

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 11**
I полугодие 2015 года

МОСКВА 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	4
ЭКСПЕРТИЗА ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРАКТИКА ОТКАЗОВ.....	8
Формальная логика	21
Экспертная кунсткамера	22
КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ.....	26
Результаты инспекций FDA	26
Результаты проверок Росздравнадзора	28
О ПЕРСПЕКТИВАХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИИ	36

SUMMARY

Традиционно очередной бюллетень мы начинаем со статистики. В I полугодии 2015 г. Минздрав выдал 347 разрешений на проведение клинических исследований. Это на 4,4% меньше, чем за тот же период прошлого года. Число разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) уменьшилось на 3,7% (131 исследование против 136). Заметно сократилось число исследований биоэквивалентности, инициированных иностранными спонсорами, – на 23,3% (46 против 60). В противовес этому немного, на 5%, увеличилось число исследований биоэквивалентности российских спонсоров (63 разрешения против 60). Схожую картину показали и локальные исследования эффективности и безопасности. Для иностранных препаратов этот вид исследований по сравнению с прошлым годом потерял 12,5% (23 разрешения против 32), а для отечественных, наоборот, несколько вырос (79 против 75 разрешений).

В общей структуре рынка в I полугодии текущего года доля ММКИ не изменилась по сравнению с 2014 г., составив 37,7%. На исследования биоэквивалентности пришлось 31,4% от общей доли рынка. На локальные исследования эффективности и безопасности – 30,9%. Ожидания заметных изменений в секторе локальных исследований пока не оправдались, но с 1 января 2016 г. вступают в силу новые требования к регистрации отдельных лекарственных форм дженериков. Возможно, мы наблюдаем картину, которая начнет меняться с начала будущего года. Но не будем забегать вперед.

В рейтинге активности медицинских организаций, специализирующихся на исследованиях биоэквивалентности, видно, что ведущие игроки те же самые, что и в прошлом году, правда, расположены они несколько иначе. Появились в Топ-10 и новые организации, не входившие в прошлые рейтинги.

Анализу практики экспертиз ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (далее – ФГБУ) и Совета по этике, а также непростой ситуации, сложившейся с одобрением клинических исследований, посвящен следующий раздел выпуска. Доля дел, одобряемых Советом по этике при первоначальной подаче, несколько повысилась по сравнению с прошлым годом (66% против 62,6%). Однако существенно сократилась доля дел, с первого раза прошедших экспертизу ФГБУ (58% против 71,8%). В результате лишь 42,6% подаваемых заявок проходили без замечаний со стороны той либо иной экспертной организации (в прошлом году этот показатель составлял 43,7%). Также надо отметить, что в этом году заметно увеличилось число не критичных замечаний ФГБУ – 11,7% вместо 1,5% в прошлом. Вероятно, это следствие внедрения практики запросов со стороны экспертного учреждения. Данный фактор можно расценивать в качестве положительного. Правда, о критичных замечаниях ничего положительного пока сказать не удастся. В этом выпуске бюллетеня подробно описана очень сложная, почти патовая ситуация, связанная с экспертизой ФГБУ.

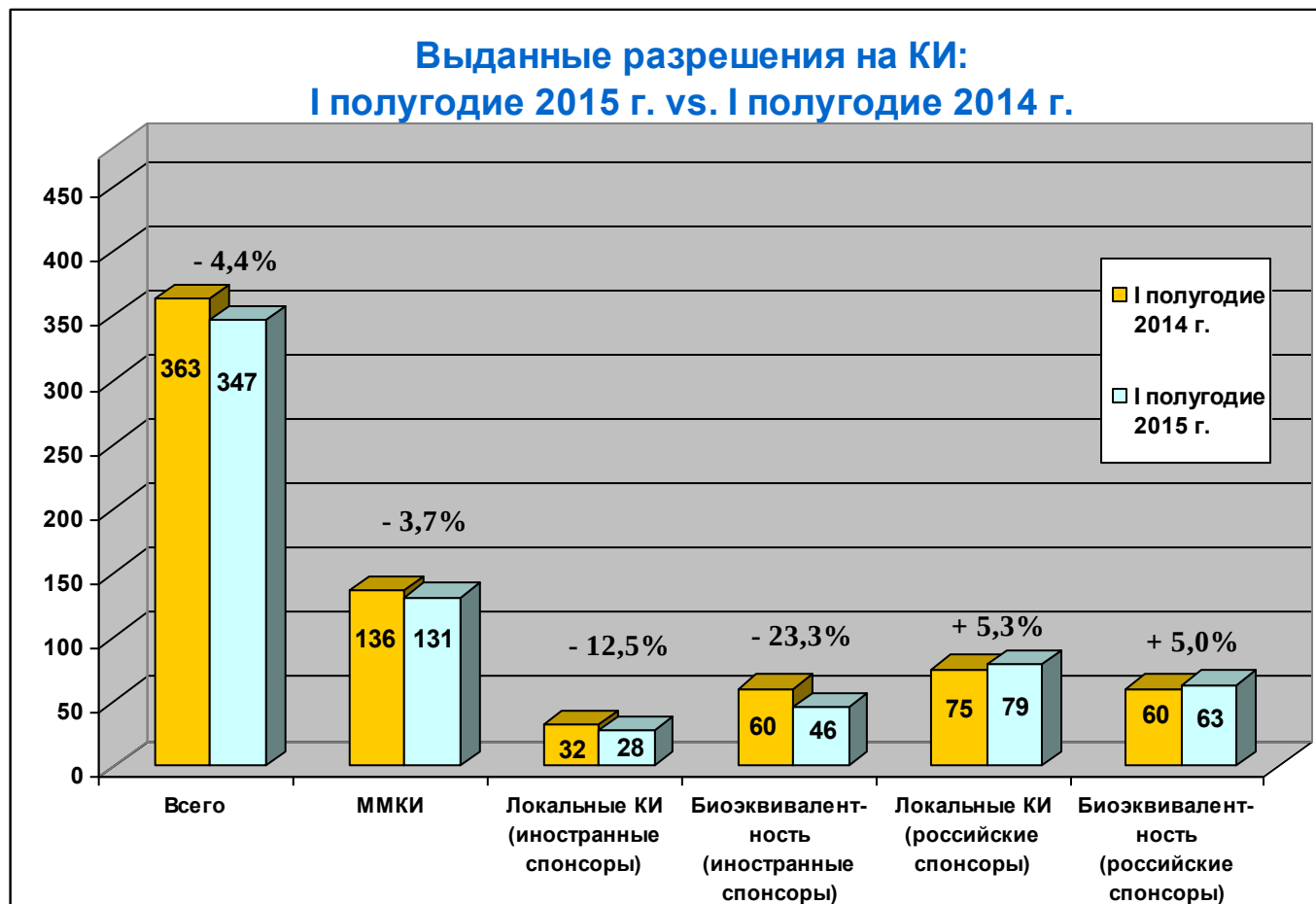
Следующей темой выпуска стало качество клинических исследований. В бюллетене представлены данные сравнительного анализа результатов инспекций FDA в России и в других странах, а также результаты проверок Росздравнадзора. Как и прежде, различаются число и характер нарушений, выявленных в международных и локальных клинических исследованиях.

В последнем разделе этого бюллетеня даны результаты опроса компаний-членов АОКИ о перспективах клинических исследований в России.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В I полугодии 2015 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало 347 разрешений на проведение клинических исследований. Это на 4,4% меньше, чем за тот же период прошлого года, когда было разрешено 363 исследования (диаграмма 1). Число разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) почти не изменилось, разница с прошлым годом составила лишь пять исследований, или 3,7% (131 исследование против 136).

Диаграмма 1



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Наибольшее снижение, на 23,3%, продемонстрировал сектор исследований биоэквивалентности иностранных препаратов (46 разрешений против 60 в I полугодии 2014 г.). Чуть меньше, на 12,5%, сократилось число разрешений на локальные исследования эффективности и безопасности иностранных препаратов (28 разрешений против 32). Число разрешений на локальные исследования российских спонсоров, напротив, возросло на 5,3% (79 против 75). Также незначительно увеличилось число исследований биоэквивалентности, инициированных российскими спонсорами, – на 5% (63 против 60).

На диаграмме 2 показано изменение структуры рынка по видам исследований. Видно, что первое полугодие текущего года не очень отличается от картины предыдущих трех лет, существенно изменившейся, как мы помним, вследствие принятия закона «Об обращении лекарственных средств». Произошло это за счет значительного роста числа локальных исследований, в первую очередь иностранных производителей.

Напомним, что в прошлом выпуске бюллетеня мы прогнозировали изменение структуры рынка, чего, как видно на диаграмме, пока не произошло. Так, в связи со вступлением в силу с 1 января 2016 г. новых правил регистрации дженериков, мы ожидаем существенного сокращения сектора

локальных исследований за счет отказа производителей от исследований так называемой «терапевтической эквивалентности» тех форм дженериков, для которых невозможно проведение исследований биоэквивалентности. Мы предполагали, что некоторое изменение будет заметно уже в первой половине 2015 г., но пока этого не произошло. Возможно, причина в определенной инертности рынка, а также усталости и недоверии его участников к столь частому изменению законодательства. Поскольку норма должна поменяться с 1 января будущего года, а рынок знает немало примеров, когда вступление в силу одних норм несколько раз откладывалось, другие внедрялись чуть ли не задним числом, вполне вероятно, что многие производители предпочитают не торопиться и посмотреть, что будет. И, не желая терять время, продолжают подавать заявки на исследования, необходимость которых, как мы ожидаем, исчезнет уже в ближайшем будущем. Впрочем, насколько мы правы в своих предположениях, покажет время.

Диаграмма 2

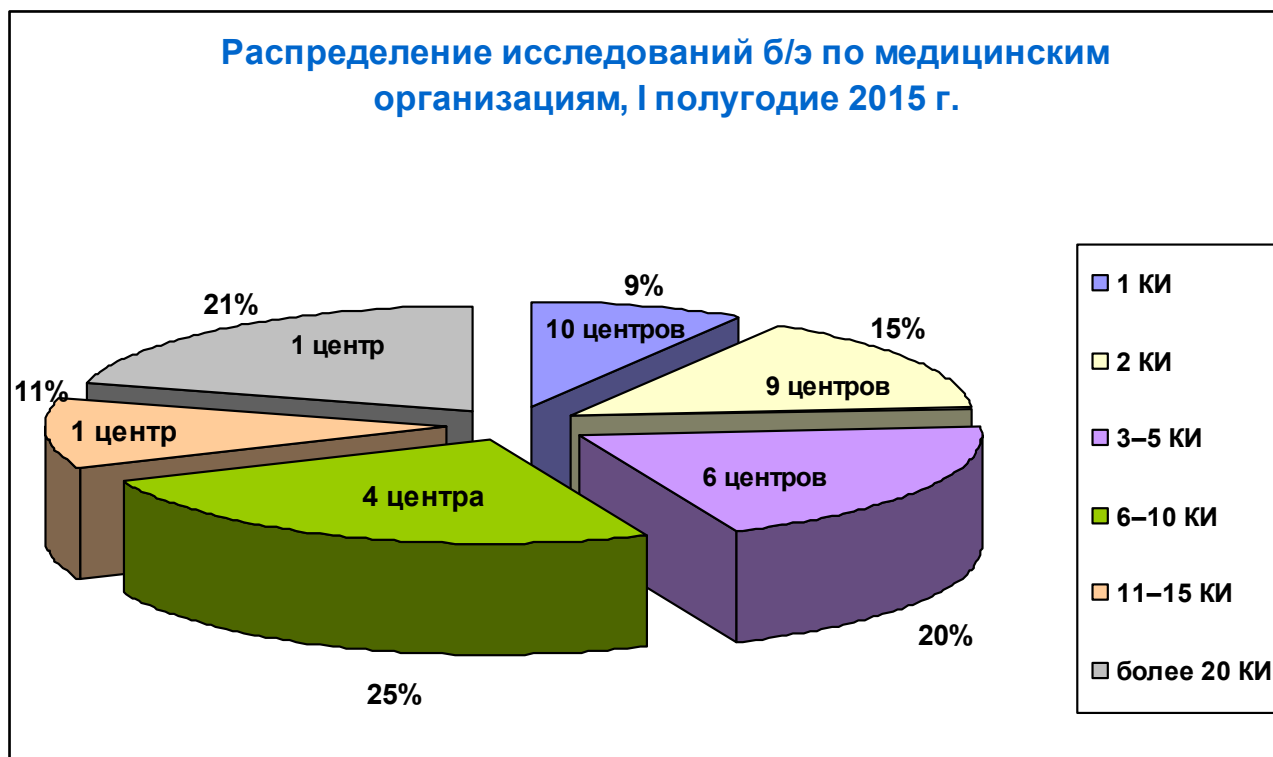


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.roszdravnadzor.ru

Пока же преимущественная доля российского рынка клинических исследований остается за исследованиями дженериков. И почти треть его (31,4%) приходится на исследования биоэквивалентности. Всего за I полугодие 2015 г. было выдано 109 разрешений на данный вид исследований (63 на отечественные и 46 на зарубежные препараты), в них планировалось задействовать 4 157 добровольцев.

По сравнению с 2014 г. число центров, участвующих в проведении исследований биоэквивалентности, изменилось совсем незначительно – 31 центр против 30. На диаграмме 3 можно видеть, как распределяются исследования по центрам. Так, более 20 исследований биоэквивалентности (21% от общего числа) пришлось всего на один центр.

Диаграмма 3



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 1 приведен рейтинг наиболее активных по числу проводимых исследований биоэквивалентности центров. По сравнению с прошлым годом этот список несколько изменился. Так, ярославская «Клиническая больница № 3», находившаяся год назад лишь на четвертой позиции, в текущем году возглавила список и потеснила прошлогоднего лидера, ярославскую «Клиническую больницу № 2», на вторую позицию. Аналогично по одной позиции в рейтинге потеряли «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья» из Санкт-Петербурга (опустился со второго места на третье) и ООО «Клиника семейного врача +» из Нижнего Новгорода (сместилась с третьей на четвертую позицию). Республиканская клиническая больница № 2 из Казани, которой не было в списке в прошлом году, разделила пятую–шестую позицию с ООО «Медицинский центр Пробиотек» (восьмое место год назад). Также отсутствовавший в 2014 г. ООО «БиоЭк» из Санкт-Петербурга занимает седьмое место в списке.

Позиции с восьмой по десятую разделили три организации, две из которых тоже не входили в прошлогодний список.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, который на волне модных тенденций даже закрыл у себя клинику ранних фаз, отдав высвободившиеся койки под нужды исследований биоэквивалентности, занимал в 2012 г. пятое место, а в 2014 г. опустился на девятое. Сейчас же он не вошел и в десятку.

