



АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 19**
I полугодие 2019 года

МОСКВА 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	4
ПРАКТИКА ЭКСПЕРТИЗЫ ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	6
СООТНОШЕНИЕ ВИДОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДИЗАЙНА	20
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РОСЗДРАВНАДЗОРА ЗА 2018 г.	22
СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	29
РЕЙТИНГ ГЛАВНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ	43
СТАТИСТИКА ПО ММКИ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ, 2018 г.	52

SUMMARY

В первом полугодии 2019 г. российский рынок клинических исследований немного подрос. Минздрав России выдал на 13,8% больше разрешений на проведение исследований, чем за тот же период 2018 г. Но все же результат (346 разрешений) уступает показателям первого полугодия 2017 г. (358) и того же периода 2016 г. (450). Самый большой прирост – 58,3% – показал сектор локальных исследований иностранных спонсоров. Однако за впечатляющим относительным значением стоят небольшие абсолютные цифры: 19 разрешений против 12 в первом полугодии 2018 г. Увеличение на 32,2% продемонстрировал сектор локальных исследований отечественных спонсоров (78 против 59 разрешений). Выросло и число разрешений на исследования биоэквивалентности: на 16,7% (84 против 72) для российских дженериков и на 7,4% (29 против 27) для дженериков иностранного производства. Самым стабильным последние четыре года остается сектор международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ). В январе – июне 2019 г. выдано 136 разрешений на ММКИ, на 1,5% больше показателя первого полугодия 2018 г. (134).

Ежегодно мы собираем у членов АОКИ данные о работе экспертных органов Минздрава, на заключениях которых основывается решение о выдаче разрешения. В этот раз 22 компании ответили на вопросы о своем опыте прохождения экспертиз по 228 заявлениям на ММКИ. Доля одобрений без замечаний при первом рассмотрении в Совете по этике заметно выросла в сравнении с прошлогодним результатом и составила 62,6% против 46,9% годом ранее. Результаты экспертизы ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ) радуют меньше прошлогодних. Доля первичных рассмотрений без замечаний составила 73,1% против рекордно высоких 80,7% год назад. Но в целом статистика прохождения экспертизы ФГБУ по-прежнему выглядит лучше, чем результаты работы Совета по этике. Сложность прохождения экспертизы неодинакова для протоколов различных терапевтических областей. В Совете по этике больше всего отказов получают заявки на исследования в психиатрии (41,7%), а эксперты ФГБУ выносят непропорционально много критичных замечаний протоколам в области инфекционных заболеваний (64,3%).

Впервые в бюллетене АОКИ оценивается распространенность слепого метода в клинических исследованиях, которые проводятся на территории России. Неожиданным оказалось, что в локальных исследованиях доля протоколов с ослеплением у иностранных спонсоров меньше, чем у российских (40% против 56% протоколов). Полагаем, что к использованию слепого метода часть российских разработчиков подталкивает стремление в будущем выйти на рынки других стран.

Мы попытались возродить рубрику, посвященную итогам проверок Росздравнадзора. Реформа контрольно-надзорной деятельности в России изменила методику работы проверяющих и формат предоставления информации о результатах проверок. Поэтому интерпретация данных 2018 г. требует ряда пояснений и оговорок, кроме того, их, к сожалению, не удастся сопоставить с более ранними.

Отдельный раздел бюллетеня описывает ситуацию с клиническими исследованиями препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний. Сравнение по трем отдельным нозологиям показывает, что в России в 2013–2018 гг. заявлено в среднем 13% от заявленных в мире исследований противоэпилептических средств, 6% исследований препаратов, применяющихся при болезни Альцгеймера, и 2% – исследований лекарств при болезни Паркинсона.

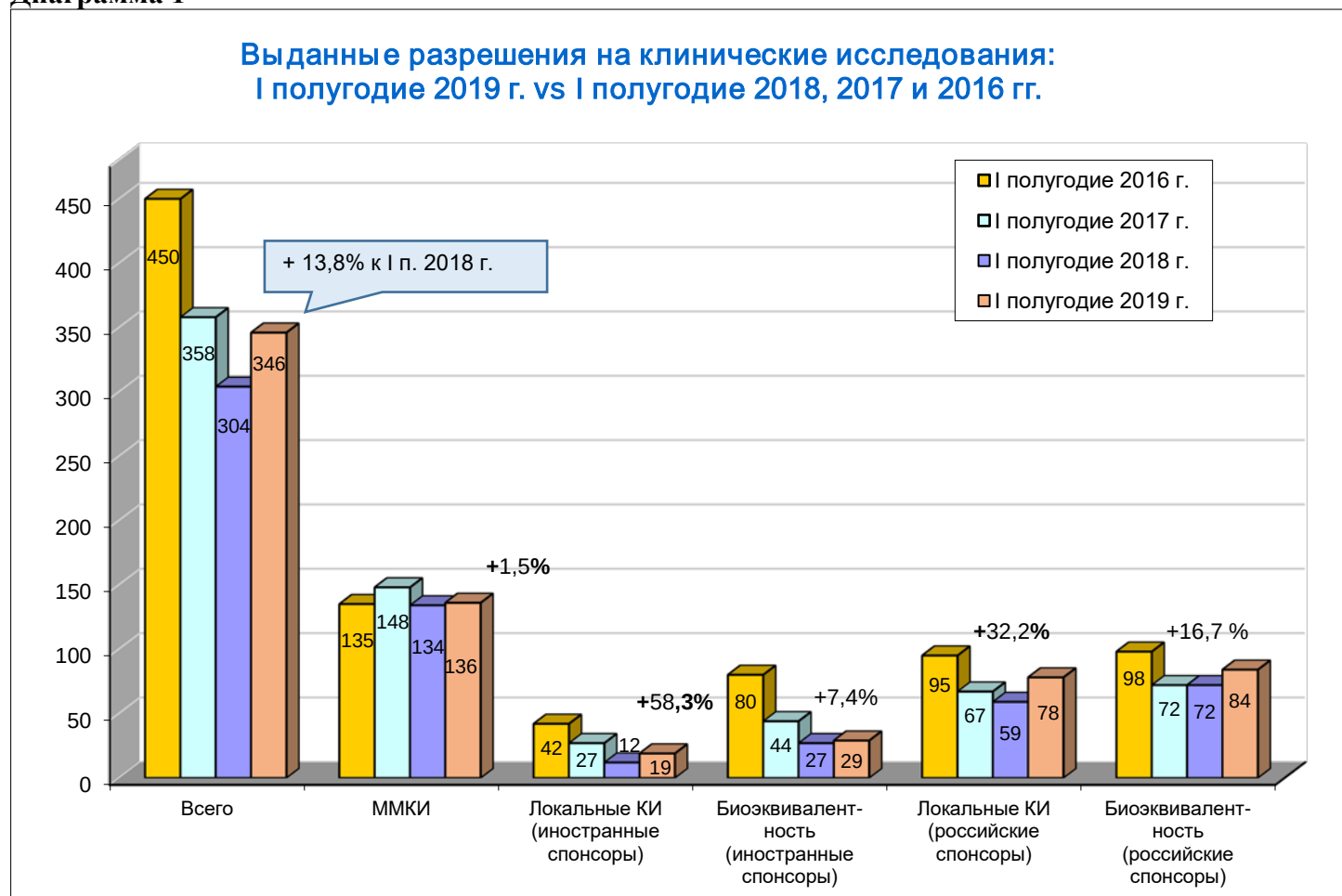
Наши аналитические материалы никогда прежде не касались работы главных исследователей. Мы решили исправить это упущение. Опираясь на данные реестра Минздрава, мы построили рейтинг специалистов по числу одобрений их в качестве главных исследователей.

