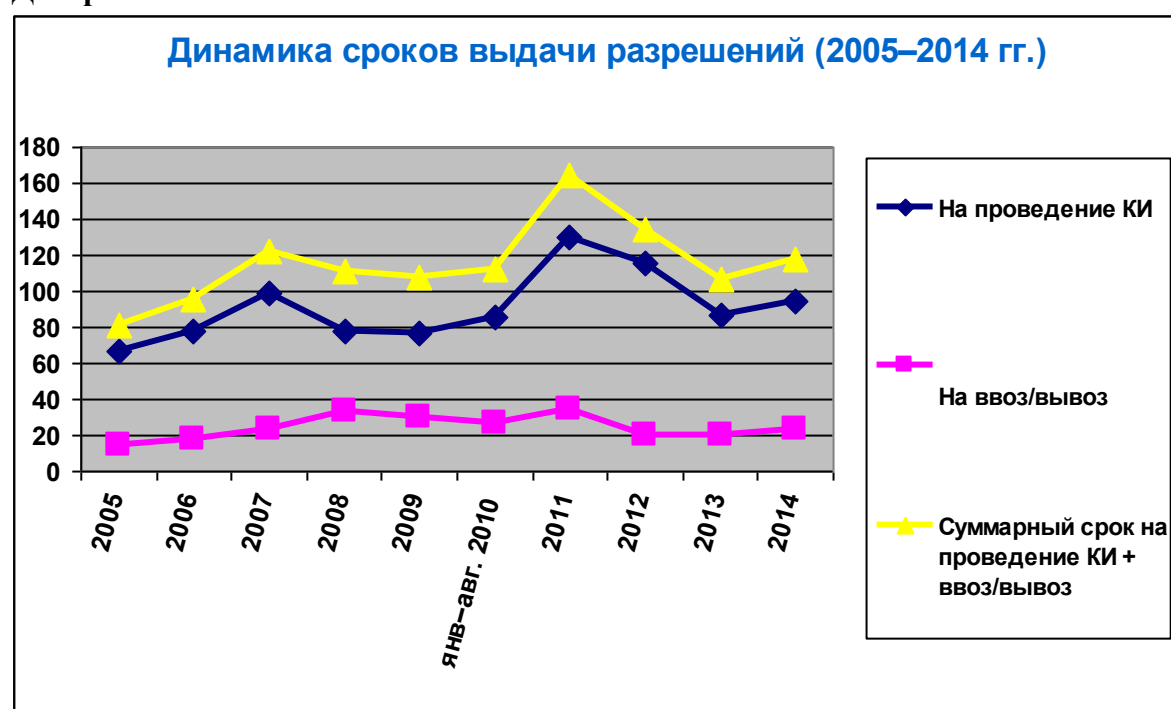
проведение исследований – 95 дней против 87 (на 9,2%). Мы допускаем, что эта разница возникла из-за упомянутого изменения в методике подсчета: подход, использовавшийся год назад, «срабатывал» на некоторое уменьшение сроков по сравнению с реальной практикой.

Таблица 16

Средние сроки выдачи основных разрешений, 2014 г. vs. 2013 г.			
Вид разрешения	2013 г.	2014 г.	2014 г. vs. 2013 г., %
На проведение КИ	87	95	9,2%
На ввоз препаратов	14	14	0,0%
На ввоз/вывоз биообразцов	20	23	15,0%
На внесение изменений в протокол	45	60	33,3%
Иные разрешения (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	26	27	3,8%

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

Диаграмма 17



Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

На диаграмме 17 можно наблюдать, как менялись средние сроки выдачи разрешений по годам – с 2005 г. по 2014 г. Использовано три параметра: средний срок получения разрешений на проведение исследования, средний срок получения разрешений на ввоз препаратов либо вывоз биообразцов (учитывался больший из них), а также сумма двух этих сроков. Последний параметр дает представление о времени, требующемся спонсору для начала исследования в России. В 2014 г. этот суммарный срок составил 118 дней, что на 11 дней хуже того же показателя годом ранее. И все же из графика видно, что

хотя прошлогодние сроки явно не улучшили общую картину, но пока они далеки от худших показателей предыдущих лет.