Таблица 1

Топ-10 медицинских организаций по числу исследований биоэквивалентности, I полугодие 2015 г.						
№	Медицинская организация	Общее число исслед. б/э в центре	Число исслед. б/э иностраннх спонсоров	Число исслед. б/э отечеств. спонсоров	Место в рейтинге, I полугодие 2015 г.	Место в рейтинге, I полугодие 2014 г.
1	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3», г. Ярославль	24	12	12	1	4
2	Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2», г. Ярославль	13	6	7	2	1
3	Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», г. Санкт-Петербург	9	3	6	3	2
4	Общество с ограниченной ответственностью «Клиника семейного врача +», г. Нижний Новгород	8	0	8	4	3
5	Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский Центр Пробиотек», г. Серпухов Московской области	6	1	5	5–6	8
6	Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница № 2», г. Казань	6	3	3	5–6	отсутств.
7	Общество с ограниченной ответственностью «БиоЭк», г. Санкт-Петербург	5	0	5	7	отсутств.
8	ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» Сибирского отделения РАМН, г. Томск	4	4	0	8–10	9-12
9	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва	4	0	4	8–10	отсутств.
10	ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург	4	4	0	8–10	отсутств.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

ЭКСПЕРТИЗА ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРАКТИКА ОТКАЗОВ

Этим летом мы вновь провели анализ практики экспертизы планируемых исследований. В основу анализа, как обычно, лег опрос членов АОКИ по результатам прохождения двух экспертиз – Совета по этике и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (далее – ФГБУ). В опросе приняли участие 25 компаний. Были проанализированы результаты рассмотрения первичных заявлений на проведение клинических исследований, полученные с 1 июля 2014 г. по 30 июня 2015 г. Всего в анализ вошли данные по 205 заявлениям, все по международным исследованиям.

В этот раз нам опять пришлось несколько скорректировать параметры опроса по сравнению с двумя предыдущими годами (см. *Информационно-аналитический бюллетень № 7 и № 9*). Связано это было с вновь изменившейся практикой экспертизы. Так, очередными поправками в закон введено право экспертных организаций запрашивать дополнительные документы в случае, если, по мнению экспертов, предоставленных данных недостаточно для принятия решения. Внедрение данной нормы – несомненная заслуга Минздрава России, позволившая наладить хоть какую-то обратную связь с «черным ящиком», который подчас представляет собой экспертиза. До этого существовала лишь финальная опция – после проведения экспертизы заявитель получал одобрение либо отказ. И узнать, что же не понравилось экспертам в представленных документах, заявитель мог, лишь получив окончательное решение Минздрава. Затем, исправив ошибки, дополнив данные либо уточнив какие-то вопросы, он должен был подавать заявление на новое рассмотрение.

Теперь же появилась возможность внести отдельные уточнения непосредственно в ходе экспертизы, что позволяет заявителям экономить драгоценное время. К сожалению, новшество коснулось лишь экспертизы ФГБУ. Совет по этике практику запросов не использует, ограничиваясь лишь конечным вердиктом. Который, впрочем, также допускает несколько опций – отрицательное заключение, положительное заключение и положительное заключение с условием. Условие состоит в том, что в целом Совет одобряет исследование, но предлагает заявителю учесть в рабочем порядке некоторые замечания (чаще всего речь идет о небольших редакционных правках либо внесении уточнений или дополнений в текст информации для пациента). Это дает определенную гибкость. Но если Совет по этике возьмет на вооружение практику запросов, а ФГБУ добавит в свой алгоритм практику «одобрения под условие» для несущественных редакционных правок, КПД системы лишь возрастет. Заявители были бы очень благодарны, если бы Минздрав и экспертные организации предоставили им такую возможность.

Возвращаясь к проведенному анализу, кратко остановимся на использованной классификации. Как уже было сказано, исходом экспертного рассмотрения, на основании которого выносится решение Минздрава, может быть либо одобрение, либо отказ в проведении исследования. Запросы, получаемые от ФГБУ, а также замечания Совета по этике об исправлении материалов в рабочем порядке были условно разделены нами, как и в прошлогоднем бюллетене, на «критичные» и «некритичные» замечания. Под «критичными» понимались те, которые требовали внесения изменений в протокол исследования, затрагивали его дизайн и т.п. К «некритичным» относились замечания к переводу, несущественная корректировка отдельных формулировок, уточнение информации для пациента (если последнее не требовало внесения изменений в протокол исследования) и прочие подобные.

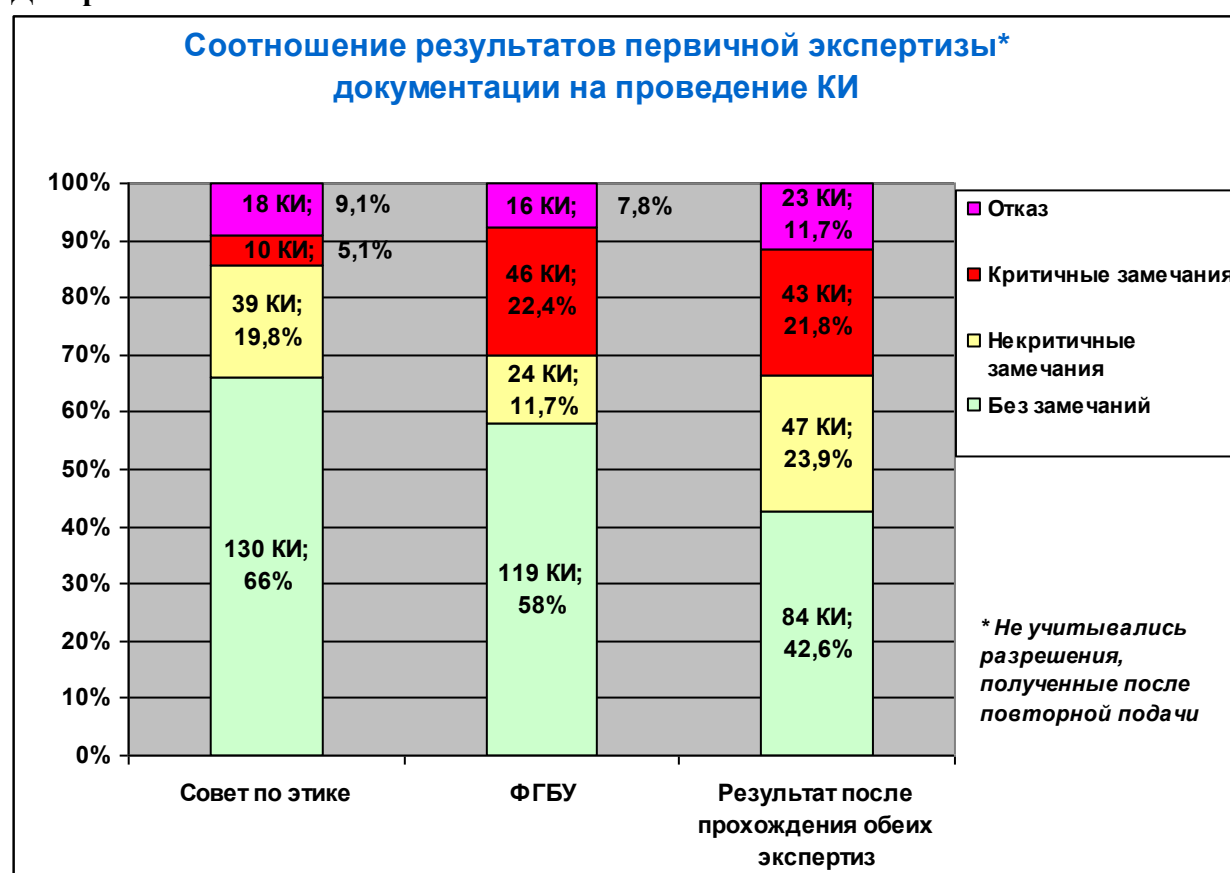
Соотношение итогов первичного рассмотрения материалов обеими экспертными организациями представлено на диаграмме 4. Доля дел, одобренных Советом по этике, несколько повысилась по сравнению с прошлым годом (66% против 62,6%). Однако существенно сократилась доля дел, с первого раза прошедших экспертизу ФГБУ (58% против 71,8%). В результате лишь 42,6% подаваемых заявок проходили без замечаний со стороны той либо иной экспертной организации. В прошлом году этот показатель был немногим больше – 43,7%. Заметно увеличилось в этом году число некритичных замечаний ФГБУ – 11,7% вместо 1,5% в прошлом. По-видимому, это является следствием внедрения

уже упомянутой практики запросов со стороны экспертного учреждения. Это, в целом, можно оценить в качестве положительного фактора. Чего нельзя сказать в отношении доли критичных замечаний.

Для объективного сравнения этого параметра с прошлогодними данными (тогда практика запросов только начала внедряться, и мы не разделяли отказы и замечания, т.к. почти все негативные решения выносились в качестве отказов), необходимо суммировать критичные замечания и отказы текущего опроса. Так, для экспертизы Совета по этике этот показатель равен 14,2% (5,1% + 9,1%). Год назад доля таких решений составляла 12,6%.

Показатель ФГБУ составил в этом году 30,2% (22,4% + 7,8%) против 26,7% в прошлом. Общая же сумма критичных замечаний и отказов по результатам обеих экспертиз составила 33,5% против прошлогодних 35%. Этот показатель оказался чуть выше, чем данные по ФГБУ. А значит, в основном на общую негативную статистику влияют именно результаты экспертизы ФГБУ. При этом в текущем году чаще, чем в прошлом, отрицательную оценку обеих экспертных организаций получали одни и те же протоколы.

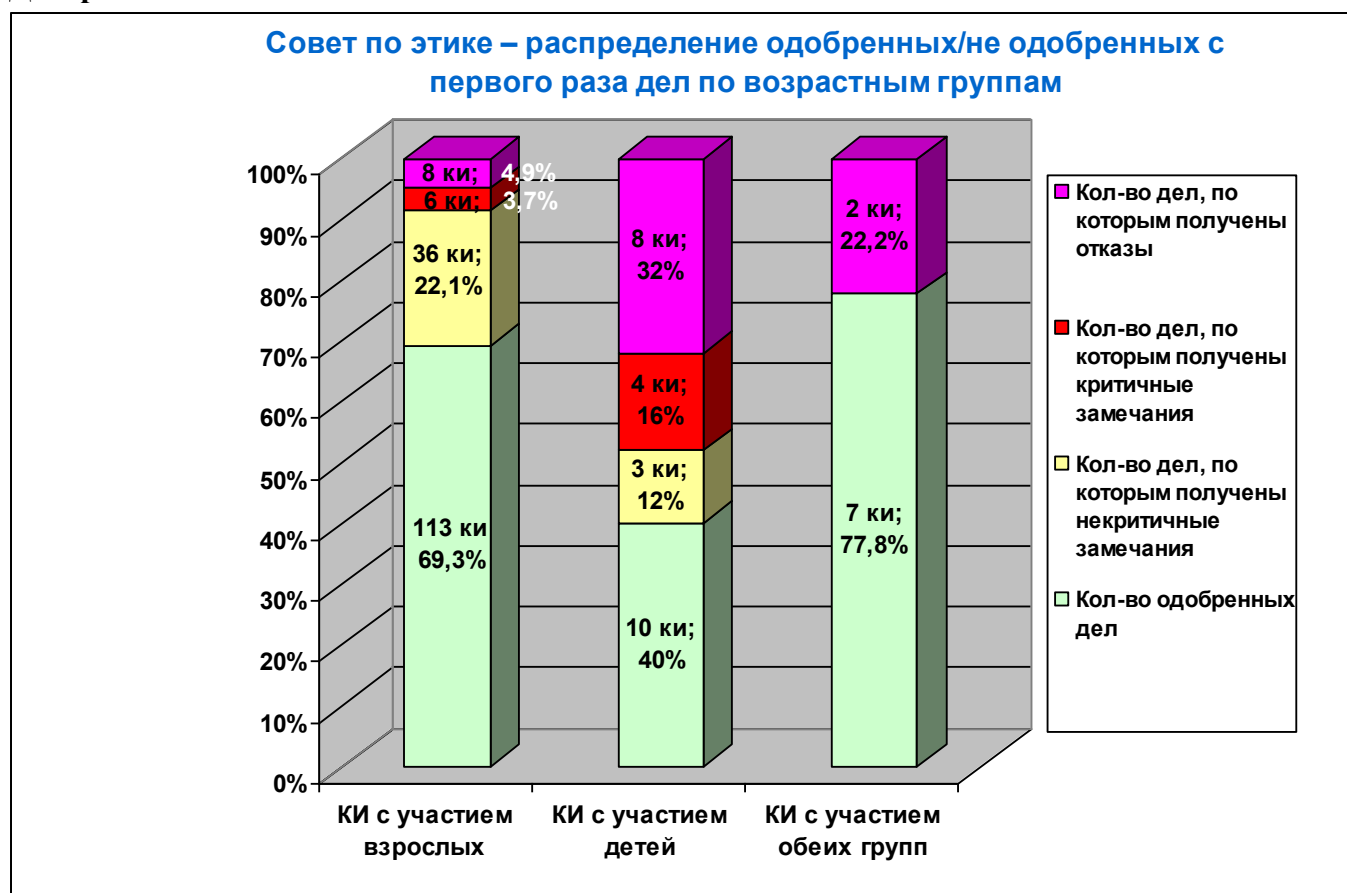
Диаграмма 4



Источник: данные опроса АОКИ

На диаграммах 5 и 6 представлены данные, позволяющие судить, насколько возраст потенциальных участников исследования влияет на принятие решения экспертными организациями. Традиционно все заявки на проведение исследований были разделены на три группы: протоколы с участием взрослых, протоколы с участием детей и протоколы, предполагающие включение обеих возрастных групп.

Диаграмма 5



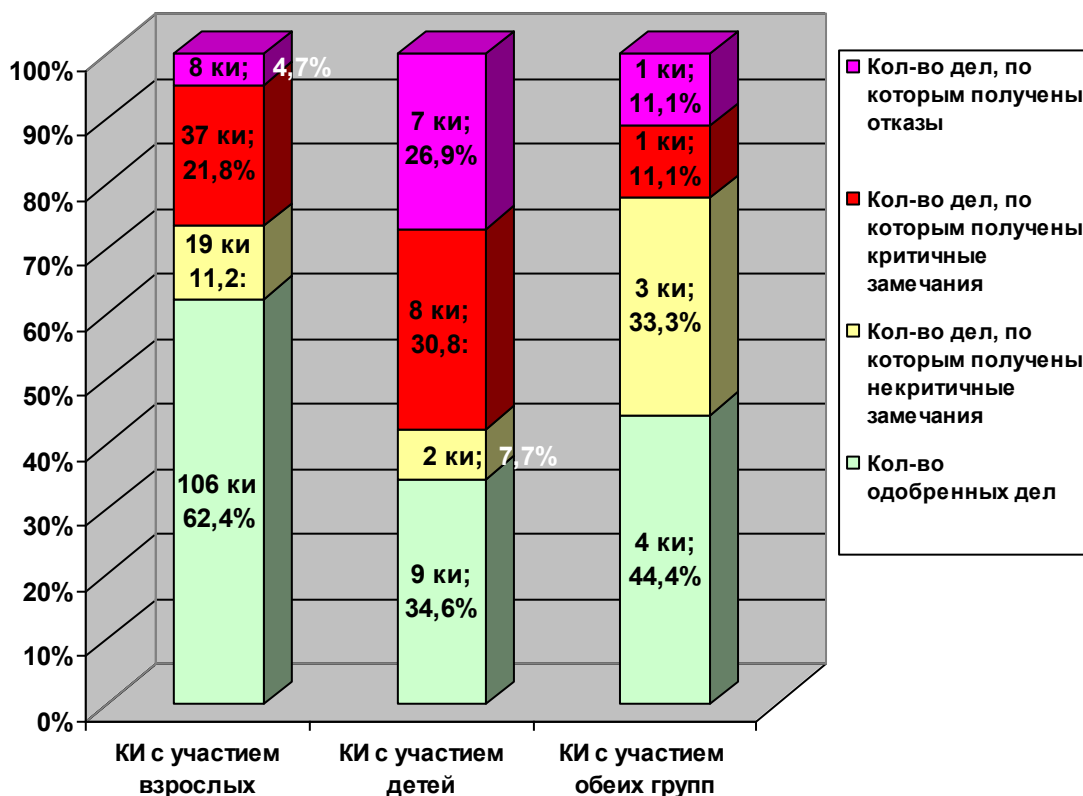
Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 5 демонстрирует, насколько предвзятым стало мнение Совета по этике по отношению к педиатрическим протоколам. Без замечаний проходят лишь 40% таких исследований. За два года данный показатель снизился почти на 30%. При этом, если год назад большинство замечаний носило не критичный характер (доля дел с таким исходом составляла 42,9%), сейчас подобные замечания занимают лишь 12% от общего числа рассмотренных протоколов. Столь удручающая картина стала, по-видимому, следствием ухода из Совета его прежнего Председателя, специалиста-неонатолога. С потерей грамотного и авторитетного эксперта Совет по этике пошел по несправедливому пути ФГБУ. Такой вывод напрашивается и из содержания замечаний, предъявляемых сегодня Советом к педиатрическим протоколам, будто бы списанных из замечаний второй экспертной организации. Суть их сводится не к полному запрету проведения исследований с участием детей, но к повышению возрастного порога одобренной популяции путем исключения младшей из запланированных протоколом групп.