В завершение этого выпуска мы вновь, как и год назад, публикуем подборку таблиц и диаграмм со статистикой ММКИ в области онкологии и онкогематологии, на этот раз за 2018 г.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

За первое полугодие 2019 г. Минздрав России выдал 346 разрешений на проведение клинических исследований. Это на 42 разрешения или 13,8% больше, чем годом ранее. Однако меньше, чем в 2017 и 2016 гг. (диаграмма 1).

Диаграмма 1



Источник: www.girls.rosminzdrav.ru

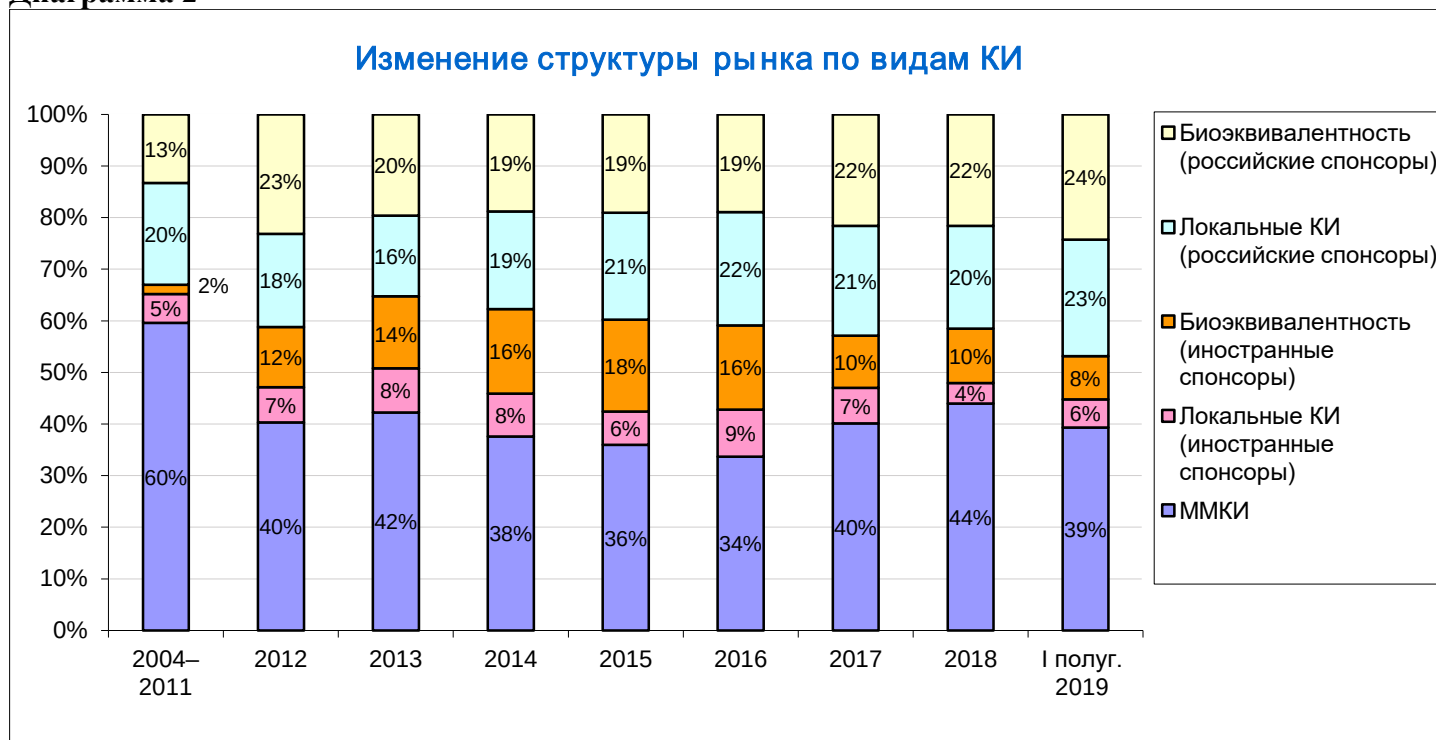
Наибольшую стабильность, не только по отношению к данным 2018 г., но и все последние четыре года, демонстрирует сектор международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ). За I полугодие 2019 г. выдано 136 разрешений на ММКИ, тогда как годом ранее – 134 (рост составил всего 1,5%).

Самый большой прирост в 58,3%, объясняющийся, однако, исключительно малым абсолютным количеством самих разрешений, показал сектор локальных исследований иностранных спонсоров (19 разрешений против 12 в I полугодии 2018 г.). Увеличение на 32,2% продемонстрировал сектор локальных исследований отечественных спонсоров (78 против 59 разрешений).

Меньший, но также рост наблюдался и во всех остальных секторах. Так, число разрешений на исследования биоэквивалентности российских дженериков увеличилось на 16,7% (84 против 72 разрешений), а дженериков иностранного производства – на 7,4% (29 против 27).

Рост числа выданных разрешений происходил в основном за счет локальных исследований и исследований биоэквивалентности, что неизбежно привело к изменению соотношения различных видов исследований и потере в доле ММКИ (диаграмма 2). Так, по сравнению с данными за 2018 г., за I полугодие 2019 г. доля международных проектов сократилась сразу на пять процентных пунктов (39% против 44% по итогам 2018 г.).

Диаграмма 2



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

Как видно из диаграммы, произошло это в первую очередь за счет роста доли исследований российских производителей. Так, сектор их локальных исследований показал прирост на три процентных пункта (23% против 20%), еще два процентных пункта набрал сектор исследований биоэквивалентности отечественных дженериков (24% против 22%).

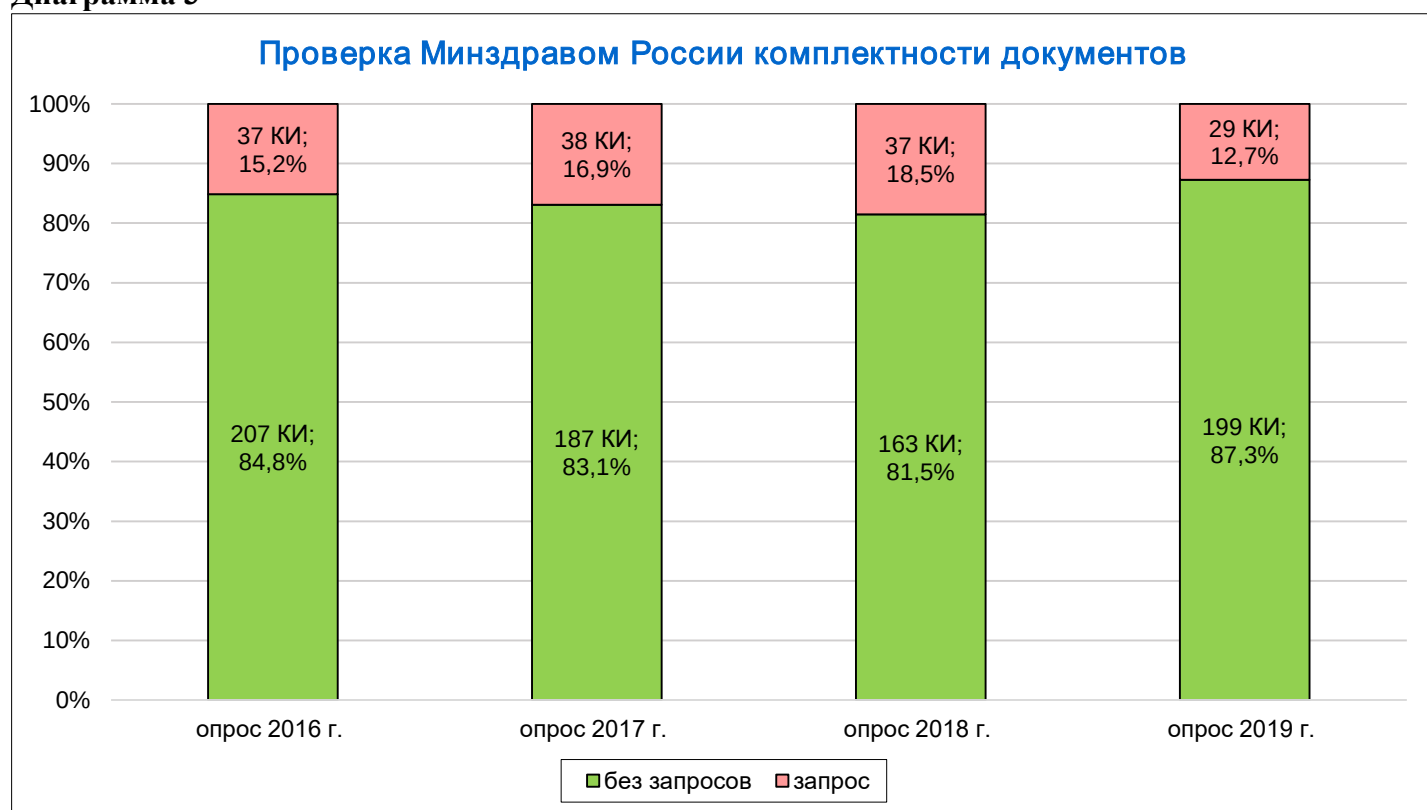
В локальных исследованиях иностранных спонсоров картина несколько иная. Сектор исследований биоэквивалентности потерял два процентных пункта (8% против 10% по итогам 2018 г.), а сектор исследований эффективности и безопасности на те же два пункта подрос (6% против 4%).