Таблица 17 дает представление о том, какой процент разрешительных документов выдавался вовремя либо с различными нарушениями сроков в 2014 г. по сравнению с теми же данными за 2013 г.

Таблица 17

Статистика нарушений сроков выдачи разрешительных документов, 2014 г. vs. 2013 г.								
Вид разрешения	Год	Разрешения, выданные в срок	Разрешения, выданные с нарушением сроков					
			Всего	Менее чем в 1,5 раза	В 1,5-1,9 раза	В 2-2,9 раза	В 3-3,9 раза	В 4 раза и более
На проведение КИ	2014 г.	6,1%	93,9%	44,9%	43,0%	4,8%	1,2%	0,0%
	2013 г.	4,0%	96,0%	51,4%	29,9%	12,4%	2,3%	0,0%
На ввоз препаратов	2014 г.	42,0%	58,0%	33,4%	16,6%	7,1%	0,6%	0,3%
	2013 г.	43,7%	56,3%	30,4%	20,0%	5,1%	0,8%	0,0%
На ввоз/вывоз биообразцов	2014 г.	29,5%	70,5%	43,5%	24,5%	2,3%	0,2%	0,0%
	2013 г.	53,1%	46,9%	35,8%	10,0%	1,0%	0,1%	0,0%
На внесение изменений в протокол	2014 г.	25,0%	75,0%	44,7%	28,4%	1,9%	0,0%	0,0%
	2013 г.	60,3%	39,7%	30,9%	7,4%	1,4%	0,0%	0,0%
Иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	2014 г.	86,8%	13,2%	10,6%	1,9%	0,5%	0,2%	0,0%
	2013 г.	86,2%	13,8%	11,9%	1,6%	0,3%	0,0%	0,0%

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

Без нарушения сроков в 2014 г. было выдано лишь 6,1% разрешений на клинические исследования (картина чуть улучшилась по сравнению с 2013 г., тогда вовремя выдавалось лишь 4% разрешений). Некоторое улучшение можно отметить и в распределении долей просроченных дел по длительности нарушения сроков. Так, сократился процент разрешений, получаемых с задержкой от

двух до четырех раз против установленного срока. При этом на 6,5% по сравнению с результатами 2013 г. уменьшилось число разрешений, выдаваемых с минимальной (до 1,5 раз) задержкой. Также можно констатировать, что подавляющее большинство задерживаемых разрешений выдается примерно в равных долях: с минимальной (до 1,5 раз) задержкой либо с задержкой от 1,5 до 2 раз (44,9% и 43,0% соответственно).

Лучше обстояли дела с выдачей разрешений на ввоз препаратов: 42% разрешений выданы в срок в 2014 г., практически столько же, 43,7% – в 2013 г. Соотношение долей просроченных дел в зависимости от длительности нарушений для этого вида разрешений также почти не изменилось.

Сложнее стало вовремя получить разрешения на ввоз/вывоз биообразцов. В 2014 г. без нарушения сроков выдано 29,5% разрешений, тогда как в 2013 г. – 53,1%.

Наиболее значимое ухудшение, как средних сроков, так и в процентном соотношении наблюдаемых задержек, отмечено при получении разрешений на внесение изменений в протокол. Так, если в 2013 г. вовремя получалось 60,3% разрешений данного вида, то в 2014 г. этот показатель упал до 25%. При этом сильнее всего выросла доля разрешений, полученных с задержкой в 1,5–1,9 раза от установленных сроков. За 2014 г. доля подобных задержек увеличилась сразу на 21% и составила 28,4% всех разрешений данного вида.

Сроки получения иных разрешений (на продление исследований, на одобрение дополнительных центров, увеличение числа пациентов и проч.) соблюдались лучше всего и практически не изменились: вовремя получены 86,8% разрешений в 2014 г. против 86,2% в 2013 г.