С экспертизой ФГБУ дело обстоит еще хуже (диаграмма 6). Лишь 34,6% педиатрических протоколов проходят данный экспертный орган без замечаний (год назад этот показатель составлял 42,9%). Замечания, как было указано выше, носят традиционный характер. По мнению экспертов, представляемые на экспертизу данные позволяют сделать вывод о возможности проведения исследований у более старшей из заявленных возрастных групп, но не позволяют у более младшей. Например, если заявляется возраст 6–18 лет, исследование может быть одобрено для детей с 12 лет, но не одобрено с 6 до 12. На чем основан подобный подход, понять так и не удалось. Как не удалось понять и то, где же проходят эти границы «отсечения». Ни в одном из международных документов мы не нашли строгой градации планируемых исследований по возрастам исследуемой популяции и требования последовательного изучения препарата сначала на одной, потом на другой, на третьей группе и так далее в сторону «омоложения» участников исследований.

Диаграмма 6

ФГБУ – распределение одобренных/не одобренных с первого раза дел по возрастным группам



Источник: данные опроса АОКИ

Далее мы проанализировали распределение одобренных и не одобренных с первого раза исследований по терапевтическим областям. Результаты экспертизы Совета по этике представлены в таблице 2 и на диаграмме 7. Из-за явного влияния возрастного критерия на исход экспертизы в таблице приводятся данные одновременно по двум расчетам – общему, включающему все дела вне зависимости от возраста участников (первая цифра), а также без учета педиатрических протоколов (вторая цифра, которая дана в скобках). На диаграмме приведены общие данные, включающие педиатрические исследования.

Самый низкий процент одобряемых Советом по этике с первого раза дел продолжает демонстрировать психиатрия – 33,3%. Ровно такой же показатель был и в 2014 г., и в 2013 г. При этом в психиатрии наблюдается и самый высокий процент отказов – 55,6%.

Ненамного выше оказался процент одобряемых протоколов в онкологии (53,8%). Однако подавляющее число замечаний по таким протоколам носит не критичный характер (41%), поэтому положение дел в этой области можно считать относительно сносным. То же самое можно сказать и о неврологии – 56,3% дел одобрено без замечаний, при этом большая часть замечаний (37,5%) приходится на не критичные.

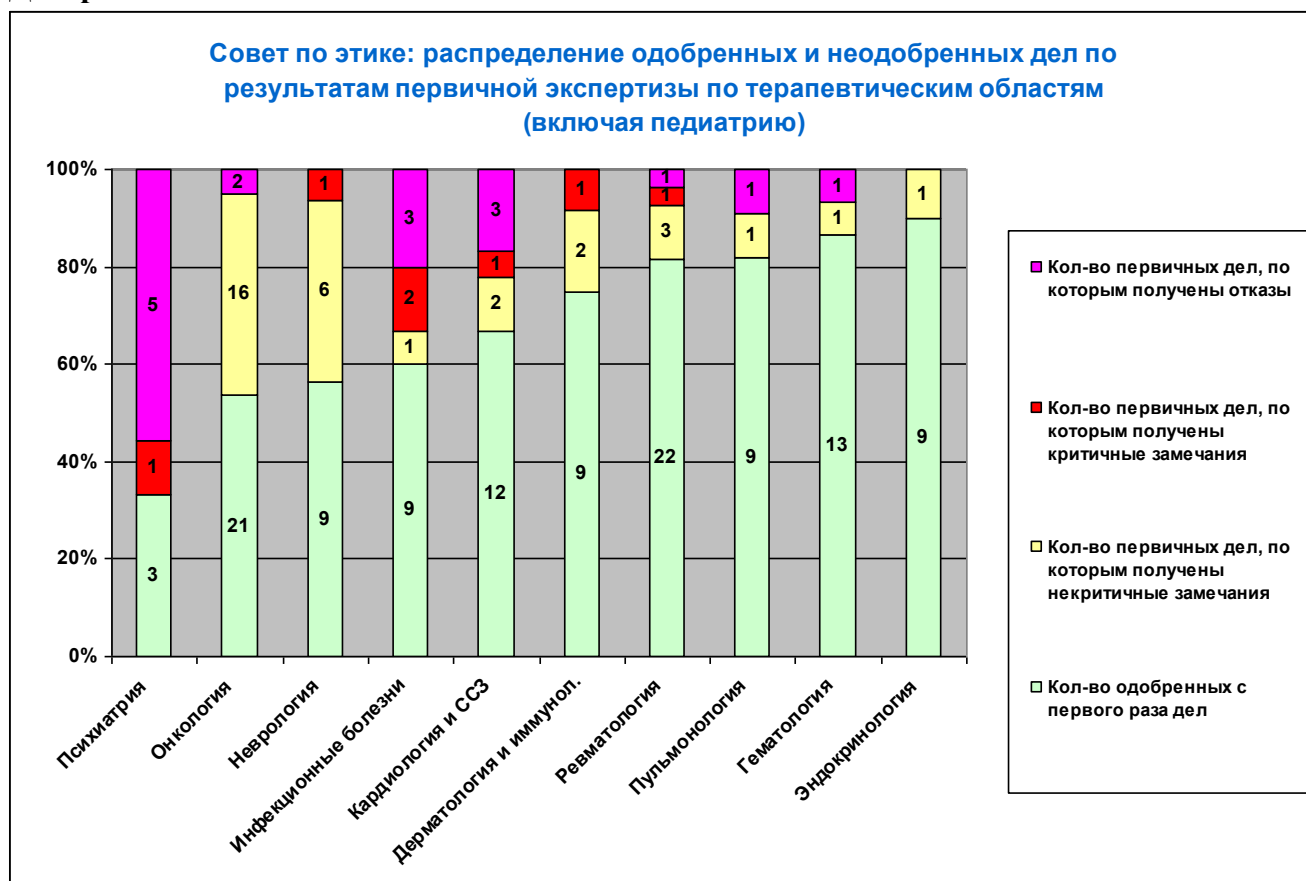
Хуже выглядит ситуация с инфекционными заболеваниями. С одной стороны, доля сразу одобряемых протоколов кажется неплохой – 60%. Однако в этой области оказался достаточно высок процент отказов (20%), а также критичных замечаний (13,3%). Нельзя назвать низкой и долю отказов в области кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний – 16,7%.

Таблица 2

Совет по этике: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям (в скобках приведены данные без учета педиатрических протоколов)									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотр. первичных дел	Кол-во одобр. с первого раза дел	Одобренные с первого раза дела от общего числа рассмотр. дел (%)	Кол-во первичных дел, по которым получены не критичные замечания	Дела с не критич. замечаниями от общего числа рассмотр. дел (%)	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные замечания	Дела с критичными замечаниями от общего числа рассмотр. дел (%)	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	Дела с отказами от общего числа рассмотр. дел (%)
Онкология	39 (38)	21 (20)	53,8% (52,6%)	16 (16)	41% (42,1%)	0 (0)	0% (0%)	2 (2)	5,1% (5,3%)
Ревматология	27 (26)	22 (22)	81,5% (84,6%)	3 (2)	11,1% (7,7%)	1 (1)	3,7% (3,8%)	1 (1)	3,7% (3,8%)
Кардиология и ССЗ	18 (15)	12 (12)	66,7% (80%)	2 (2)	11,1% (13,3%)	1 (0)	5,6% (0%)	3 (1)	16,7% (6,7%)
Неврология	16 (12)	9 (6)	56,3% (50%)	6 (5)	37,5% (41,7%)	1 (1)	6,3% (8,3%)	0 (0)	0% (0%)
Инфекционные болезни	15 (12)	9 (9)	60% (75%)	1 (1)	6,7% (8,3%)	2 (1)	13,3% (8,3%)	3 (1)	20% (8,3%)
Гематология	15 (10)	13 (10)	86,7% (100%)	1 (0)	6,7% (0%)	0 (0)	0% (0%)	1 (0)	6,7% (0%)
Дерматология и иммунология	12 (11)	9 (9)	75% (81,8%)	2 (2)	16,7% (18,2%)	1 (0)	8,3% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Пульмонология	11 (11)	9 (9)	81,8% (81,8%)	1 (1)	9,1% (9,1%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	9,1% (9,1%)
Эндокринология	10 (9)	9 (8)	90% (88,9%)	1 (1)	10% (11,1%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Психиатрия	9 (5)	3 (2)	33,3% (40%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	11,1% (20%)	5 (2)	55,6% (40%)
Урология и нефрология	6 (6)	3 (3)	50% (50%)	3 (3)	50% (50%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Гастроэнтерология	6 (6)	5 (5)	83,3% (83,3%)	1 (1)	16,7% (16,7%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Офтальмология	5 (4)	3 (2)	60% (50%)	1 (1)	20% (25%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	20% (25%)
Гепатология	3 (3)	2 (2)	66,7% (66,7%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	33,3% (33,3%)	0 (0)	0% (0%)
Иное	5 (4)	1 (1)	20% (25%)	1 (1)	20% (25%)	2 (1)	40% (25%)	1 (1)	20% (25%)
Итого	197 (172)	130 (120)	66% (69,8%)	39 (36)	19,8% (20,9%)	10 (6)	5,1% (3,5%)	18 (10)	9,1% (5,8%)

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 7



Источник: данные опроса АОКИ

Данные о распределении по терапевтическим областям одобренных и не одобренных дел по результатам экспертизы ФГБУ приведены в таблице 3 и на диаграмме 8.

С первого раза не было одобрено ни одного исследования, связанного с лечением офтальмологических заболеваний. На рассмотрение было подано пять таких протоколов, три из них (60%) получили несущественные, а два (40%) - критичные замечания. Из-за небольшого размера выборки офтальмология не нашла отражения на представленной ниже диаграмме.

Далее самый низкий процент одобряемых с первого раза дел пришелся на психиатрию – всего 11,1%. Этот показатель оказался даже хуже, чем по результатам экспертизы Совета по этике. И это стало для нас полной неожиданностью. На протяжении нескольких лет крайне жесткая позиция Совета по этике сочеталась с довольно лояльным отношением ФГБУ. Так, например, по данным за I полугодие 2013 г. одобрение ФГБУ при первой же подаче получили 77,8% дел в области психиатрии. В 2014 г. при первичном рассмотрении одобрялось 83,3%. И вот последовал такой резкий обвал. Дурной пример оказался настолько заразительным, что специалисты ФГБУ в критичности подхода обошли даже постоянного героя нашего бюллетеня – профильного специалиста Совета по этике.

Как и в прошлом году, очень небольшой процент одобряемых с первого раза дел имеет неврология – 27,8%. В 2014 г. этот показатель составлял 33,3% и был самым низким по результатам экспертизы ФГБУ. Другой терапевтической областью, где доля разрешенных с первого раза протоколов также оказалась низкой (29,4%), стали инфекционные заболевания. В прошлом году процент одобренных дел в этой области составлял 50%.

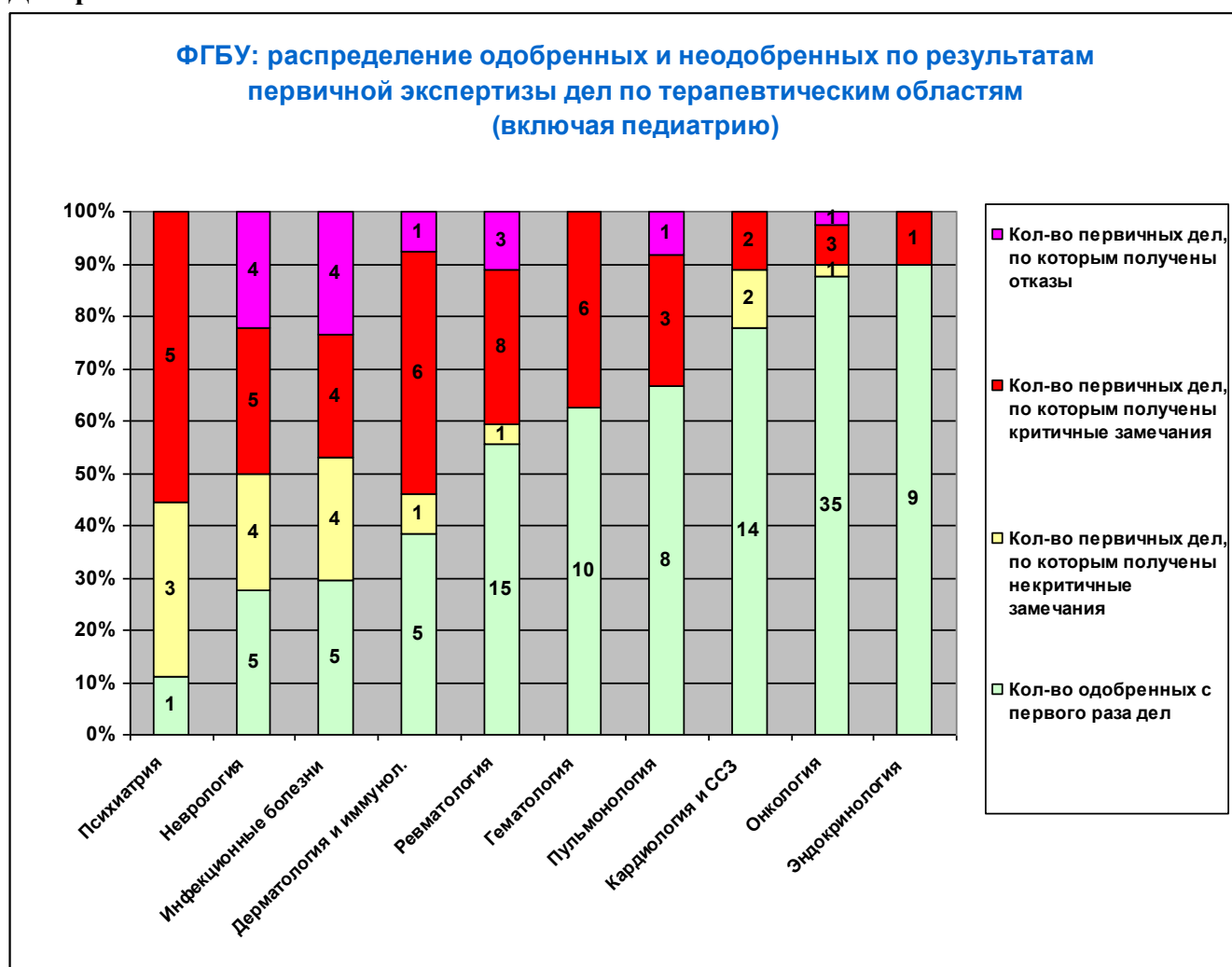
Немного лучше ситуация с дерматологией и иммунологией – 38,5% одобренных без замечаний дел. При этом суммарная доля критичных замечаний и отказов в этой области – 53,9%, превысила таковую как для неврологии (50%), так и для инфекционных болезней (47%).