ПРАКТИКА ЭКСПЕРТИЗЫ ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В этом разделе традиционно представлены результаты опроса членов АОКИ о практике прохождения экспертиз ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ) и Совета по этике при получении разрешения на проведение клинических исследований. В анализ включены данные по заявлениям, рассмотренным во II полугодии 2018 г. и I полугодии 2019 г. Всего в опросе приняли участие 22 компании, в расчет было принято 228 заявлений на ММКИ.

Начнем, как обычно, с результатов прохождения первого этапа разрешительной процедуры – проверки Минздравом России комплектности документов. Результаты последнего опроса, как и трех предыдущих, представлены на диаграмме 3. Из нее видно, что за последний период число запросов Минздрава России по некомплектности документации (т.н. «запрос 1») немного сократилось, составив 12,7% от всех заявлений против 18,5% в опросе 2018 г.

Диаграмма 3

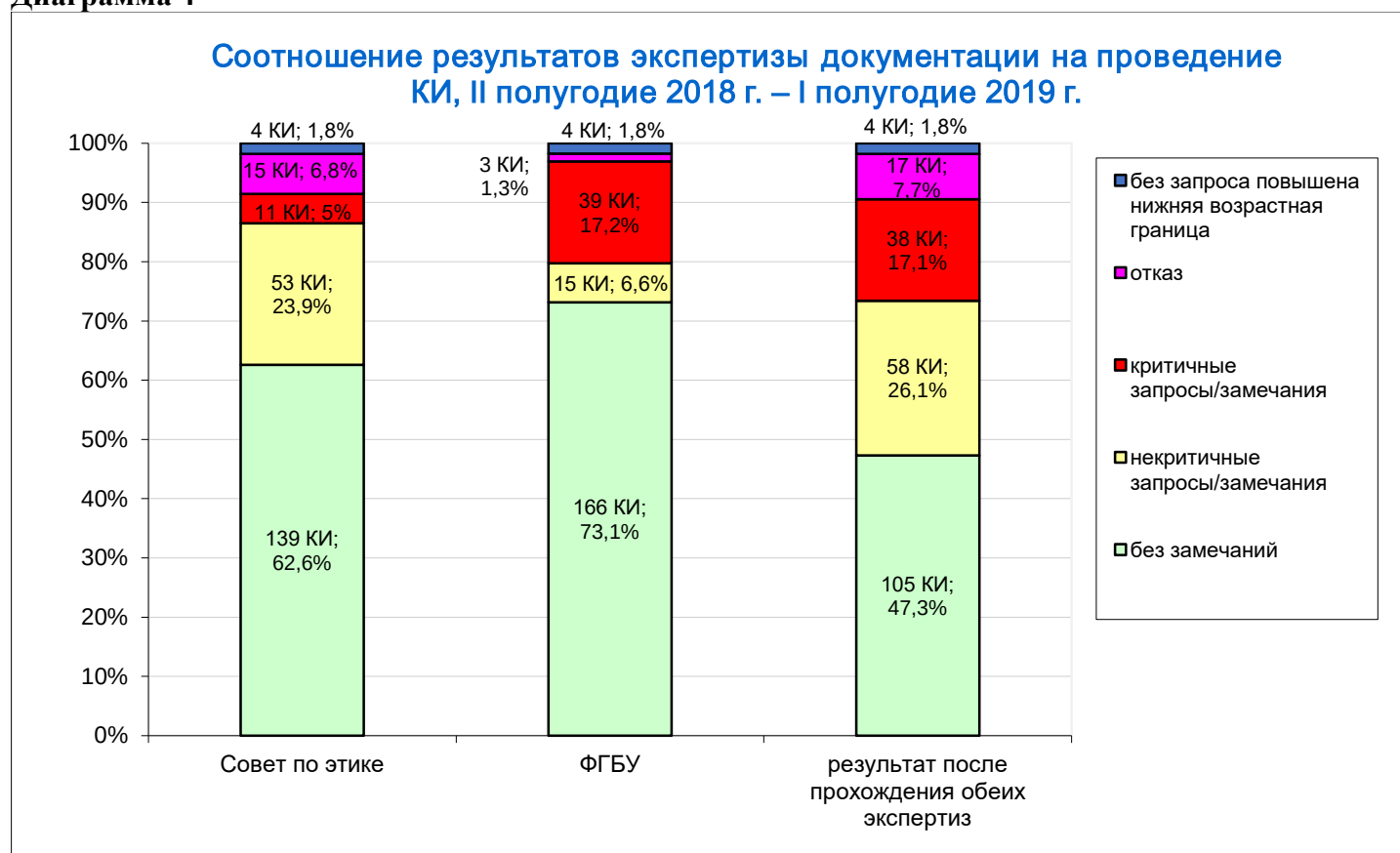


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Напомним, что подавляющее число проблем на данном этапе связано с трудностями представления GMP-сертификата, выданного «уполномоченным органом страны производителя лекарственного препарата», так как не во всех странах подобный документ существует. Поэтому пусть небольшое, всего на шесть процентных пунктов, но уменьшение числа запросов Минздрава не может не радовать. К чести сотрудников ведомства надо сказать, что заявители в последнее время действительно отмечают некоторое, еле заметное, но смягчение подхода. Судя по всему, задачей чиновников в данном случае все же не является абсолютный запрет на проведение исследования. Не найдя в поданном досье упомянутого GMP-сертификата, они, тем не менее, готовы рассматривать другие доступные заявителю документы, подтверждающие надлежащее качество производства исследуемого продукта. Порой компании приходится порядком помучиться, прежде чем подходящий выход будет найден, но прямых потерь на этом этапе по-прежнему не много. По результатам последнего опроса лишь один спонсор отказался от проведения исследования в России из-за невозможности представить GMP-сертификат страны производителя. На уход спонсора повлиял успешный набор в других странах, так что продолжение диалога с нашим регулятором просто не имело особого смысла.