Справедливости ради стоит отметить, что обсудив полученные результаты с компаниями, мы получили отзывы о том, что по своим субъективным ощущениям заявители не почувствовали в прошлом году какого-то значимого ухудшения ситуации со сроками. И единственный момент, на который хотелось бы обратить внимание сотрудников Минздрава – одобрение поправок к протоколу. Понятно, что на эти сроки в значительной степени влияет время рассмотрения материалов Советом по этике (в том случае, если поправка требует экспертной оценки). И тем не менее, хотелось бы высказать пожелание отслеживать соблюдение сроков по данному виду разрешений более тщательно.

Гораздо больше претензий заявители традиционно предъявляют к качеству экспертизы, в первую очередь проводимой ФГБУ НЦЭСМП. Однако этому вопросу мы посвятим следующий выпуск бюллетеня, когда будут подведены итоги очередного опроса по отказам, получаемым в ходе рассмотрения заявлений на проведение исследований.

ИЗМЕНЕНИЯ, ВНЕСЕННЫЕ В ЗАКОН «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»: КАК ОНИ ОТРАЗИТСЯ НА РЫНКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Внесение изменений в закон «Об обращении лекарственных средств» стало для российского фармацевтического рынка, пожалуй, наиболее значимым событием 2014 г. Работа над проектом была начата Минздравом в конце 2012 г. и велась на протяжении двух лет. И вот в декабре 2014 г. закон был наконец принят. В основной своей части он вступит в силу с 1 июля 2015 г., отдельные положения будут введены чуть позже: с 1 января 2016 г. и с 1 января 2017 г. Но прежде чем перейти непосредственно к нововведениям, которые принес с собой новый закон, хотелось бы коротко вернуться к истории его разработки (*см. также Информационно-аналитический бюллетень № 6 и № 7*).

Основной отличительной чертой проекта было отсутствие четкой концепции на протяжении всего периода работы над ним. Необходимость изменения закона, принятого в 2010 г., была продекларирована Минздравом с приходом нового руководства в мае 2012 г. Но каких целей должны достигнуть предлагаемые изменения, сформулировано так и не было. Профильное ведомство не решалось серьезно критиковать действовавший закон – плод труда своего предшественника, но в то же время было вынуждено взяться за эту работу под натиском активной критики. А критиковали его все: от участников рынка и пациентского сообщества до государственных органов всех уровней. Не имея собственной концепции, Минздрав оказался заложником ситуации, когда на него с разных сторон давили заинтересованные стороны, часто имевшие разнополярные интересы. В результате текст многократно переписывался, идеи менялись на прямо противоположные. То предлагалась некоторая либерализация правил, то значительное ужесточение контроля над отдельными этапами обращения лекарственных средств. К сожалению, таким же неоднозначным оказался и принятый в конце концов текст закона. Решив одни проблемы фармацевтического рынка, он одновременно создал другие.

Представляется, что рынку клинических исследований в этом смысле повезло больше, чем коммерческому. Принятый текст, хотя и не решает многих проблем сферы, все же несколько облегчает ситуацию в отдельных аспектах деятельности. Но главное – удалось предотвратить несколько серьезных угроз. Перечислим основные из них.

Первой и одной из наиболее опасных была попытка введения требования о проведении фармацевтической экспертизы образцов лекарственных препаратов на этапе получения разрешений на клинические исследования. Данная инициатива, родившаяся на начальном этапе работы над проектом, ставила под угрозу существование рынка международных клинических исследований в России. К счастью, этого удалось избежать: Минздрав не сразу, но все же прислушался к голосу разума, исключив предлагавшуюся новеллу из текста законопроекта (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень № 6*).

Второй угрозой было увеличение сроков рассмотрения заявления на получение разрешения на проведение клинических исследований с 41 (по действующему закону) до 70 рабочих дней. Воплощение этих изменений также удалось предотвратить, объяснив, что введение подобной нормы ударит по конкурентоспособности России как страны, участвующей в процессе проведения международных исследований. В результате сроки для сферы клинических исследований остались неизменными, тогда как по ряду других разрешительных функций Минздрава они были увеличены.

Третья опасность, которой удалось избежать, это регулирование неинтервенционных исследований и ограничение числа участвующих в них пациентов. Так, предполагалось, что это число не должно превышать 10% от всех пациентов, у которых диагностировано данное заболевание. Идея даже вошла в текст проекта, принятого в первом чтении. Однако позже, учитывая единодушное мнение участников рынка, разработчики закона отказались от нее.