Таблица 3

ФГБУ: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям (в скобках приведены данные без учета педиатрических протоколов)									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотр. первичных дел	Кол-во одобренных с первого раза дел	Одобренные с первого раза дела от общего числа рассмотр. дел (%)	Кол-во первич. дел, по которым получены некритич. замечания	Дела с некритич. замечаниями от общего числа рассмотр. дел (%)	Кол-во первич. дел, по которым получены критич. замечания	Дела с критичными замечаниями от общего числа рассмотр. дел (%)	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	Дела с отказами от общего числа рассмотр. дел (%)
Онкология	40 (39)	35 (34)	87,5% (87,2%)	1 (1)	2,5% (2,6%)	3 (3)	7,5% (7,7%)	1 (1)	2,5% (2,6%)
Ревматология	27 (26)	15 (14)	55,6% (53,8%)	1 (1)	3,7% (3,8%)	8 (8)	29,6% (30,8%)	3 (3)	11,1% (11,5%)
Кардиология и ССЗ	18 (15)	14 (13)	77,8% (86,7%)	2 (1)	11,1% (6,7%)	2 (1)	11,1% (6,7%)	0 (0)	0% (0%)
Неврология	18 (14)	5 (5)	27,8% (35,7%)	4 (4)	22,2% (28,6%)	5 (5)	27,8% (35,7%)	4 (0)	22,2% (0%)
Инфекционные болезни	17 (14)	5 (5)	29,4% (35,7%)	4 (4)	23,5% (28,6%)	4 (4)	23,5% (28,6%)	4 (1)	23,5% (7,1%)
Гематология	16 (11)	10 (8)	62,5% (72,7%)	0 (0)	0% (0%)	6 (3)	37,5% (27,3%)	0 (0)	0% (0%)
Дерматология и иммунология	13 (12)	5 (4)	38,5% (33,3%)	1 (1)	7,7% (8,3%)	6 (6)	46,2% (50%)	1 (1)	7,7% (8,3%)
Пульмонология	12 (11)	8 (8)	66,7% (72,7%)	0 (0)	0% (0%)	3 (2)	25% (18,2%)	1 (1)	8,3% (9,1%)
Эндокринология	10 (9)	9 (8)	90% (88,9%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	10% (11,1%)	0 (0)	0% (0%)
Психиатрия	9 (5)	1 (0)	11,1% (0%)	3 (3)	33,3% (60%)	5 (2)	55,6% (40%)	0 (0)	0% (0%)
Урология и нефрология	6 (6)	5 (5)	83,3% (83,3%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	16,7% (16,7%)	0 (0)	0% (0%)
Гастроэнтерология	6 (6)	4 (4)	66,7% (66,7%)	2 (2)	33,3% (33,3%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Гепатология	3 (3)	1 (1)	33,3% (33,3%)	1 (1)	33,3% (33,3%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	33,3% (33,3%)
Офтальмология	5 (4)	0 (0)	0% (0%)	3 (2)	60% (50%)	2 (2)	40% (50%)	0 (0)	0% (0%)
Иное	5 (4)	2 (1)	40% (25%)	2 (2)	40% (50%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	20% (25%)
Итого	205 (179)	119 (110)	58% (61,5%)	24 (22)	11,7% (12,4%)	46 (38)	22,4% (21,2%)	16 (9)	7,8% (5%)

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 8



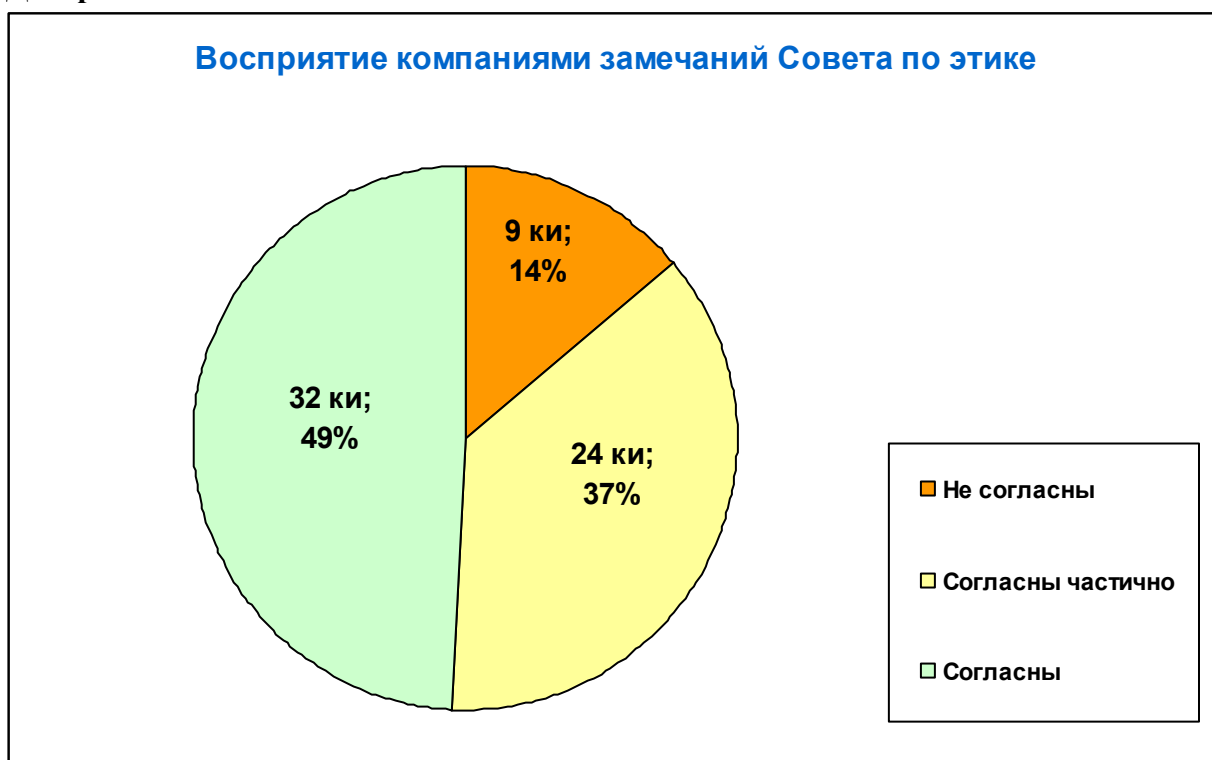
Источник: данные опроса АОКИ

Следующий параметр, который мы просили оценить компании в ходе опроса, – справедливость замечаний, получаемых от экспертных организаций. Оценка осуществлялась по трем критериям: «согласны», «согласны частично» и «не согласны». В тех случаях, когда по одному протоколу было получено несколько замечаний, с частью из которых компания соглашалась, а с частью – нет, данное дело включалось в категорию «согласны частично». Но если с основным замечанием компания была не согласна, а остальные носили второстепенный характер, дело включалось в категорию «не согласны».

Результаты опроса представлены на диаграммах 9 (Совет по этике) и 10 (ФГБУ).

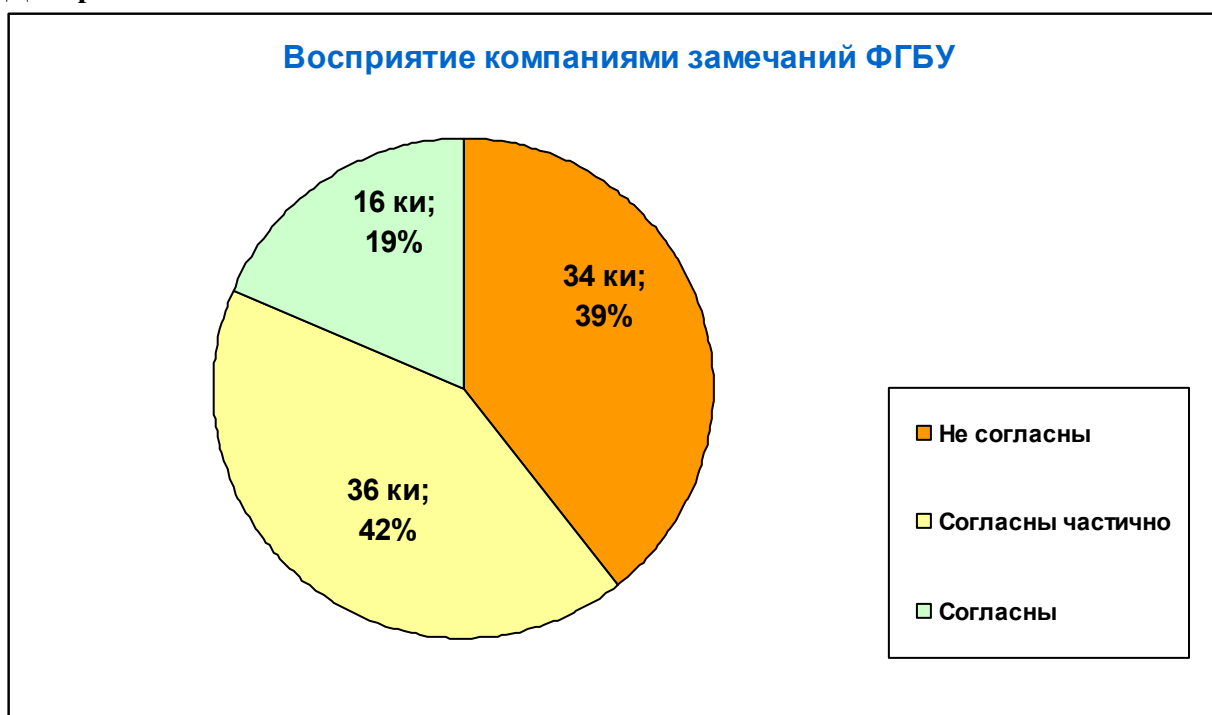
Как следует из приведенных данных, экспертиза, осуществляемая Советом по этике, воспринимается компаниями как более справедливая, чем экспертиза ФГБУ. С 49% выводов Совета по этике компании были согласны. С замечаниями ФГБУ заявители были полностью согласны лишь в 19% случаев. Частично с экспертизой Совета по этике компании соглашались в 37% случаев, для ФГБУ этот показатель составил 42%. Ну и наконец, несогласие с выводами Совета по этике заявители выражали в 9% случаев, с заключением ФГБУ – в четыре раза чаще, в 39% случаев.

Диаграмма 9



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 10



Источник: данные опроса АОКИ

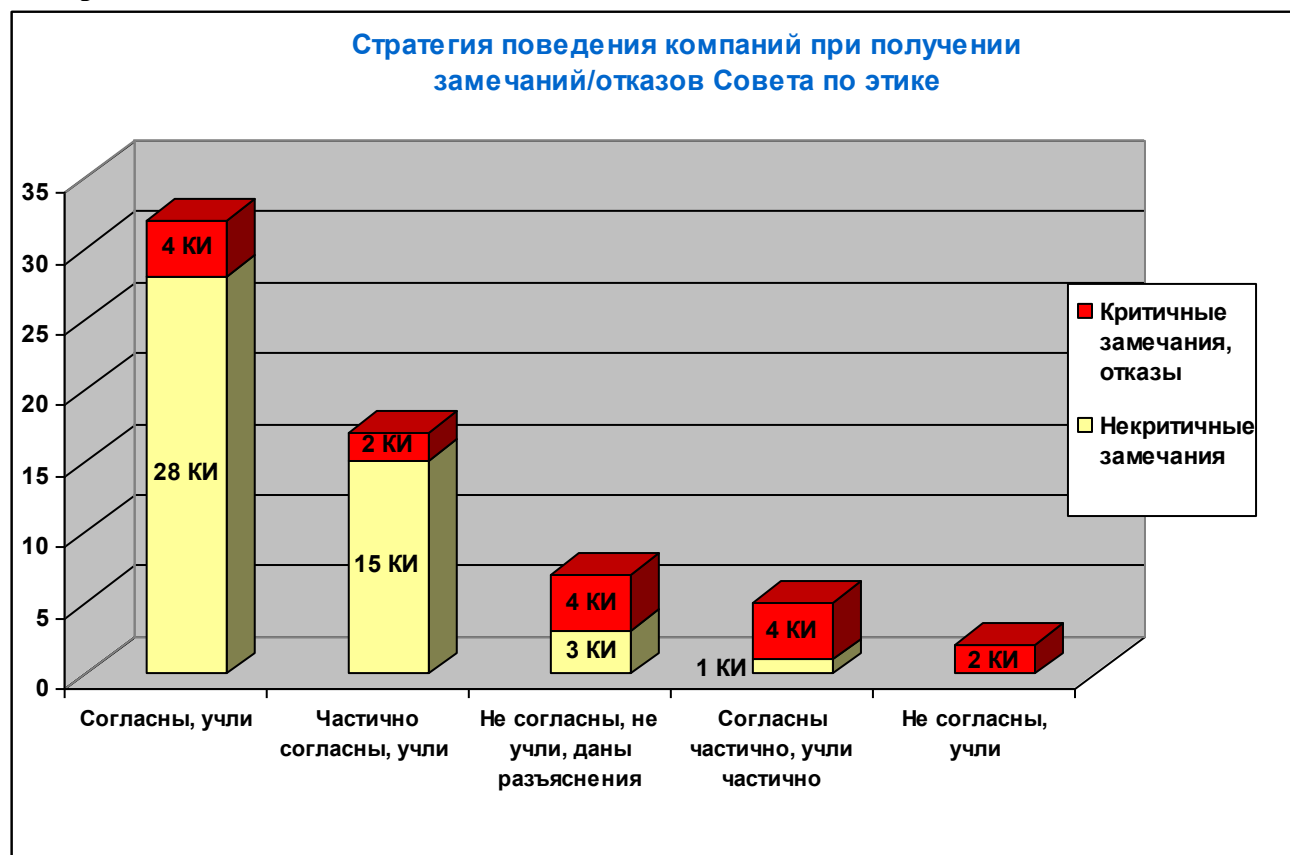
Далее было рассмотрено, какие стратегии компании чаще всего выбирают при получении замечаний и повторном обращении на экспертизу.