На диаграмме 4 представлены результаты прохождения заявителями двух экспертных организаций – Совета по этике и ФГБУ, а также суммарные результаты по итогам рассмотрения в обеих инстанциях. Сравнивая полученные данные с результатами опроса 2018 г., можно отметить, что доля положительных исходов рассмотрений Совета по этике за год подросла и составила 62,6% против 46,9% годом ранее. Это не может не радовать, поскольку работа именно этого экспертного органа вызывает в последнее время все большее беспокойство членов АОКИ. Сократились доли как некретичных замечаний (23,9% против 35,6% годом ранее), так и критичных замечаний (5% против 13,9%). К сожалению, выросла доля полученных отказов – 6,8% (целых 15 ММКИ получили такую оценку по результатам первичной экспертизы Совета по этике) против 2,1% (4 ММКИ) годом ранее. Наконец, в 1,8% случаев рассмотрения дел Советом по этике (4 исследования) нижняя возрастная граница потенциальных участников была повышена волонтаристским образом, без какого-либо предварительного запроса или уведомления заявителя. О таком исходе последний узнавал, лишь получив разрешение Минздрава. С подобным инновационным подходом мы впервые столкнулись в прошлогоднем опросе, тогда доля рассмотрений Совета по этике с подобным исходом составила 1,5%, 3 исследования. Сейчас можно констатировать, что практика укоренилась.

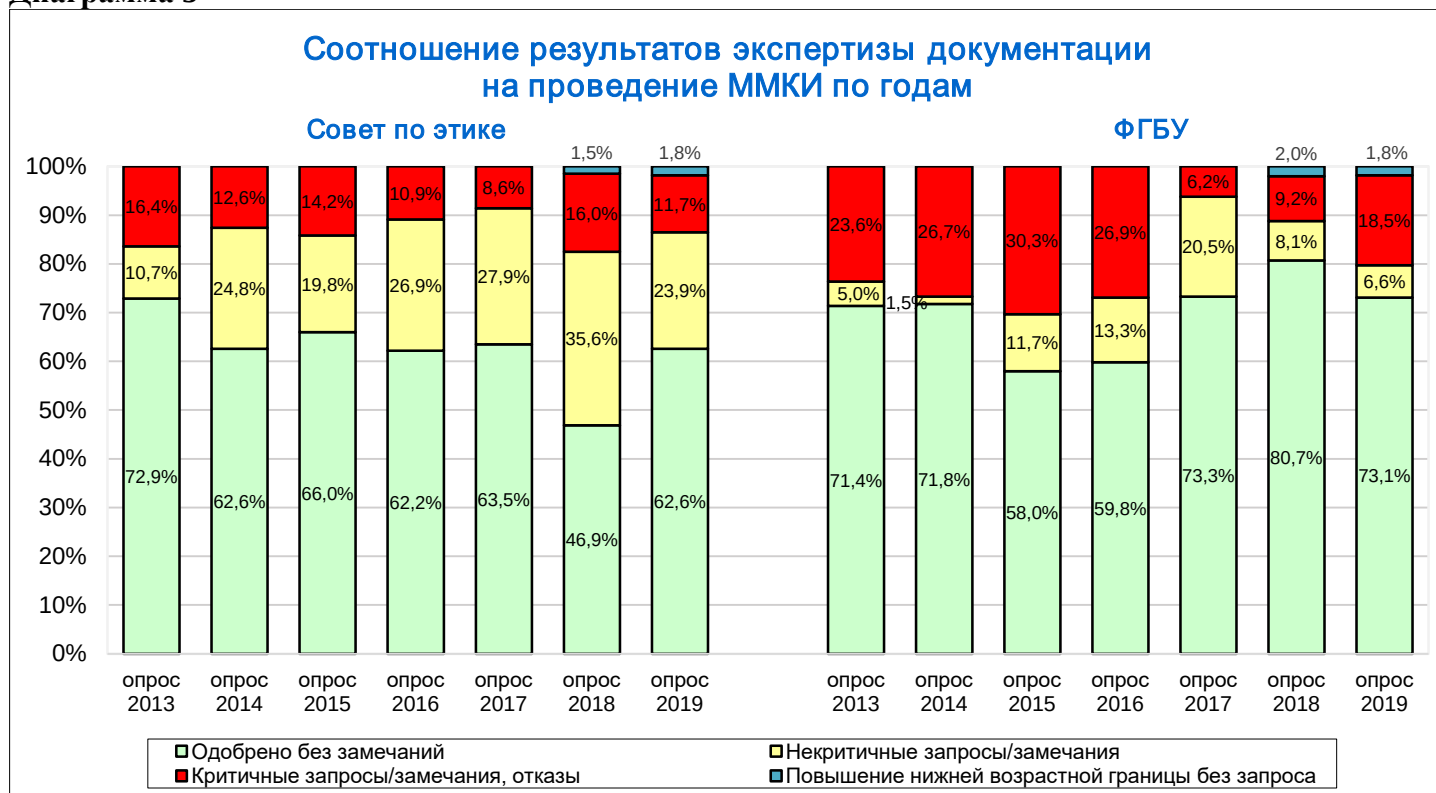
Диаграмма 4



Источник: данные опроса АОКИ

Результаты экспертизы ФГБУ в целом несколько ухудшились по сравнению с предыдущим опросом. Так, доля дел без замечаний составила 73,1% против 80,7% по итогам опроса-2018. Но, справедливости ради надо отметить, что это был рекордный показатель за все время нашего наблюдения (см. диаграмму 5). Доля некретичных замечаний немного сократилась, с 8,1% до 6,6%, тогда как доля критичных замечаний выросла – с 8,6% до 17,2% дел. Кроме того, было получено три отказа (1,3%). По прошлогоднему же опросу отказов ФГБУ не было. Практически такой же осталась доля дел, в которых, как и при экспертизе Совета по этике, без предварительного запроса заявителя была повышена нижняя возрастная граница для потенциальных участников исследования.