На одном из последних этапов обсуждения законопроекта возникла проблема некорректного определения термина «препарат сравнения». Разработчики для целей регистрации дженериков пытались ввести понятие, аналогичное понятию *reference product* в Директиве ЕС 2001/83/ЕС. Однако в качестве термина они предлагали понятие «препарат сравнения», указывая, что это зарегистрированный препарат, но не уточняя, что он должен использоваться исключительно для регистрации дженериков. Была опасность, что на практике возникнет путаница с понятием «препарат сравнения» (*comparator*), используемым в сфере клинических исследований. То есть существовала угроза появления формального запрета на применение в исследованиях незарегистрированных препаратов сравнения. Опасения индустрии удалось довести до разработчиков. Сперва они уточнили, что предлагаемое понятие «препарат сравнения» используется для регистрации дженериков и биоаналогов, а впоследствии и вовсе заменили его на «референтный препарат». Таким образом, угроза была снята.

И наконец, не менее опасная, чем введение фармэкспертизы образцов, угроза возникла на самом последнем этапе – перед вторым чтением законопроекта в Госдуме. Связана она была с введением требования о прохождении процедуры подтверждения соответствия производственных площадок (и отечественных, и зарубежных) российским требованиям GMP. Согласно новому закону, российские производители будут проходить проверку при получении лицензии на производство. А зарубежные должны до 1 января 2017 г. пройти инспекцию производства силами российских инспекторов и получить соответствующее заключение, иначе они не смогут ни подать заявление на подтверждение регистрации, ни внести какое-либо изменение в регистрационное досье. Представляется, что эта новелла станет наиболее серьезной проблемой, созданной принятым законом. Как в оставшееся время при практически отсутствующем в России инспекторате проверить огромное число производств, похоже, пока никто не понимает. Изначально требование о наличии заключения предлагалось вводить практически на всех этапах обращения, включая получение разрешения на проведение клинических исследований. Это положение было совершенно неприемлемым для большинства западных спонсоров, которые, ввиду невозможности выполнить требование, просто перестали бы рассматривать Россию в качестве участницы ММКИ. Норма также была бы практически невыполнимой и для отечественных предприятий, ведущих совместные разработки. Но буквально накануне второго чтения удалось добиться исключения данного требования для исследуемых препаратов, оставив условием необходимость подтверждения их соответствия правилам GMP страны производства.

Теперь о положительных изменениях. Наиболее важным достижением нового закона стало, пожалуй, разделение процессов регистрации и клинических исследований. Действовавшая с 2010 г. норма переворачивала весь процесс допуска новых препаратов на рынок с ног на голову. Если во всем мире производитель сначала получает все доказательства эффективности и безопасности будущего лекарства, а лишь потом приходит с ними к регулятору, то наш закон поставил телегу впереди лошади. Для того чтобы зарегистрировать в России препарат, производитель сначала проводил доклинические исследования, потом каким-то образом должен был сформировать регистрационное досье (включив в него, помимо прочего, и инструкцию по применению пока еще не апробированного лекарства со всеми показаниями), подать заявление на регистрацию, и лишь после этого решался вопрос о проведении клинических исследований. Явный абсурд, над которым потешался весь фармацевтический мир. Но для его преодоления потребовалось целых пять лет. И здесь хочется сказать спасибо Федеральной антимонопольной службе (ФАС), которая планомерно на протяжении всего этого времени добивалась от Минздрава принятия необходимых изменений. Наконец, с 1 июля текущего года норма, приводящая в порядок основной процесс допуска препаратов на рынок, вступит в силу.

К сожалению, не удалось добиться отмены нормы об обязательных локальных регистрационных исследованиях с участием российских пациентов. Лишь в одном случае обновленный закон все же говорит о признании результатов международных исследований – при регистрации орфанных препаратов. Есть некоторая надежда и для остальных. Весной 2015 г., благодаря все той же ФАС, возобновились дискуссии о необходимости отмены нормы, заставляющей производителей проводить повторные, никому не нужные и не имеющие никакой научной ценности клинические исследования. Будут ли эти призывы услышаны, покажет время.