Стратегии делились на следующие:

- согласны с замечаниями, полностью учли их;
- согласны с замечаниями частично, но полностью учли их;
- не согласны с замечаниями, не учли их, но попытались дать разъяснения своей позиции;
- с замечаниями согласны частично, учли их также частично;
- не согласны с замечаниями, однако вынуждены были учесть их;
- не согласны с замечаниями, но учли их частично.

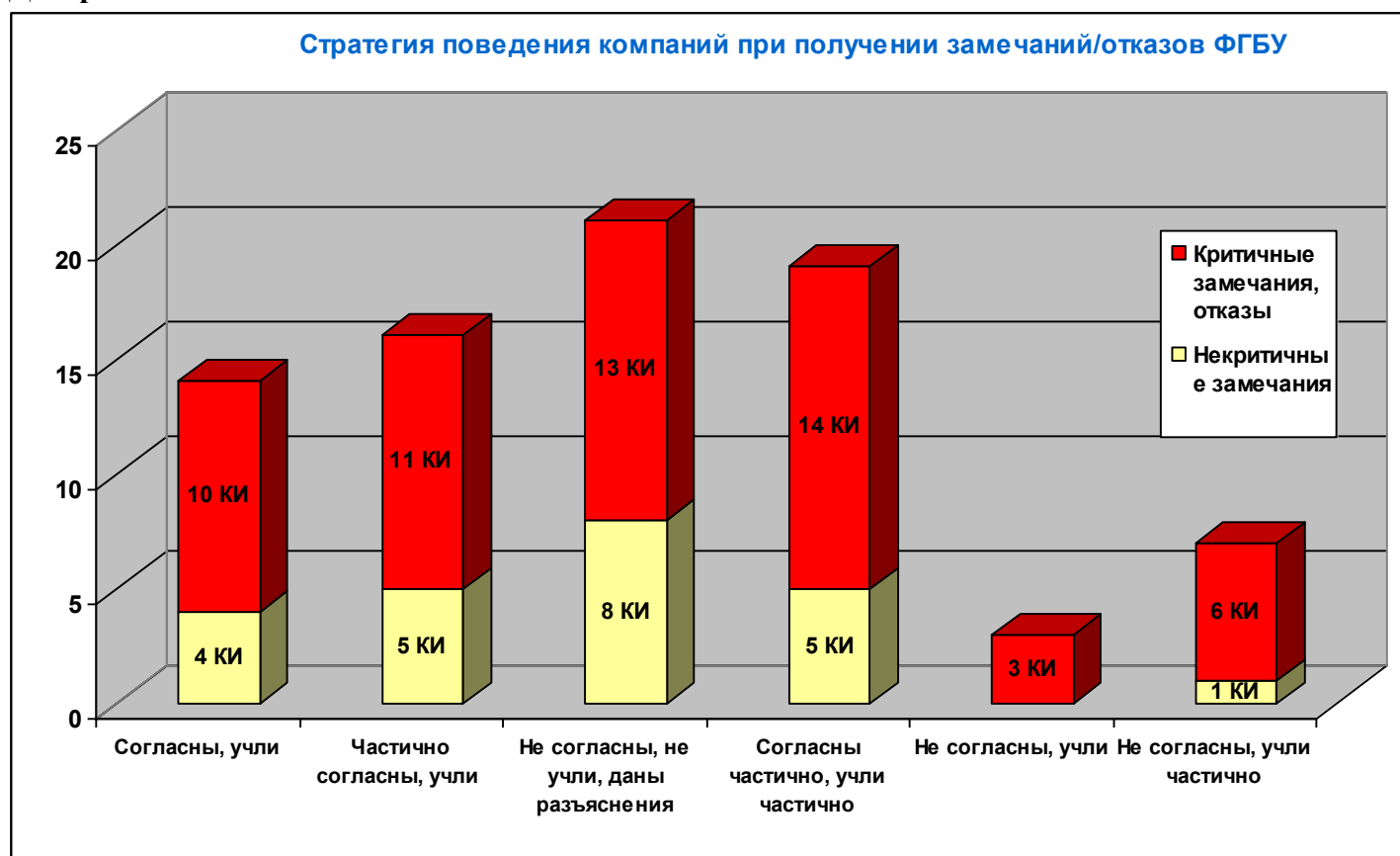
Распределение этих стратегий приведено на диаграммах 11 (Совет по этике) и 12 (ФГБУ).

Диаграмма 11



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 12



Источник: данные опроса АОКИ

Данные показывают, что в случае с экспертизой Совета по этике компании чаще всего согласны с полученными замечаниями и учитывают их (50,8% случаев). Вторая по распространенности стратегия – «частично согласны, учли» (27% случаев). Речь, надо отметить, в основном идет о некритичных замечаниях. Часто они касаются неточностей перевода, уточнений и дополнений в форме информированного согласия, иногда корректировки терминологии. В этих случаях несложно учесть пожелания экспертов.

Совершенно иначе выглядит картина с экспертизой ФГБУ. Здесь наиболее часто используются варианты «не согласны, не учли, даны разъяснения» (26,3% случаев) и «согласны частично, учли частично» (23,8%). Вновь отметим, что высокая доля несогласия с замечаниями ФГБУ чаще всего связана с практической невозможностью выполнения пожеланий экспертов. На том, какие это бывают пожелания, остановимся чуть позже.

Пожалуй, самый важный для спонсоров показатель – дальнейшая судьба дел, по которым были получены замечания в ходе первичной экспертизы. Эти данные по результатам обеих экспертиз представлены на диаграмме 13.

Диаграмма 13



Источник: данные опроса АОКИ

Большая часть исследований (65,8%) была одобрена после повторной подачи (иногда нескольких). Судьба еще 23,4% дел на момент проведения опроса была не ясна, часть из них готовилась к повторной подаче, часть уже была подана и ожидала рассмотрения. В 13 случаях (10,8%) спонсор отказался от проведения клинического исследования в России.

На диаграммах 14 и 15 также представлены данные о дальнейшей судьбе исследований, по которым были получены замечания, но по отдельным видам экспертиз. Здесь, помимо информации об исходе дела, приводится стратегия, которой компания следовала, получив замечания экспертизы.

Диаграмма 14

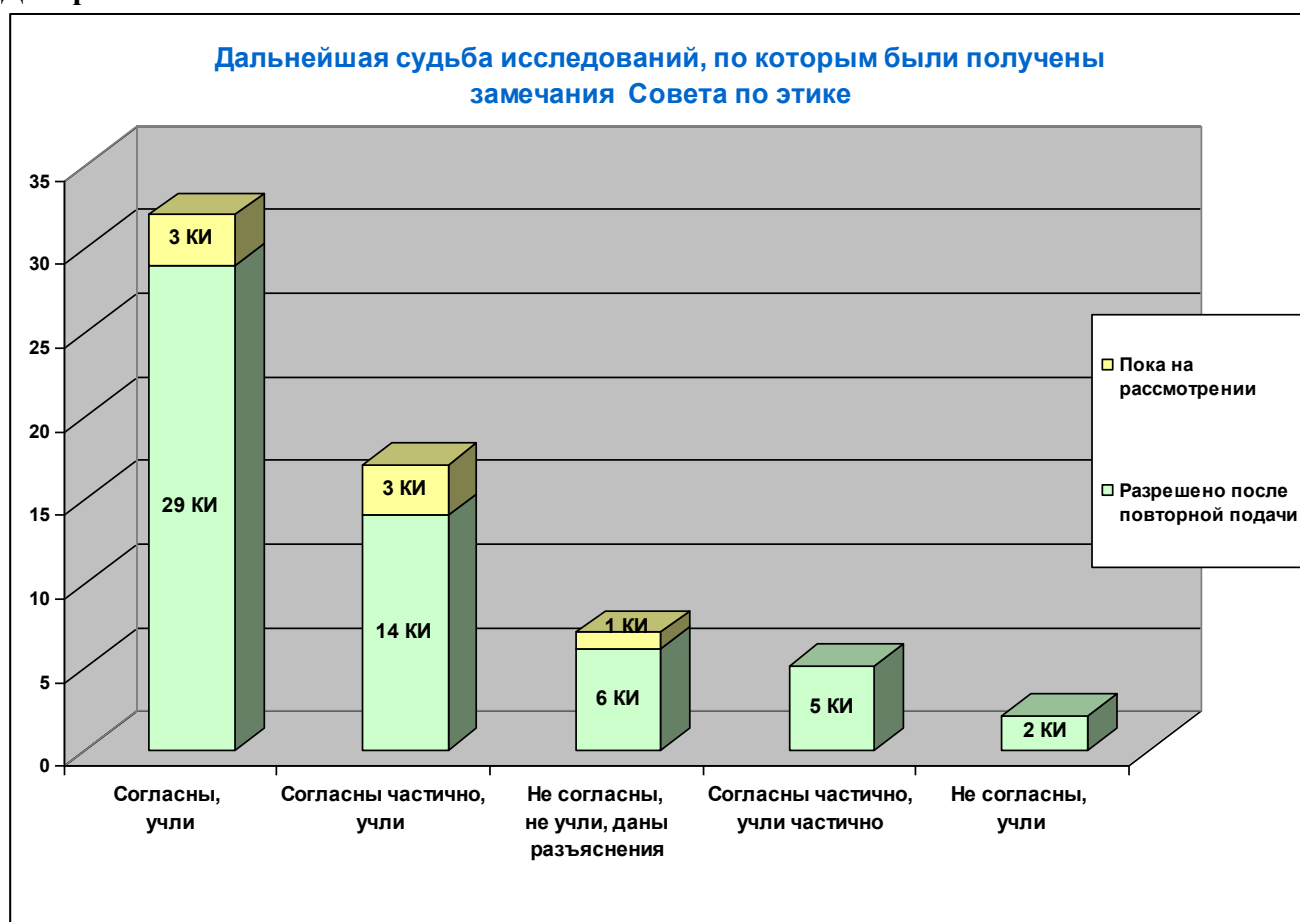
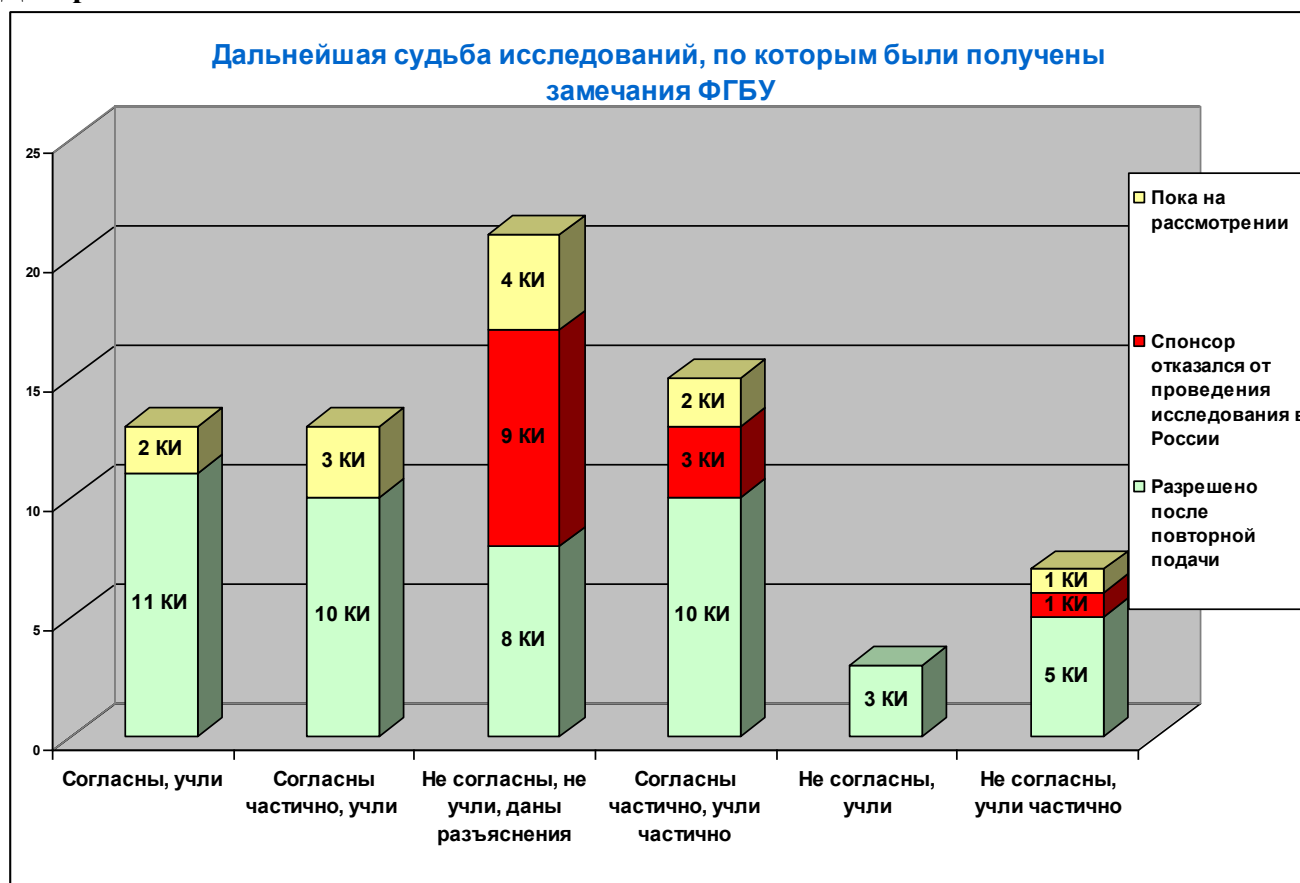


Диаграмма 15



Источник: данные опроса АОКИ

Вынужденная и рискованная стратегия – «не согласны, не учли, попытались разъяснить позицию», как и прежде, в ряде случаев дает свои положительные результаты. Так, в восьми из 17 случаев (47%) подобный способ взаимодействия с ФГБУ привел к успеху (если не брать в расчет те четыре исследования, которые пока находятся на рассмотрении). В Совете по этике при такой стратегии вообще не было повторных отказов – все шесть случаев были одобрены после разъяснений, данных компаниями (одно исследование все еще находится на рассмотрении).

Из графиков также наглядно видно, что все случаи потери исследований лежат на совести ФГБУ. Совет по этике ни разу не допустил такого исхода.

Что это были за исследования, от проведения которых в нашей стране в конечном итоге отказались спонсоры? По три исследования пришлось на онкологию и ревматологию, два – на неврологию (оба педиатрические). По одному протоколу – на дерматологию, гепатологию, офтальмологию, эндокринологию и инфекционное заболевание (последний представлял собой педиатрическое исследование).

В статистику «отказников», отраженную на графиках, не вошел еще один протокол, где спонсор также вынужден был отступить от своего плана включить в ММКИ российские центры. Это был противоопухолевый препарат, созданный на основе клеточных технологий. Протокол был отклонен еще на этапе подачи документов и даже не дошел до экспертизы. Причина в том, что Минздрав России наотрез отказывается рассматривать в качестве лекарственных препараты, созданные на основе клеточных технологий, вот уже пять лет кормя рынок обещаниями принять для них самостоятельный закон. В результате онкологическим пациентам недоступны эти новые возможности лечения.