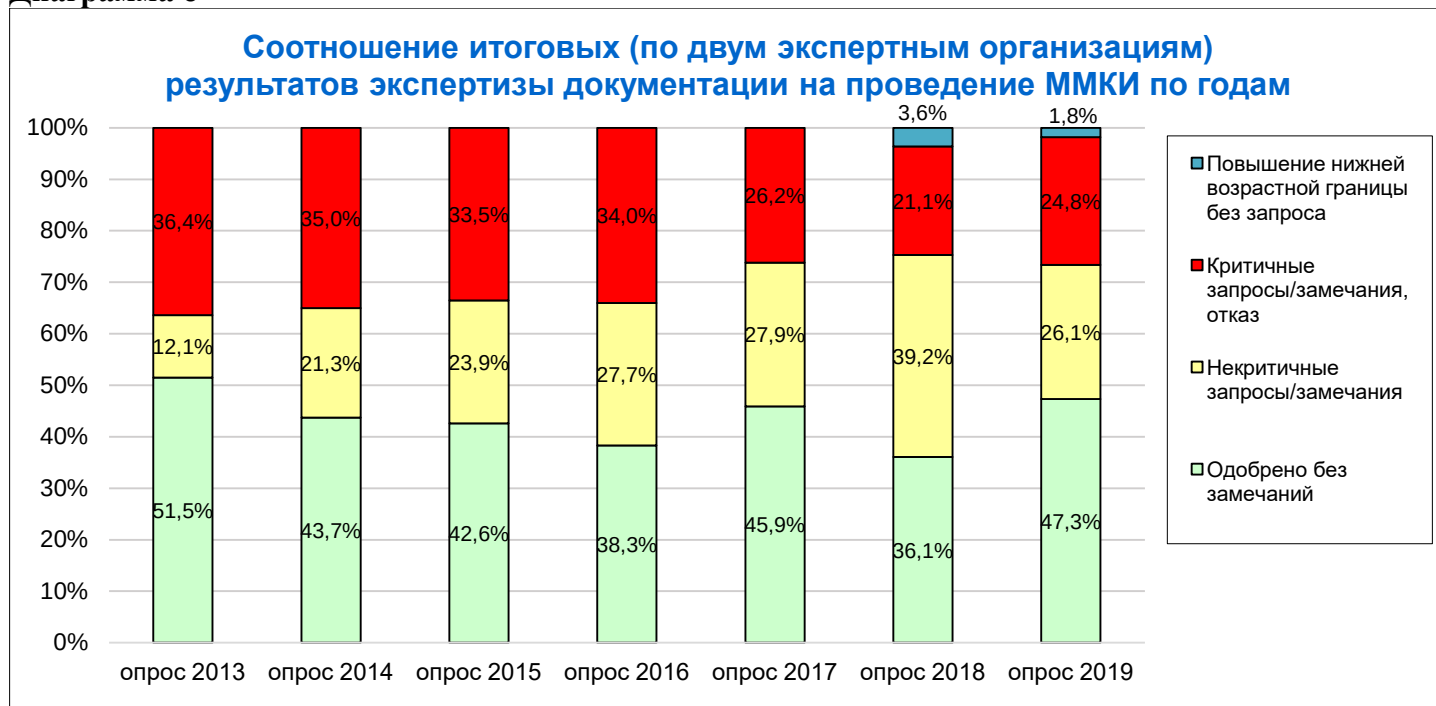
Диаграмма 5



Источник: данные опроса АОКИ

Проанализируем также итоговые результаты обеих экспертиз (третий столбец на диаграмме 4) и то, как они менялись по годам (диаграмма 6). Несмотря на относительно небольшую долю дел, одобренных без каких-либо запросов или замечаний от той либо иной экспертной организации (47,3% всех дел), она все же заметно повысилась по сравнению с прошлогодним результатом, на 11,2 процентных пункта. Произошло это, как можно видеть, в первую очередь за счет уменьшения доли некритичных запросов/замечаний – с 39,2% по опросу 2018 г. до 26,1% по последним данным. Явно на этот показатель повлияло улучшение ситуации с некритичными замечаниями Совета по этике.

Диаграмма 6



Источник: данные опроса АОКИ

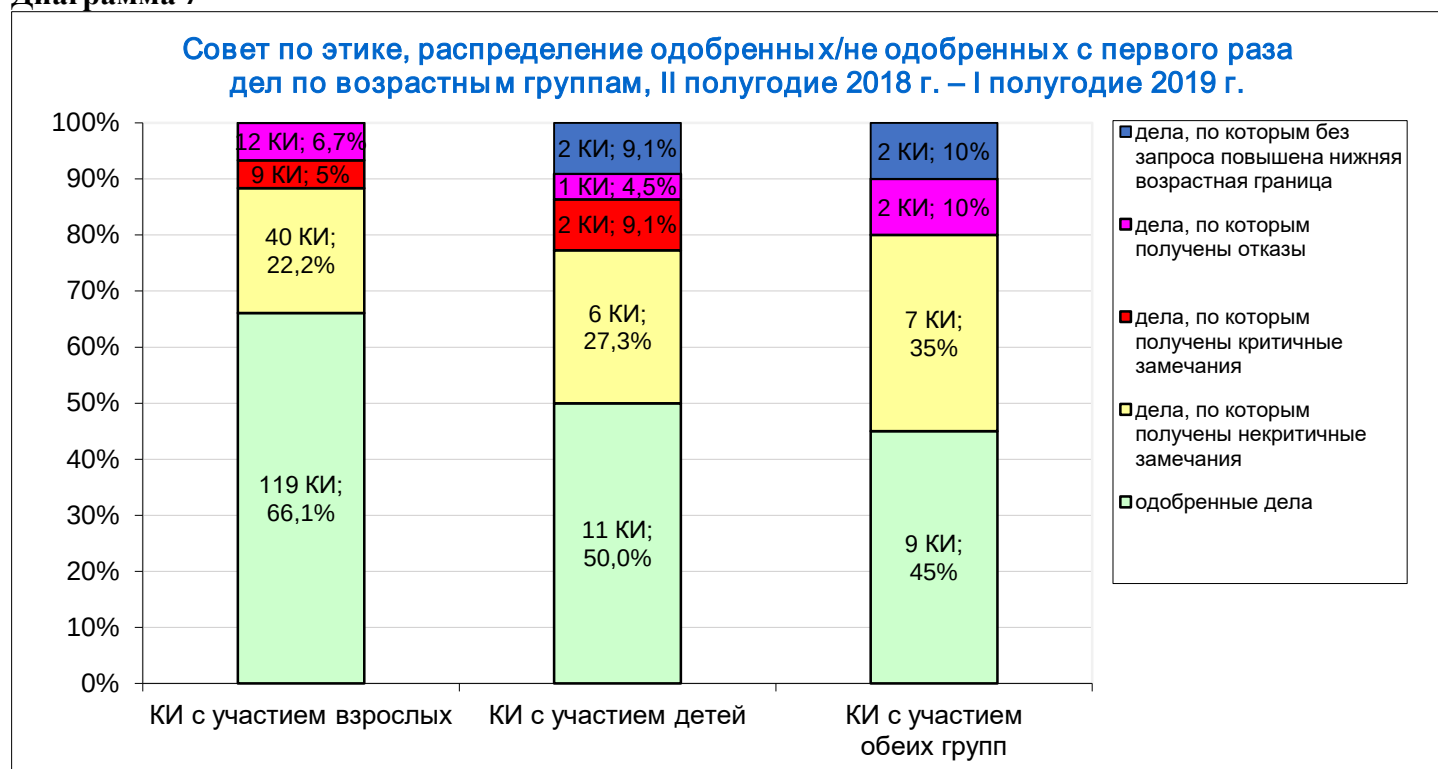
Доля критичных замечаний и отказов, напротив, подросла с 21,1% до 24,8%. Произошло это за счет роста числа отказов. Всего по итогам обеих экспертиз отказано в одобрении 17 ММКИ (7,7% от всех рассмотренных дел). В прошлогоднем опросе таких было лишь пять (2,6%). К сожалению, причиной роста числа отказов стала также экспертиза Совета по этике. Напомним, что на этот орган пришлась львиная их доля – 15 против трех ММКИ, «завернутых» экспертизой ФГБУ. Нетрудно догадаться, что одно исследование получило отказ обеих экспертных организаций (впрочем, после повторной подачи на него все же было получено разрешение Минздрава России).

Наконец, доля протоколов, в которых была повышена нижняя возрастная граница, составила 1,8% (четыре ММКИ) против 3,6% годом ранее.

На диаграммах 7 и 8 читатель может познакомиться с тем, насколько результаты экспертизы Совета по этике и ФГБУ зависят от возрастной группы участников рассматриваемого исследования (взрослые, дети или и те, и другие). А зависимость эта явно наблюдается, причем в обеих экспертных организациях.

Так, в Совете по этике (диаграмма 7) протокол с участием только взрослых пациентов имел шанс на одобрение без каких-либо замечаний в 66,1% случаев, а вот с участием педиатрической популяции – только в 50%. Еще меньшую вероятность пройти экспертизу данного органа без сучка и задоринки имели протоколы, включавшие обе возрастные группы – 45%. В то же время большая часть замечаний Совета по этике по всем трем типам протоколов носит несущественный характер, хотя совокупная доля дел с критичными замечаниями и отказами, а также случаями самовольного изменения возраста популяции явно выше в педиатрических протоколах (22,7%), чем в смешанных (20%). В исследованиях же с участием взрослой популяции она составила лишь 11,7% – 9 ММКИ с критичными замечаниями и 12 отказов.