Еще одно положительное изменение – отмена требования о проведении исследований так называемой «терапевтической эквивалентности» для дженериков, чья лекарственная форма не позволяет проводить исследования биоэквивалентности. Напомним, о чем идет речь. Принятый в 2010 г. закон ввел требование об обязательном предоставлении данных клинических исследований для всех препаратов. В случае с дженериками достаточно было исследований биоэквивалентности. Однако если они были невозможны (для инъекционных препаратов, газов, мазей и проч.), требовалось проведение исследований «терапевтической эквивалентности». Выглядело это так: производитель набирал около ста пациентов (у отечественных спонсоров по итогам 2014 г. в среднем было 95 участников, у зарубежных – 113) и, чаще всего в открытом исследовании, что-то там смотрел. К счастью, эта норма также подверглась изменению, и с 1 января 2016 г. при регистрации большинства лекарственных форм дженериков (за некоторыми, правда, исключениями), для которых невозможно проведение исследований биоэквивалентности, подтверждение «терапевтической эквивалентности» уже не требуется.

Примечательно, но против отмены этой нормы активно возражали отдельные представители производителей оригинальных препаратов. Наивно полагая, что существующий барьер является серьезной защитой от скорейшего выхода на рынок дженериков. Рискнем предположить, что барьер-то был, но вот в его серьезности и непроходимости (особенно если очень надо) были большие сомнения. И со своей стороны АОКИ последовательно критиковала данную норму, понимая, что в существующем виде она наносит серьезный вред сфере клинических исследований – настоящих клинических исследований, проводимых по требованиям GCP. И опасения были не напрасными: практика последних лет показывает, какой качественный сдвиг (не в лучшую, увы, сторону) претерпел российский рынок клинических исследований вследствие разбавления его этими весьма сомнительными апробациями (см. также *Информационно-аналитический бюллетень № 9, гл. «Качество клинических исследований: результаты проверок регуляторных органов»*). Теперь же, после отмены нормы, число подобных исследований начнет снижаться и к началу 2016 г., надеемся, практически сойдет на нет. Правда, по-прежнему останется проблема повторных исследований для регистрации оригинальных препаратов, но, как уже было упомянуто, в решении этой проблемы в будущем также возможны позитивные сдвиги.

Не забыл законодатель и о братьях наших меньших: теперь как для дженериков, так и для комбинированных препаратов не требуется проведение собственных доклинических исследований. Эти изменения также вступят в силу с начала следующего года.

Еще одно несомненно положительное новшество – смягчение требования к опыту исследователей. Теперь, чтобы выступить в качестве главного исследователя, врач должен иметь не пять, а три года опыта участия в клинических исследованиях. Это значимый прорыв, поскольку существовавшая норма в значительной степени сдерживала развитие сферы и ограничивала привлечение к исследованиям новых кадровых ресурсов. А на региональном уровне зачастую и вовсе становилась непроходимым барьером. Ведь где клинике, никогда раньше не принимавшей участия в исследованиях, взять врача с необходимым опытом? Сейчас же проблема если и не снята окончательно, то в значительной степени облегчена.

Подводя итог, можно признать, что обновленный закон не решил всех проблем сферы клинических исследований. Не удалось урегулировать проблему страхования (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень № 5*). Сохранена система аккредитации клинических центров – избыточный механизм, реально затрудняющий оперативную деятельность по проведению исследований. Осталось много других мелких моментов, осложняющих работу в сфере. Предстоят также отдельные волнения, связанные с тем, как будет строиться правоприменительная практика. Ведь любые изменения, даже положительные, влекут за собой «перенастройку» регуляторной системы. А это всегда сбои, задержки, необходимость корректировки каких-то технических процессов. Но в целом можно сказать, что произведенные изменения для нашего, пусть узкого по масштабам всего фармацевтического рынка, сектора являются скорее позитивными. И это дает нам повод смотреть в будущее хоть и с осторожным, но оптимизмом.