Формальная логика

Довольно давно уже сложилась нелепая ситуация, связанная с экспертизами ФГБУ и Совета по этике. Помимо всех прочих препон на пути к разрешению проводить клиническое исследование есть еще и сложность, связанная со своевременным получением заключения Совета по этике.

Заявитель, подающий в Минздрав пакет документов, далее оказывается как бы в роли абитуриента, сдающего экзамены для поступления в ВУЗ. Ему остается только ждать, не имея никакой возможности коммуникации. Беда в том, что если заявитель после проведенной экспертизы ФГБУ получает запрос, а Совет по этике отказывает в одобрении исследования, то причины отказа Минздравом компании не предоставляются. Чтобы узнать о них, заявитель должен сначала дать полноценный и исчерпывающий ответ на запрос и дождаться окончания экспертизы ФГБУ. Это в то время, как уже понятна невозможность проведения клинического исследования по причине имеющегося отказа со стороны Совета по этике. Представьте себе, что абитуриент уже «срезался» (по объективным или не вполне объективным причинам), но его заставляют сдавать другой экзамен.

Законом «Об обращении лекарственных средств» действительно установлено, что решение Минздрава о разрешении либо об отказе в выдаче разрешения основано на результатах экспертиз. Формально чиновник может сослаться на то, что пока у него нет второго заключения, поэтому он не выдает заказчику имеющийся отказ. Это и есть бюрократический подход к делу.

В итоге получается бессмысленная трата времени, сил и ресурсов. Ведь зная причины отказа, заявитель, отвечая на запрос ФГБУ, уже может начать готовить аргументы для новой подачи. А может параллельно попытаться оспорить отрицательное заключение. Или вообще отказаться от исследования на более раннем этапе, не вступая в длительную переписку. Сам же Минздрав, представляется, ничего не теряет в случае, если отказ и запрос будут предоставлены одновременно.

Переломить существующее положение вещей пока не удастся. Чиновники ссылаются на то, что есть правила ведения документооборота, которые, по сути дела, оказываются важнее здравого смысла. Поразительное и логически необъяснимое явление. Но, как говорил Салтыков-Щедрин: «Если на Святой Руси человек начнет удивляться, то он остолебенеет в удивлении и так до смерти столбом и простоит». Видимо, действительно так.

Экспертная кунсткамера

С сожалением приходится констатировать, что из года в год число жалоб на качество экспертизы ФГБУ только растет. Мы уже не раз затрагивали данную тему, разбирая, в том числе, институциональные причины этого явления (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень № 7*). Основная из них – отсутствие ответственности экспертного учреждения за качество своей работы. Предусмотренная законом схема, когда заявитель не вправе общаться с экспертами, задание на проведение экспертизы (оплачиваемой из кармана заказчика) выдает исключительно Минздрав, при этом совершенно не интересуясь конечным результатом и не отвечая за него, породило систему «черного ящика», продукты метаболизма которого становятся все причудливее и причудливее.

Конечно, закон упоминает об ответственности ФГБУ и экспертов за качество экспертизы. Более того, он дает в руки Минздраву механизм, согласно которому ведомство как заказчик, будучи неудовлетворенным качеством проведенной работы, вправе назначить повторную экспертизу (статья 25 закона «Об обращении лекарственных средств»). Вот только за пять лет с момента вступления закона в силу слышать о применении данной статьи на практике не приходилось. Хотя АОКИ не раз обращалась в министерство с прямой просьбой об этом. Официальное письмо осталось без ответа. На встрече же при обсуждении данного вопроса руководство профильного департамента доверительно сообщило, что реализовывать эту норму на практике очень не хочет. Хотя и признает, что зачастую выводы и вопросы, поступающие от экспертов, носят странный характер. В таких случаях компаниям было рекомендовано писать письма и задавать экспертам наводящие вопросы. Глядишь, эксперты и поймут, что спрашивают что-то не то.

И в этом выпуске мы решили обнародовать несколько живых примеров экспертных запросов, попутно задав наводящие вопросы их безымянным авторам. Оговоримся, что все приведенные примеры взяты из практики получения разрешений на международные клинические исследования.

Пример 1. При рассмотрении материалов одного из планируемых исследований ФГБУ, наряду с иной дополнительной информацией, запросило **«описание внесенных изменений в производственный процесс, результатов оценки критичных точек технологического процесса»**.

Компания была вынуждена предоставить запрашиваемые материалы, хотя и очень удивилась полученному запросу.

Комментарий:

Закон «Об обращении лекарственных средств» содержит закрытый перечень документов, предоставляемых для получения разрешения на клинические исследования. Описание процесса производства в него не входит. Данные о производстве включаются в состав регистрационного досье, но никак не в пакет документов для получения разрешения на клиническое исследование. Приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 г. № 750н утверждены «Правила проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов». Данные Правила также не говорят ни слова о необходимости оценки производственного процесса при подготовке экспертного заключения о возможности проведения клинического исследования.

В статье 14 закона «Об обращении лекарственных средств» перечислены принципы экспертизы. Первый из них – принцип законности.

Наводящий вопрос экспертам ФГБУ:

Каким нормативным правовым актом предусмотрено предоставление данных о производственном процессе на этапе рассмотрения вопроса о разрешении проведения клинического исследования?

Пример 2. Компания получила запрос о недостаточности предоставленных материалов, в одном из пунктов которого говорилось о необходимости представления «**проекта протокола клинического исследования с приведенными сведениями редакционного и (или) уточняющего характера:**

– **представить список зарубежных клинических исследовательских центров, принимающих участие в клиническом исследовании, и объяснить отсутствие протокола данного исследования в международных базах (например: Clinical Trials)».**

Комментарий:

В случае международного клинического исследования (т.е. исследования, проводимого по единому протоколу одновременно в нескольких странах) подача в разрешительные органы участвующих стран производится примерно одновременно. Поэтому предоставить информацию о том, где точно (а не планируемо) будет одобрено и будет проходить исследование, невозможно по определению. По тем же причинам одновременности получения разрешений в разных странах информация об исследовании на ресурсе ClinicalTrials.gov (который, кстати, заполняется самими заявителями) может не появиться на тот момент, когда российский регулятор решает вопрос о разрешении, так как остальные регуляторы могут заниматься тем же самым.

Согласно части 6 статьи 16 закона «Об обращении лекарственных средств», эксперт не вправе самостоятельно собирать материалы для проведения экспертизы лекарственного средства. А это в том числе означает, что он не может знать, присутствует либо нет «протокол данного исследования в международных базах». Зато он должен знать, что такое присутствие либо отсутствие никак не может влиять на вопрос разрешения клинического исследования, поскольку эта информация не входит в перечень требуемой по закону.

Несмотря на необоснованность выдвинутого ФГБУ требования, компания представила экспертам запрашиваемую информацию, которая к тому моменту уже появилась на ресурсе ClinicalTrials.gov. Правда, предоставила ее не в составе протокола, как того пожелали эксперты.

Наводящий вопрос экспертам ФГБУ:

На каком основании, по мнению экспертов, в международный протокол должна быть включена информация, которая: а) не имеет никакого отношения к документу, называемому «протокол клинического исследования»; б) хронологически появляется позже, чем пишется сам протокол; в) не требуется по российскому закону?

Пример 3. Требование ФГБУ, о котором пойдет речь ниже, получали несколько компаний. Фабула следующая. На ММКИ (не на регистрационное исследование, а именно на ММКИ) заявляется некий биоаналог, назовем его условно «Х». Оригинальный препарат зарегистрирован в ряде стран, включая Россию, но под разными торговыми наименованиями. Так, в США он называется «А», а в России – «В». В рамках ММКИ планируется проведение сравнительного исследования препарата «Х» с препаратом «А».

Замечание ФГБУ звучит следующим образом:

«препарат «А» в РФ не зарегистрирован. Аналогичность, препарата,¹ присутствующему на рынке РФ препарату «В», не подтверждена представленными данными. Препараты производятся на разных производственных площадках. Выбор лекарственного препарата сравнения «А» не обоснован. Таким образом в проекте протокола исследования необходимо

¹ Сохранена авторская пунктуация

указать, что в клиническом исследовании на территории Российской Федерации в качестве препарата сравнения будет использоваться только зарегистрированный в России оригинальный препарат для медицинского применения «В».

Комментарий:

Не ясно, откуда эксперты ФГБУ взяли такое требование. Скорее всего, они перепутали понятие препарата сравнения, используемого в практике клинических исследований, и референтного препарата, используемого при регистрации. Согласно ICH GCP, препаратом сравнения может выступать как исследуемый, так и зарегистрированный препарат, а также плацебо. Т.е. в самом определении сказано, что препарат сравнения совсем не обязательно должен быть зарегистрирован в отдельной стране или вообще где-либо в мире.

А вот понятие референтного действительно предполагает, что речь идет о зарегистрированном по полному регистрационному досье препарате. Однако вопрос о референтном препарате возникает в конкретном случае – при регистрации.

В наших случаях так вопрос не ставился. Речь шла о проведении ММКИ, где в качестве препарата сравнения был выбран конкретный препарат «А» – тот, который был нужен спонсорам для целей проводимых ими исследований.

Наводящий вопрос экспертам ФГБУ:

Выдвигая требование о замене в рамках ММКИ препарата сравнения для отдельно взятой страны, признают ли эксперты, что это невозможно? В рамках одного и того же исследования невозможно использовать разные препараты сравнения. Понимают ли они, что, дав подобный совет, они предопределяют тем самым исключение российских центров из данного ММКИ? При том, что российское законодательство никак не ограничивает использование в качестве препарата сравнения незарегистрированных препаратов и даже плацебо, за исключением случаев, когда целью исследования является регистрация дженерика либо биоаналога в России? (повторим, в описанных случаях вопрос об этом не ставился).

Пример 4. Спонсор планирует провести последовательно два исследования одного препарата. Первое включает в себя два этапа – слепой (сравниваются две дозировки препарата и плацебо) и открытый (все участники получают одну дозировку препарата). Второе исследование открытое и полностью повторяет второй этап первого исследования – участники получают одну дозировку препарата. Число пациентов в первом и втором исследовании одинаково. Такой дизайн был согласован компанией с FDA. ФГБУ разрешает первое исследование, но выдает отказ в проведении второго. Отказ мотивирован тем, что спонсор не предоставил результаты первого исследования: **«проведение клинического исследования по протоколу Y может быть одобрено после завершения клинического исследования по протоколу X с последующим обобщением полученных результатов и предоставлением отчета».**

Комментарий:

Исследуемый препарат уже зарегистрирован в ряде стран мира. По результатам данных исследований планируется регистрация по новому показанию. Понятно, что если российский регулятор хочет дождаться результатов первого исследования, а спонсор осуществит набор во второе исследование раньше, данное ММКИ будет для России потеряно.

Наводящий вопрос экспертам ФГБУ:

Если было одобрено первое исследование, значит, риск применения препарата экспертами был оценен. Дизайн второго исследования полностью повторяет вторую часть дизайна первого. Исходя из этого, логично предположить, что, если бы эксперты рассматривали только второе исследование, руководствуясь теми же самыми критериями оценки, но не зная о существовании первого, они должны были бы одобрить его. В противном случае надо признать, что одобрение первого исследования было

немотивированно. Что предпочитают эксперты, чтобы их подозревали в отсутствии логики или в неправомерном одобрении первого исследования? *Tertium non datur*.

Пример 5. Компания подала заявку на проведение клинического исследования, в рамках которого в России предполагалось набрать 36 пациентов. При этом, учитывая, что критерии отбора достаточно жесткие, компания заявила к одобрению 13 центров. По результатам экспертизы ФГБУ спонсором был получен следующий запрос:

«1. Рекомендуется сократить количество медицинских центров в Российской Федерации (13 центров), поскольку число участников в клиническом исследовании планируется всего 36 чел.;

2. Увеличить количество пациентов в каждом медицинском центре с учетом рандомизации в 3 группы лечения не менее 3 человек в каждой группе;

3. Скорректировать сроки проведения клинического исследования, указанные в проекте протокола».

Комментарий:

Представляется, что число открываемых центров – дело спонсора клинического исследования. Открытие центра еще не означает, что в нем обязательно будут набраны пациенты. Увеличение числа открытых центров увеличивает вероятность скорейшего набора необходимого числа участников. Это как в рыбной ловле – вероятность прийти домой с уловом при десяти закинутых удочках выше, чем при двух. И закон не ограничивает число центров, которые могут быть открыты, при условии, что все они аккредитованы, а кандидаты в главные исследователи отвечают квалификационным требованиям. И тем более закон не относит оценку числа открываемых центров к полномочиям ФГБУ.

Предложение о корректировке числа пациентов в центре «с учетом рандомизации в 3 группы лечения не менее 3 человек в каждой группе» приводит к однозначному выводу – эксперт абсолютно не понимает, каким образом осуществляется рандомизация и как производится статистический расчет в многоцентровых исследованиях. Поясним – многоцентровое исследование предполагает, что данные собираются из отдельных центров и потом обсчитываются все вместе. Рандомизация может носить слепой для исследователя характер, и он может не знать, в какую группу лечения распределены его пациенты. Именно так обычно проводятся в цивилизованном мире клинические исследования. Набор в исследование может быть очень сложным, и нередко случаи, когда в центре рандомизируется только один пациент. Но это не означает, что его нельзя включить в исследование, пока ему не подобрали «пару» (а по замыслу автора комментария – еще восемь человек).

Наводящий вопрос экспертам ФГБУ:

Поскольку с первыми двумя замечаниями все ясно, единственный вопрос касается третьего. Так как иностранные спонсоры могут не вполне понять, что от них требуется, неплохо было бы уточнить, в какую конкретно сторону предлагается скорректировать сроки исследования?

И последний вопрос, уже к руководству Минздрава. Как долго оно намерено полностью игнорировать качество экспертизы, идущей вразрез не только с принципом законности, на котором должна строиться указанная экспертиза, но и с элементарной логикой? Прикрываться ролью стороннего наблюдателя можно долго. Однако описанные случаи носят вопиющий характер. А ведь это только вершина айсберга. Клинические исследования – лишь маленький фрагмент. Возможно, отдельно нужно посмотреть, что происходит с экспертизой при регистрации. И озадачиться вопросом, почему до сих пор не заработала система регистрации препаратов для лечения орфанных заболеваний, о которых так часто говорят с высоких трибун. Возможно, мы ошибаемся. Но представляется, что для чиновников Минздрава настало время начать уже что-то делать, время взять на себя хоть какую-то ответственность. Как бы им ни хотелось этого избежать.

КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

Результаты инспекций FDA

В таблице 4 приведены данные сайта FDA по результатам инспекций с 1995 г.² по I полугодие 2015 г. С прошлого обзора картина по России не изменилась (см. *Информационно-аналитический бюллетень* № 9). Добавилась лишь одна инспекция, и та по срокам проведения относится к предыдущему периоду нашей оценки. Это объясняется тем, что данные обычно включаются в реестр агентства с некоторой задержкой. Таким образом, за год в нашей стране не было проведено ни одной инспекции FDA. Более того, последняя проверка датирована декабрем 2013 г. Точные причины неизвестны, но можно предположить, что это связано с ухудшением геополитической ситуации.