Диаграмма 7

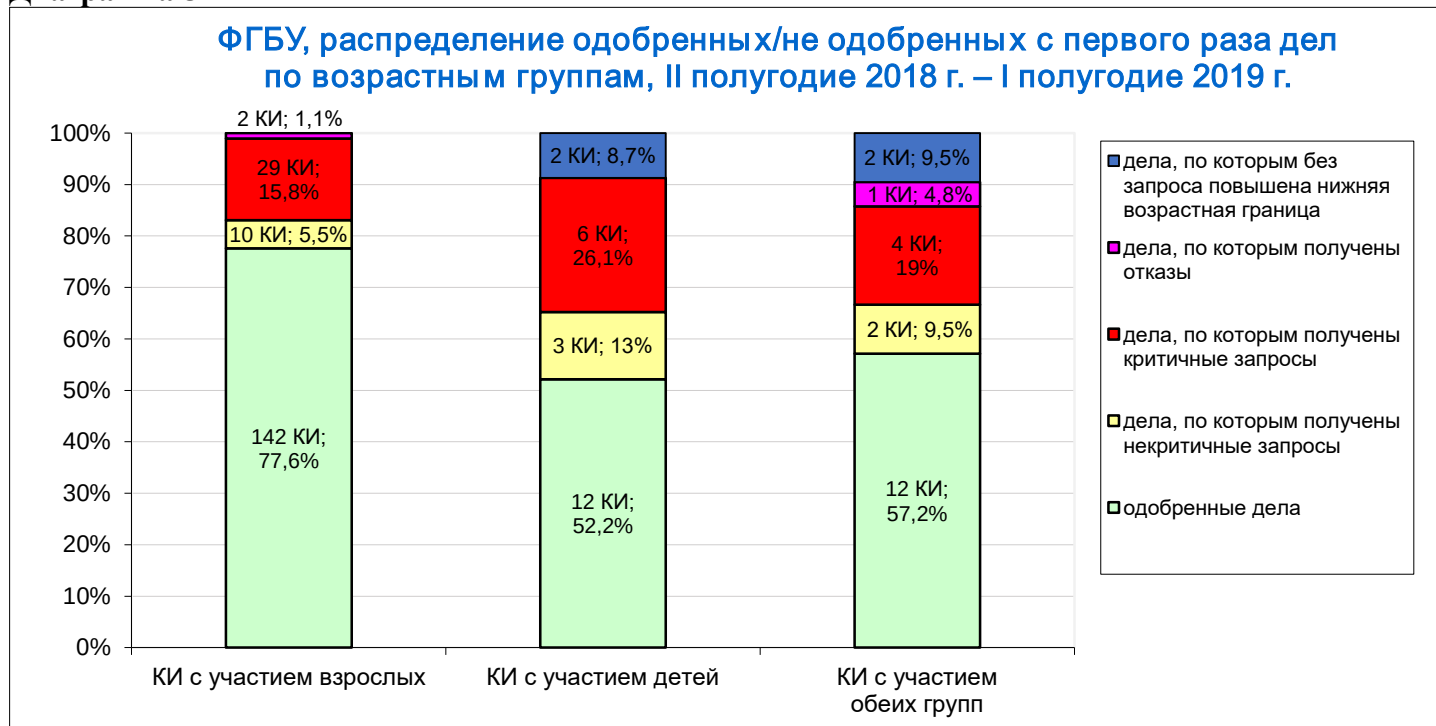


Источник: данные опроса АОКИ

С экспертизой ФГБУ ситуация несколько иная, хотя влияние «возрастного фактора» тут, пожалуй, даже более выражено. Так, без дополнительных запросов экспертного органа рассматривалось 77,6% «взрослых» протоколов, тогда как с участием обеих возрастных групп – уже 57,2%, а только детей –

52,2%. Как мы помним, среди запросов ФГБУ большая часть относится к критичным, т.е. они чаще касаются протокола либо информации в брошюре исследователя, тогда как запросы Совета по этике в основном затрагивают не столь значимые вопросы и обычно связаны с формулировками в информированном согласии. Совокупная доля дел, получивших критичные запросы либо отказы ФГБУ, составила среди ММКИ с участием взрослой популяции 16,9%, в исследованиях с участием разных возрастных групп – 33,3%, а с участием только детей – 34,8% (сюда же включены протоколы, по которым без уведомления заявителя был сокращен возрастной диапазон участников исследования).

Диаграмма 8



Источник: данные опроса АОКИ

Следующий аспект, на который мы неизменно обращаем внимание при анализе, – как распределяются результаты экспертизы в зависимости от терапевтических областей планируемых исследований. В таблице 1 и на диаграмме 9 можно наблюдать, каким оказалось данное распределение для экспертизы Совета по этике.

Хуже всего (впрочем, как обычно) дела обстоят с исследованиями в области психиатрии. Были получены отказы по пяти из 12 протоколов. Это треть всех отказов Совета по этике в ММКИ, учтенных в нашем опросе. Причем по одному исследованию не помогла и повторная подача – она тоже завершилась отказом. После этого спонсор принял решение отказаться от российских центров, а поскольку он планировал продолжение исследования (изначально было заявлено два последовательных протокола), то наша страна лишилась сразу двух международных исследований в области психиатрии. Еще три протокола, получившие отказ, после повторной подачи все же были одобрены. И, наконец, по одному протоколу получены критичные и некритичные замечания, после устранения которых исследование все же было одобрено. Однако общая картина выглядит довольно удручающе: лишь 42% протоколов в области психиатрии были одобрены с первого раза.

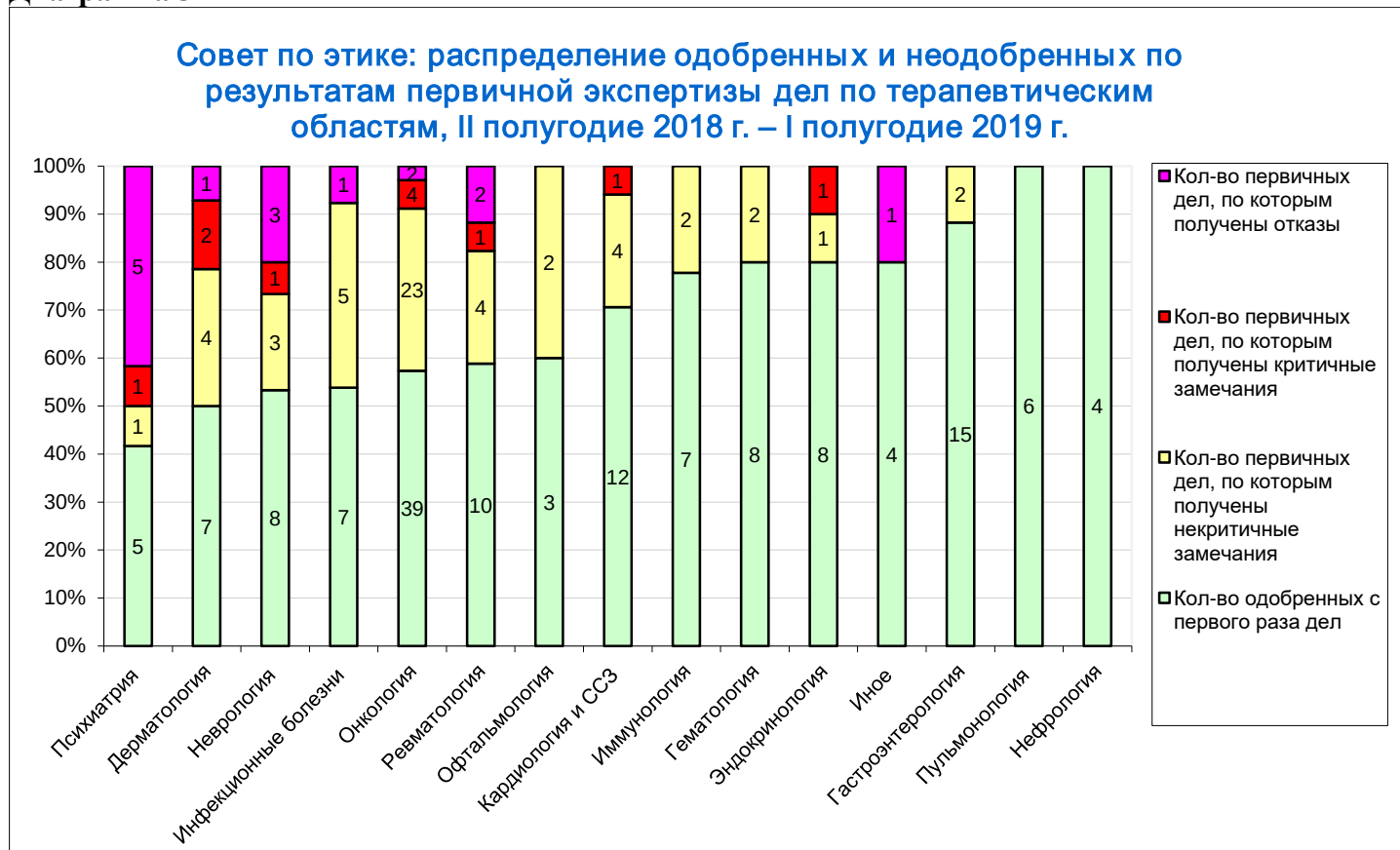
Чуть больше, но тоже низкими, были доли одобренных с первого раза заявок на исследования в дерматологии (50%), неврологии (53%), инфекционных заболеваниях (54%) и онкологии (57%). За онкологией мы также пристально наблюдаем в связи с деятельностью Совета по этике, прежде всего из-за важности и весомости этого направления для рынка клинических исследований в России. И, хотя доля одобренных с первого раза заявок в онкологии оказалась выше, чем годом ранее, очевидно, что этот результат по-прежнему оставляет желать лучшего.

Таблица 1

Совет по этике: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям, II полугодие 2018 г. – I полугодие 2019 г.									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотренных первичных дел	Кол-во одобренных с первого раза дел	% одобренных с первого раза дел от общего числа рассмотренных	Кол-во первичных дел, по которым получены некритичные замечания	% дел с некритичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные замечания	% дел с критичными замечаниями и от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	% дел с отказами от общего числа рассмотренных дел
Онкология	68	39	57%	23	34%	4	5,9%	2	2,9%
Гастроэнтерология	17	15	88%	2	12%	0	0,0%	0	0,0%
Ревматология	17	10	59%	4	24%	1	5,9%	2	11,8%
Кардиология и ССЗ	17	12	71%	4	24%	1	5,9%	0	0,0%
Неврология	15	8	53%	3	20%	1	6,7%	3	20,0%
Дерматология	14	7	50%	4	29%	2	14,3%	1	7,1%
Инфекционные болезни	13	7	54%	5	38%	0	0,0%	1	7,7%
Психиатрия	12	5	42%	1	8%	1	8,3%	5	41,7%
Гематология	10	8	80%	2	20%	0	0,0%	0	0,0%
Эндокринология	10	8	80%	1	10%	1	10,0%	0	0,0%
Иммунология	9	7	78%	2	22%	0	0,0%	0	0,0%
Пульмонология	6	6	100%	0	0%	0	0,0%	0	0,0%
Офтальмология	5	3	60%	2	40%	0	0,0%	0	0,0%
Нефрология	4	4	100%	0	0%	0	0,0%	0	0,0%
Иное	5	4	80%	0	0%	0	0,0%	1	20,0%
Итого	222	143	64%	53	24%	11	5,0%	15	6,8%