Однако изменилось число проведенных инспекций по другим странам, и поэтому нам интересно было сравнить данные. Для лучшего понимания приведенных в таблице параметров напомним классификацию, которую использует FDA:

NAI (No Action Indicated) – результат, свидетельствующий об отсутствии замечаний;

VAI (Voluntary Action Indicated) – отдельные, некритичные замечания, не требующие вмешательства регуляторных органов, исправление которых возлагается на самого исследователя. FDA использует несколько категорий данной оценки (VAI1, VAI2, VAI2C и пр³.), но мы для простоты объединили их в одну;

OAI (Official Action Indicated) – серьезные нарушения, требующие вмешательства регуляторного органа. Такие нарушения тоже имеют в FDA более подробную градацию (OAI1, OAI2, OAI3, OAI4, OAI5, OAI6, OAI7, OAI8, OAI9, OAI10, OAI11, OAI12, OAI13, OAI14, OAI15, OAI16, OAI17, OAI18, OAI19, OAI20, OAI21, OAI22, OAI23, OAI24, OAI25, OAI26, OAI27, OAI28, OAI29, OAI30, OAI31, OAI32, OAI33, OAI34, OAI35, OAI36, OAI37, OAI38, OAI39, OAI40, OAI41, OAI42, OAI43, OAI44, OAI45, OAI46, OAI47, OAI48, OAI49, OAI50, OAI51, OAI52, OAI53, OAI54, OAI55, OAI56, OAI57, OAI58, OAI59, OAI60, OAI61, OAI62, OAI63, OAI64, OAI65, OAI66, OAI67, OAI68, OAI69, OAI70, OAI71, OAI72, OAI73, OAI74, OAI75, OAI76, OAI77, OAI78, OAI79, OAI80, OAI81, OAI82, OAI83, OAI84, OAI85, OAI86, OAI87, OAI88, OAI89, OAI90, OAI91, OAI92, OAI93, OAI94, OAI95, OAI96, OAI97, OAI98, OAI99, OAI100), мы также объединили подобные результаты в одну группу.

Напомним, что для более корректной оценки при знакомстве с приведенными данными необходимо учитывать общее число инспекций в той или иной стране. Чем их больше, тем точнее картина, отражающая качество проводимых исследований.

Таблица 4

Сравнительная таблица результатов инспекций FDA, 1995 г. – I полугодие 2015 г.							
Страна	Число инспекций с результатом, 1995 г. – I полугодие 2015 г.	NAI	NAI, % от общего числа	VAI	VAI, % от общего числа	OAI	OAI, % от общего числа
Северная Америка							
США	7057	3218	45,6%	3555	50,4%	284	4,0%
Канада	167	75	44,9%	91	54,5%	1	0,6%
Мексика	24	7	29,2%	17	70,8%	0	0,0%
Южная Америка							
Аргентина	56	35	62,5%	20	35,7%	1	1,8%
Бразилия	49	25	51,0%	24	49,0%	0	0,0%

² Точка отсчета обусловлена тем, что с 1995 г. FDA начала проверять российских исследователей

³ Подробнее о классификации нарушений см.

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/ucm073059.htm>

Перу	11	5	45,5%	4	36,4%	2	18,2%
Чили	12	7	58,3%	5	41,7%	0	0,0%
Австралия	17	10	58,8%	7	41,2%	0	0,0%
Африка							
ЮАР	52	26	50,0%	25	48,1%	1	1,9%
Азия							
Япония	13	10	76,9%	3	23,1%	0	0,0%
Таиланд	13	5	38,5%	8	61,5%	0	0,0%
Китай	26	9	34,6%	16	61,5%	1	3,8%
Индия	54	34	63,0%	20	37,0%	0	0,0%
Турция	8	2	25,0%	5	62,5%	1	12,5%
Израиль	6	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%
Южная Корея	20	11	55,0%	9	45,0%	0	0,0%
Тайвань	9	7	77,8%	2	22,2%	0	0,0%
Европа							
Австрия	16	5	31,3%	11	68,8%	0	0,0%
Дания	17	9	52,9%	8	47,1%	0	0,0%
Швеция	22	9	40,9%	13	59,1%	0	0,0%
Германия	108	48	44,4%	59	54,6%	1	0,9%
Франция	84	31	36,9%	52	61,9%	1	1,2%
Великобритания	99	33	33,3%	64	64,6%	2	2,0%
Испания	37	22	59,5%	13	35,1%	2	5,4%
Италия	57	33	57,9%	21	36,8%	3	5,3%
Финляндия	15	10	66,7%	4	26,7%	1	6,7%
Нидерланды	30	11	36,7%	17	56,7%	2	6,7%
Бельгия	32	15	46,9%	14	43,8%	3	9,4%
Польша	101	61	60,4%	40	39,6%	0	0,0%
Венгрия	34	18	52,9%	16	47,1%	0	0,0%
Чехия	31	16	51,6%	15	48,4%	0	0,0%
Украина	26	16	61,5%	10	38,5%	0	0,0%
Россия	100	66	66,0%	33	33,0%	1⁴	1,0%

Источник – www.fda.gov

⁴ Результат ОАИ в российском центре зафиксирован в феврале 2006 г. в исследовании, проводимом под руководством главного исследователя проф. О.Д. Остроумовой.

Результаты проверок Росздравнадзора

В этом году мы решили повторить прошлогодний опыт и проанализировать результаты проверок клинических исследований, осуществляемых российским контролирующим органом – Росздравнадзором. Напомним, что эту возможность нам дает информация, размещаемая на сайте ведомства. В обзор вошли данные за II полугодие 2014 г. и I полугодие 2015 г. В этот раз мы не будем долго останавливаться на методике анализа и особенностях российской системы контрольных мероприятий (*подробнее об этом см. Информационно-аналитический бюллетень № 9*). Прокомментируем лишь некоторые из них по ходу анализа.

В таблице 5 представлены данные по общему числу проведенных проверок, а также по субъектам данных проверок.

Таблица 5

Статистика проверок Росздравнадзором деятельности по проведению клинических исследований, II полугодие 2014 г. – I полугодие 2015 г.						
Вид проверки	Кол-во медицинских организаций, в которых проведена проверка	В том числе кол-во главных исследователей, чья деятельность проверена	В том числе кол-во проверенных клинических исследований		Кол-во проверенных спонсоров клинических исследований/ кол-во проверенных КИ	Кол-во проверенных контрактных исследовательских организаций/ кол-во проверенных КИ
Плановая выездная проверка	48	89	147		1/1	2/3
Внеплановая документарная проверка по контролю исполнения ранее выданного предписания	14	14	15		–	–
Внеплановая выездная проверка (по жалобе)	1	1	1		1/1	–
Внеплановая документарная проверка (по жалобе)	1	1	3		–	–

Источник: www.roszdravnadzor.ru

За анализируемый период Росздравнадзором было проведено 48 плановых выездных проверок медицинских организаций, в ходе которых было проверено 147 клинических исследований, проводившихся под руководством 89 главных исследователей. Напомним, что одним из отличий инспекций Росздравнадзора от, например, FDA, является предмет проверки. В США это конкретное исследование, у нас – деятельность медицинской организации по проведению исследований, сколько бы их на момент проверки ни проводилось.

Помимо медицинских организаций в рамках плановых выездных мероприятий были проверены два спонсора. По результатам проверки одного из них, ЗАО «Ретиноиды», нарушений не выявлено. Вторая инспекция проводилась в отношении ОАО «АВВА РУС», предметом проверки стало исследование биоэквивалентности. Выявлен целый список нарушений, к наиболее серьезным из

которых стоит отнести, пожалуй, отсутствие у спонсора ряда СОП и нарушение процедур мониторинга. Также плановой выездной проверке подверглась одна контрактная исследовательская организация – ООО «Лиганд Ресерч». В ее деятельности было проверено два исследования, спонсорами которых выступали компании «Тева» и «Р-Фарм». Замечаний в ходе данного контрольного мероприятия не вынесено.

Внеплановые проверки чаще всего проводились в виде документарных и осуществлялись с целью контроля предписаний об устранении ранее выявленных нарушений. Таких проверок за анализируемый период Росздравнадзор провел 14 по 15 протоколам клинических исследований. В 14 случаях ранее допущенные нарушения были устранены. В одном (локальное исследование отечественного производителя) проверка окончилась негативным результатом, нарушения признаны не устраненными, на нарушителя наложен штраф.

Еще одним основанием для внеплановых проверок, помимо контроля за выполнением ранее выданных предписаний, были жалобы. Таких жалоб в отношении медицинских организаций за рассматриваемый период было две. По одной, обозначенной в отчете Росздравнадзора как «поступление информации о возникновении угрозы причинения вреда жизни, здоровью граждан», была проведена выездная проверка. Некоторое нарушение действительно было выявлено, но вряд ли оно удовлетворило жалобщиков: Росздравнадзор зафиксировал, что в учреждении «не обеспечены меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение документов завершенных клинических исследований».

Еще одна проверка, на сей раз документарная, была инициирована «в связи с поступлением информации от гражданина». В ходе этой проверки были изучены документы по трем клиническим исследованиям, осуществлявшимся под руководством одного главного исследователя. Спонсоры и CRO в исследованиях разные, поэтому, скорее всего, жалоба была направлена против конкретного врача-исследователя. Поистине, граждане у нас нынче бдительные. В двух из трех проверенных исследований нарушений не выявлено, еще по одному вынесено предписание об устранении нарушения, вызвавшегося в «необеспечении четкого ведения документации».

Наконец, еще одна внеплановая выездная проверка, также проведенная «в связи с поступлением информации от граждан о возникновении угрозы причинения вреда жизни, здоровью», касалась проверки не медицинской организации, но спонсора – ЗАО «Биокад», а точнее, проводимого им локального исследования. В ходе проверки выявлено нарушение: «не обеспечено предоставление документации на исследуемое лекарственное средство в исследовательский центр». По итогам проверки вынесено предписание об устранении нарушения.

Но, как понимает читатель, внеплановые проверки – все же исключительный случай. Вернемся к более массовой и рутинной работе контролирующего ведомства – плановым проверкам клиник. Как и в прошлый раз, выявленные в их ходе нарушения мы разбили на три группы – те, которые по российскому закону отнесены к компетенции самих клиник, нарушения в работе локальных этических комитетов и нарушения, ответственность за которые, согласно GCP, несет главный исследователь. Повторимся, что используемая нами классификация весьма условна и субъективна. Но мы вынуждены к ней прибегать, поскольку российское законодательство в отношении клинических исследований весьма фрагментарно и подчас противоречиво. Оно не вполне четко конкретизирует, кто отвечает за то или иное нарушение. А роль главного исследователя – основного лица, несущего, согласно GCP, ответственность за проведение исследования в центре, в российском праве незаслуженно принижена.

Итак, начнем с нарушений, отнесенных нами к ответственности клиник. Зачастую эти нарушения носят административный характер и касаются скорее формальных требований закона. Хотя были среди них и действительно серьезные.

Как мы помним из таблицы 5, всего за анализируемый период было проверено 48 клиник. Нарушения административного характера были выявлены в работе 15 из них (31,3% от общего числа проверенных организаций). Какие именно нарушения имели место, продемонстрировано на диаграмме 16.

Диаграмма 16



Источник: www.roszdravnadzor.ru

Как и годом ранее, наиболее частым нарушением, фиксируемым Росздравнадзором в деятельности клиник, является ненаправление в срок сообщения о начале клинического исследования (51% против 55,6% в прошлом году). Данное нарушение мы считаем сугубо формальным, относиться к нему серьезно сложно. Действительно, российский закон требует от руководителя медицинской организации направить уведомление в Минздрав о начале исследования «в срок, не превышающий трех рабочих дней со дня начала клинического исследования» (ранее, естественно, разрешенного тем же Минздравом). никоим образом на безопасность пациентов либо достоверность получаемых данных это требование, представляется, влияния не оказывает.

Далее следует нарушение, связанное с назначением главного исследователя либо соисследователей. В прошлом году эта группа также занимала второе место по распространенности (27,8%). Правда, в отличие от нынешнего года, тогда все подобные случаи обозначались как «отсутствие приказа о назначении». В этот раз в ряде случаев речь идет об отсутствии приказа о назначении (10,2% случаев), а в ряде – о несвоевременности такого назначения (скорее всего, приказ к материалам исследования был подшит, но дата его выпуска не удовлетворила проверяющих). Доля

«несвоевременно выпущенных» приказов составила еще 24,5%. Итого, если суммировать оба нарушения, данная категория составила 34,7% от всех нарушений. Собственно, подобные находки мы также не рассматривали бы как серьезные с точки зрения клинического исследования. Законом «Об обращении лекарственных средств» действительно закреплена норма, согласно которой назначение исследователя и соисследователей осуществляется руководством медицинской организации. Норма совершенно абсурдная и алогичная, учитывая, что выбор исследователя остается за спонсором (не согласится спонсор – никакого исследования в центре не будет), а его «легитимизация» в данном качестве решается на уровне выдачи разрешения на проведение клинического исследования Минздравом, а также локальным этическим комитетом. Ну, а приказ главврача – это уже розочка на торте. Слаще, впрочем, от нее не становится.

Все остальные нарушения, отнесенные нами к ответственности клиник, не носили массового характера, а были скорее единичными. И подробно на них останавливаться не будем. За исключением, пожалуй, одного, действительно очень серьезного случая. Речь идет о проведении клинического исследования без разрешения. Увидев такое нарушение в отчете Росздравнадзора, мы долго колебались, относить ли его к ответственности клиники, либо главного исследователя. И решили отметить в обеих категориях.

Следующее, на что мы обратили внимание в своем анализе, были нарушения со стороны локальных этических комитетов. Всего подобные, согласно отчету Росздравнадзора, были зафиксированы в 11 ЛЭКах из 48 проверенных клиник. Однако вывести долю нарушителей из этих данных невозможно, так как по российскому законодательству наличие ЛЭКа в каждой больнице, участвующей в проведении исследования, не обязательно. Так, ведущие медицинские ВУЗы обычно имеют один «зонтичный» этический комитет на все свои базы. Есть и Междисциплинарный этический комитет, в который, при отсутствии в клинической базе собственного ЛЭКа, могут обратиться спонсор либо врач-исследователь.

Подробно останавливаться на фиксировавшихся нарушениях не будем, все они достаточно наглядно представлены на диаграмме 17.

Диаграмма 17



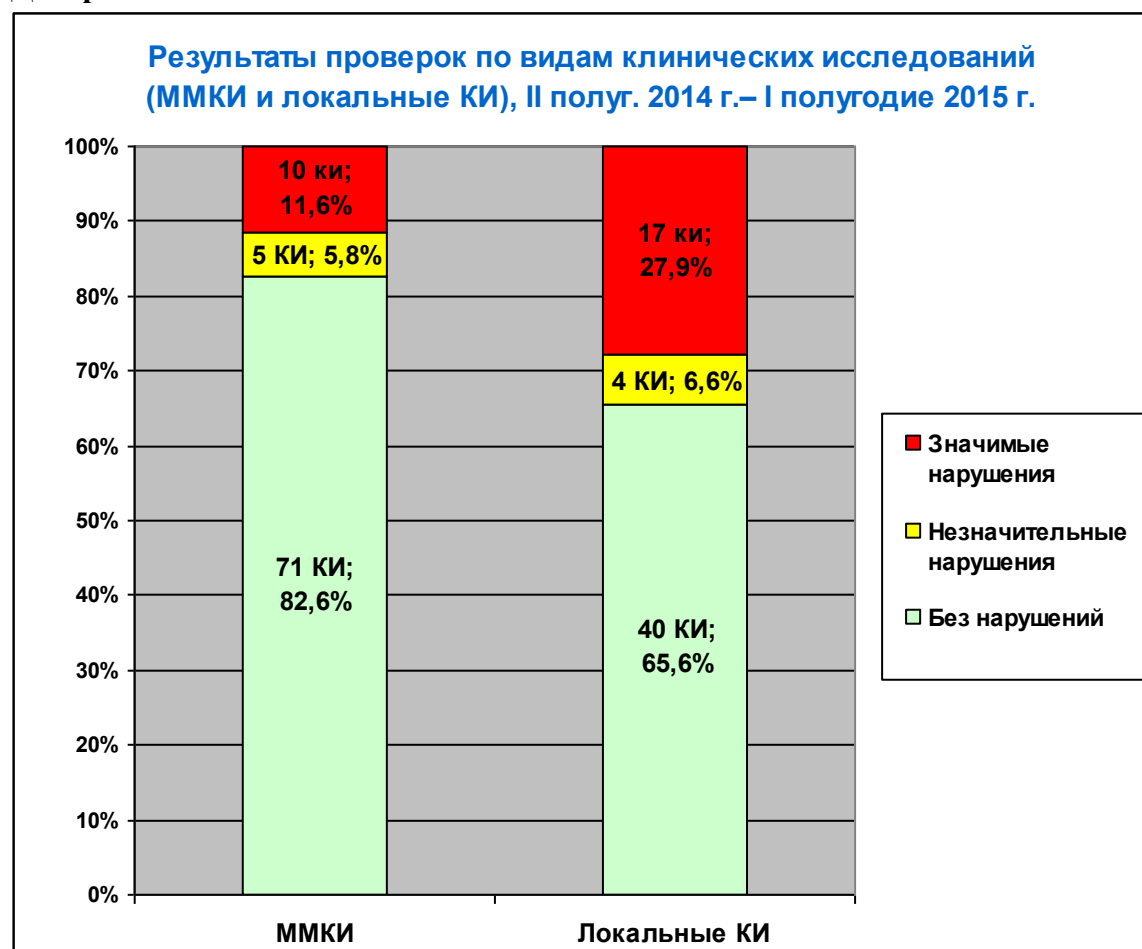
Источник: www.roszdravnadzor.ru

Теперь обратимся к основным нарушениям, по которым реально может оцениваться качество проводимых клинических исследований и уровень соблюдения прав их участников. Это нарушения, отнесенные нами к деятельности главных исследователей и исследовательских команд. Как и в прошлом году, мы разделили все проинспектированные исследования на международные и локальные. В категорию ММКИ попало 86 исследований, в локальные (включая исследования биоэквивалентности) – 61.

Все нарушения были условно разбиты на значимые и незначительные. Под значимыми понимались те, которые могли оказать влияние на достоверность получаемых в ходе исследования результатов либо затрагивали права и интересы субъектов исследований. Под незначительными – те, которые такого влияния оказывать не должны. Понятно, что подобная классификация достаточно субъективна и попытки толкования отдельных норм GCP в профессиональных кругах вызывают подчас серьезные споры. Но здесь читателю остается только поверить либо не поверить нам. В проводимой классификации мы проявили достаточную строгость, предпочитая скорее перестраховаться и относя спорные случаи к значимым нарушениям. В случае, если в одном и том же исследовании фиксировались как незначительные, так и значимые нарушения, мы относили его к имеющим значимые нарушения вне зависимости от числа тех или иных.

Результаты представлены на диаграмме 18. Как мы видим, доля исследований без нарушений выше в ММКИ, нежели чем в секторе локальных исследований (82,6% против 65,6%). В свою очередь, доля исследований, в ходе проверок которых были выявлены значимые нарушения, в локальных исследованиях составила 27,9%, тогда как в ММКИ – 11,6%.

Диаграмма 18



Источник: www.roszdravnadzor.ru

В отличие от общего графика, таблица 6 дает лучшее представление о конкретных нарушениях, фиксировавшихся Росздравнадзором в ходе контрольных мероприятий. Для удобства восприятия мы разделили эти нарушения на подгруппы, а также разнесли их по видам исследований – ММКИ либо локальным.

Таблица 6

Нарушения, выявленные в ходе проверок клинических исследований, II полугодие 2014 г. – I полугодие 2015 г.		
Тип/вид нарушения	ММКИ	Локальные КИ
Проведение КИ в целом		
КИ проводилось без разрешения	–	1
Получение информированного согласия, права пациентов		
Отсутствует договор страхования участников КИ	–	1
В КИ включены пациенты, не подписавшие ICF	–	1
Пациенту не вручен экземпляр новой редакции ICF	1	–

Не обеспечена надлежащая процедура получения информированного согласия	–	1
При получении информированного согласия не обеспечено достаточное время для принятия решения об участии в КИ		1
Не обеспечено датирование пациентами ICF	–	2
Не обеспечено ознакомление пациента с текущей версией ICF, одобренной ЛЭК	1	–
Не обеспечено подписание ICF лицом, проводящим разъяснительную беседу с пациентом	–	2
Не обеспечена проверка соблюдения субъектами правил приема препарата	–	1
Ведение документации КИ		
Не обеспечено соответствие данных, внесенных в индивидуальные регистрационные карты, данным первичной медицинской документации	1	1
Не обеспечено корректное внесение исправлений в ИРК пациентов	–	3
В ИРК пациента отсутствует информация о проведенных процедурах	–	1
Не обеспечено ведение первичной мед. документации	–	1
Не обеспечено ведение первичной мед. документации в соответствии с действующими нормативными требованиями	4	5
Не обеспечено надлежащее хранение документации КИ/предотвращение от случайного уничтожения	2	4
Не обеспечена идентификация субъекта в ICF	–	1
Не обеспечено четкое ведение документации КИ	6	7
Отклонения от протокола		
Нарушение критериев включения пациентов	–	1
Отклонения от протокола без указания причин	1	6
Спонсор и ЛЭК не проинформированы об отклонении от протокола	–	1
Учет, хранение, использование лекарственных препаратов		
Не обеспечен надлежащий учет препарата	1	1
Не обеспечено надлежащее хранение препарата	1	1
Условия хранения препарата не подтверждены приборами учета температуры, поверенными в установленном порядке	–	1
Одобрение локальным этическим комитетом (ЛЭК)		
Не обеспечена оценка квалификации ответственного исследователя ЛЭК организации	–	1
ICF не одобрен ЛЭК	–	1
Не обеспечено предоставление отчетов о ходе КИ в ЛЭК	1	–
Административные вопросы		
Квалификация сотрудника не соответствует выполняемым функциям	1	–
Документально не подтвержден факт ознакомления персонала со своими функциями и обязанностями в рамках КИ	1	5
Отсутствует подтверждение ознакомления PI и соисследователей с положениями протокола	–	1
К выполнению процедур КИ привлечены неуполномоченные лица, не указанные в журнале распределения обязанностей	4	4
Всего	25	56

Как видим, таблица дает достаточно наглядное представление о выявленных нарушениях. Остается разве что назвать особо отличившихся. А точнее одного, потому что наиболее серьезные находки были зафиксированы в уже упомянутом выше исследовании, которое проводилось без разрешения Минздрава. Это исследование компании «Юнифарм Инк.» по протоколу «Исследование эффективности и безопасности препарата Витрум Вижн Форте у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией». Исследование проводилось в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России под руководством главного исследователя Евгения Алексеевича Егорова, д.м.н., профессора, президента Российского глаукомного общества, академика РАЕН, РАМН, РАЭН, заведующего кафедрой офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова и ЦНИИ «Глаукомы и дистрофических заболеваний глаза» РНИИМУ им. Н.И. Пирогова. Ниже приводим перечень нарушений, отраженных в отчете Росздравнадзора по данному исследованию:

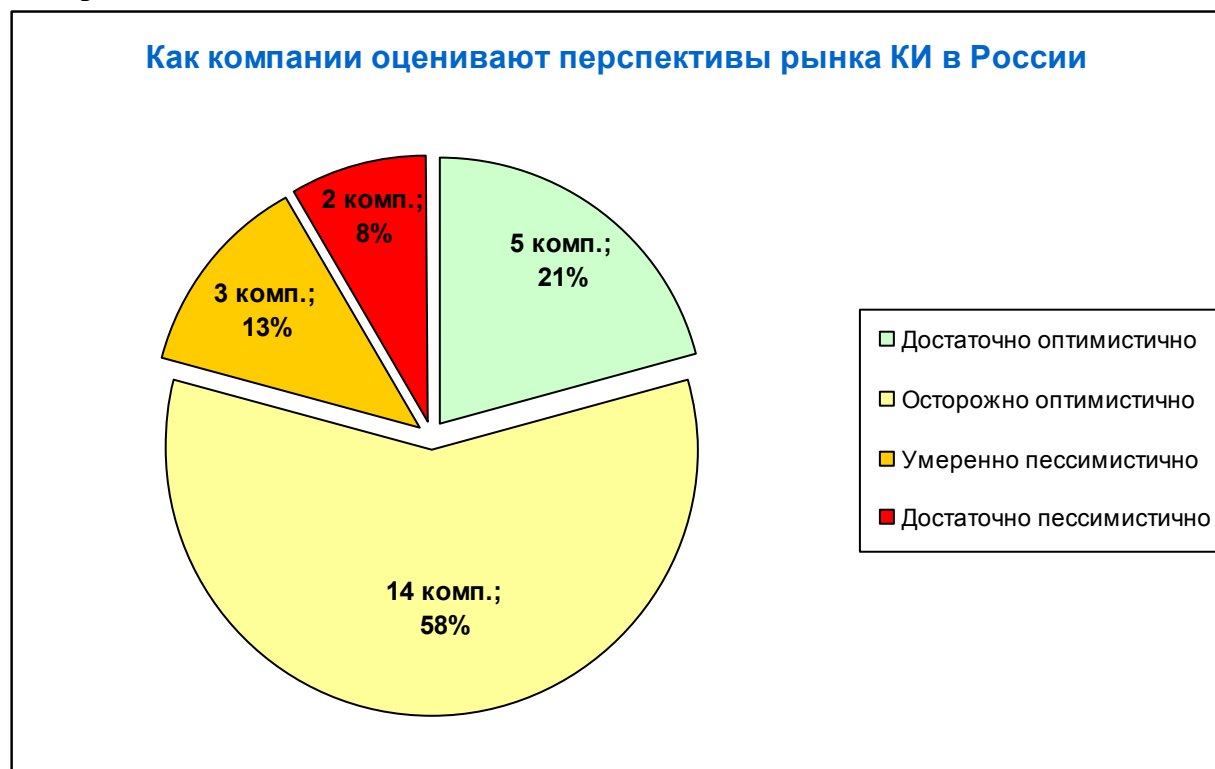
- клиническое исследование проводилось в учреждении без разрешения Минздрава России;
- отсутствует договор страхования участников исследования;
- в исследование были включены лица, не подписавшие форму информированного согласия;
- допущены и не объяснены отклонения от протокола клинического исследования;
- использовалась форма информационного листка пациента, не одобренная комитетом по этике;
- отсутствует подтверждение ознакомления ответственного исследователя и соисследователей с положениями протокола и своими обязанностями;
- не обеспечено ведение первичной документации исследования.

О ПЕРСПЕКТИВАХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИИ

Этим летом АОКИ провела опрос своих членов с целью получить оценку перспектив российского рынка клинических исследований. В опросе приняли участие 24 компании. Результаты мы решили представить в нашем бюллетене.

Обобщенные данные таковы: 21% из числа опрошенных настроен достаточно оптимистично в своем прогнозе перспектив рынка клинических исследований, 58% настроены осторожно оптимистично, умеренно пессимистично – 13%, и только 8% достаточно пессимистичны в оценке перспектив рынка клинических исследований в России. Результаты представлены на диаграмме 19.

Диаграмма 19



Источник: данные опроса АОКИ

Некоторые респонденты отмечали, что для оценки ближайших перспектив необходимо более длительное наблюдение, потому что реакция на политические и экономические изменения происходит в индустрии не сразу, а постепенно.

Для более наглядной картины приведем несколько комментариев, полученных во время опроса:

«Что касается перспектив, то дискриминации в отношении страны не наблюдается. Россия становится все более привлекательной. Но есть опасение, что вновь будут приниматься законы, все больше осложняющие существование»;

«Не видим, чтобы упал интерес к России. Если говорить о перспективах, то гораздо большее влияние оказывает не политический кризис, а бюрократическая разрешительная система. Крупные компании к этому более спокойно относятся, а мелкие и средние, у которых 1–4 продукта, опасаются, что потеряют в России время и деньги, а результата не получают. Если раньше Россия была одной из стран первого выбора, то сейчас – нет. Приходится доказывать, что ты лидер, держаться до последнего. Не думаем, что Россия полностью уйдет с рынка ММКИ – у нас огромная территория, высокая квалификация врачей, достаточно высокие темпы набора пациентов (когда доходит дело до набора). Но если бюрократическая ситуация сохранится, Россия будет отодвигаться в конец списка»;

«Большого оптимизма по поводу перспектив российского рынка клинических исследований нет, «лишь бы хуже не было»;

«Беспокоит бессистемная и лихорадочная работа российских регуляторных органов. В целом непонятно, куда ветер подует. Это может привести к драматическому снижению исследований в стране»;

«Ни кризис, ни политическая ситуация не перевесят ряда преимуществ России: квалификация врачей, централизованная система здравоохранения, довольно быстрый набор пациентов, размеры страны, которые дают возможность находить пациентов с редкими заболеваниями»;

«С одной стороны, есть хороший аргумент, что страна большая, потенциал участия огромный, исследовательских центров много, перспективы хорошие. Но непривлекательность России – в длительности процедуры разрешения и достаточно высоких таможенных пошлинах»;

«Ситуация с исследованиями нормальная, дискриминации по отношению к России не ощущается»;

«Возникают ситуации, когда нелегко бывает получить исследование для России. У западных партнеров есть ощущение, что не всегда Россию надо включать в число стран для проведения исследований (в том числе в связи с политической ситуацией, влияющей на принятие решений). Но количество клинических исследований существенно не снизится, поскольку это единственный способ сохранить здесь свой бизнес. Пессимизма нет, но политическая ситуация оказывает воздействие»;

«Изменений по отношению к России пока не чувствуем, к счастью»;

«Россия является перспективной страной для проведения клинических исследований: огромная популяция пациентов, большое количество центров, заинтересованных и квалифицированных исследователей, скорость набора и выполнения обязательств по набору, а также адекватный уровень качества. При этом сроки получения разрешения и лицензий на ввоз/вывоз делают Россию неконкурентной с другими странами. Кроме того, нельзя исключать политические и экономические факторы, которые оказывают отрицательное влияние на все виды бизнеса».

Возможно, подобный опрос станет постоянным для бюллетеня. Впредь можно будет сравнивать, какие тенденции и настроения преобладают в компаниях, как меняется оценка перспектив клинических исследований в России.