Источник: данные опроса АОКИ

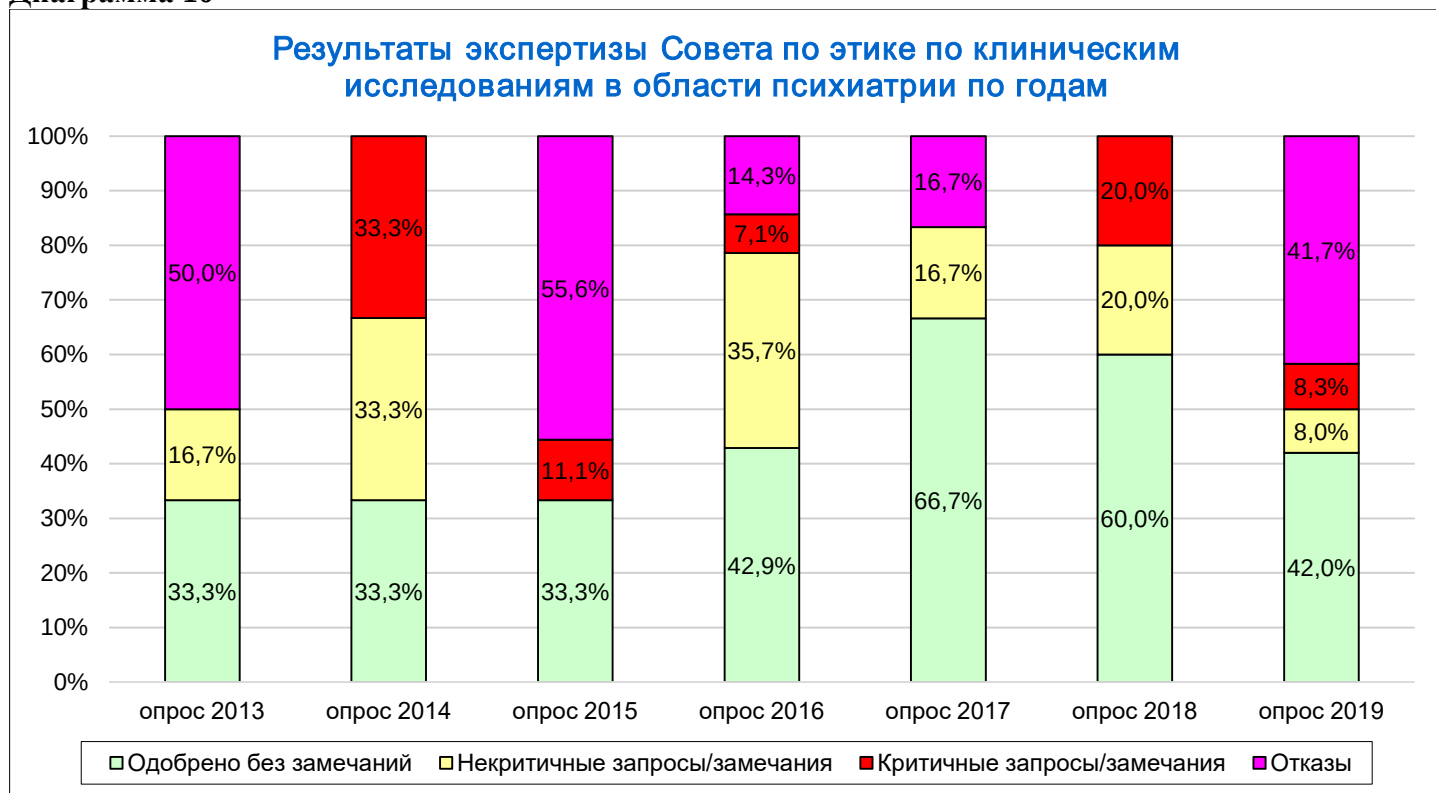
Диаграмма 9



Источник: данные опроса АОКИ

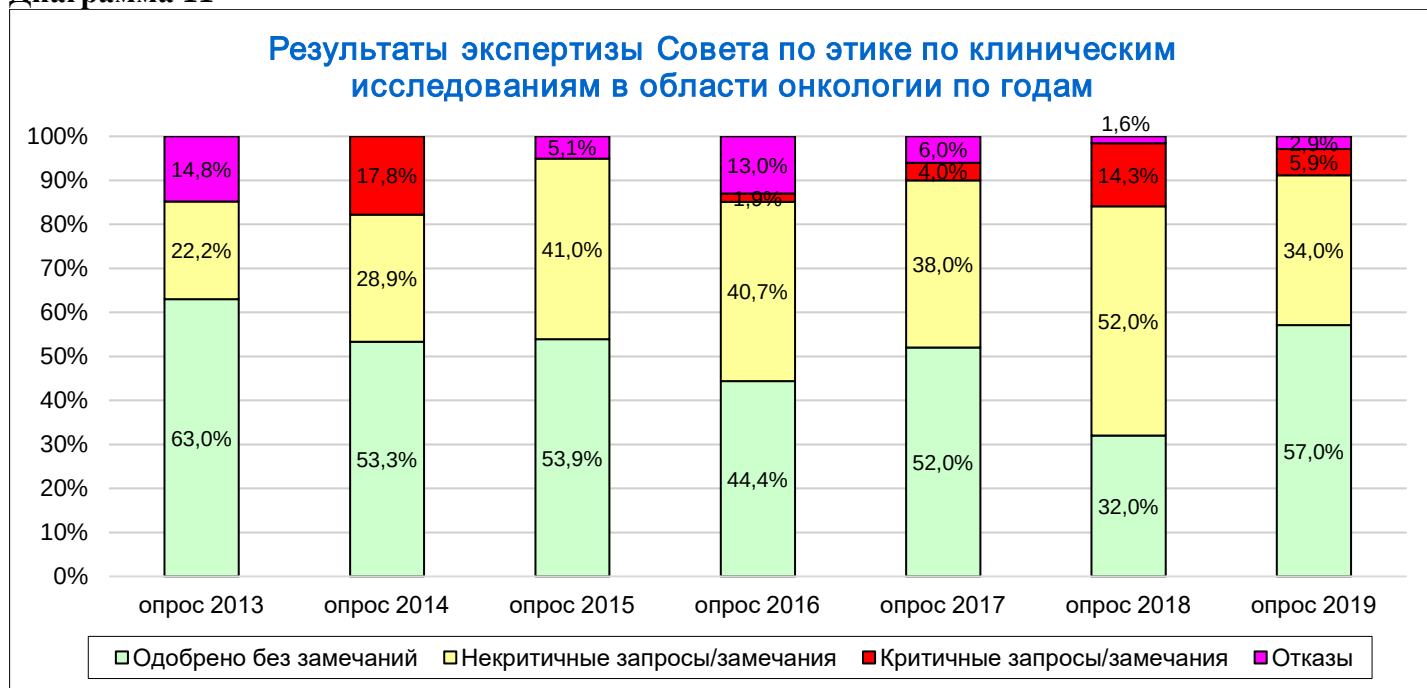
На диаграммах 10 и 11 можно проследить, как распределялись «вердикты» Совета по этике в двух беспокоящих нас областях, психиатрии и онкологии, по годам.

Диаграмма 10



Источник: данные опроса АОКИ

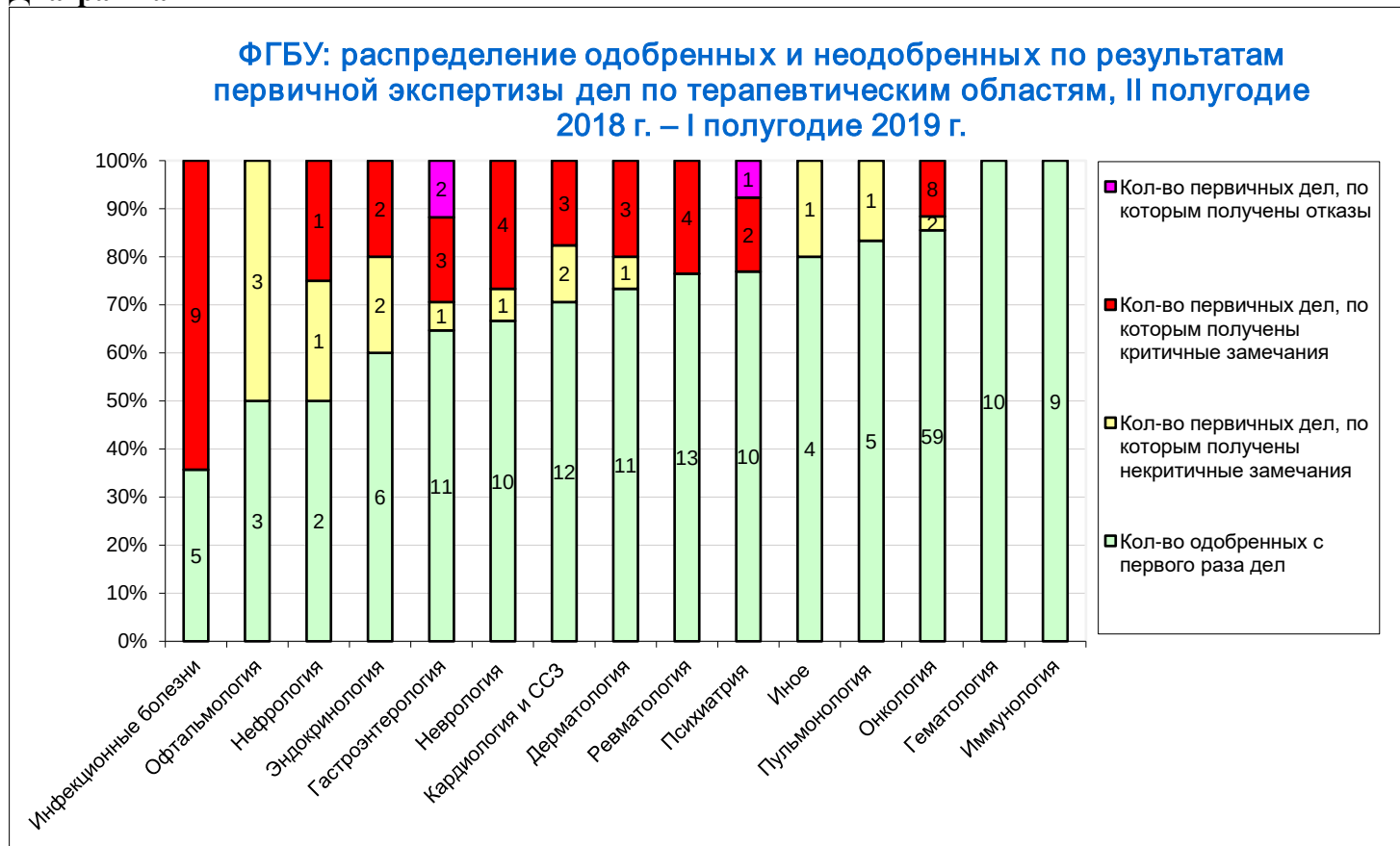
Диаграмма 11



Источник: данные опроса АОКИ

В таблице 2 и на диаграмме 12 показано, как распределились по терапевтическим областям результаты экспертизы ФГБУ. И вновь, как и в предыдущие годы, самой проблемной областью для этого экспертного органа остаются инфекционные заболевания. Лишь 35,7% заявок (пять из 14 протоколов) смогли пройти экспертизу без запросов со стороны ФГБУ. Как и в случае с Советом по этике, мы решили построить распределение решений ФГБУ в данной терапевтической области по годам (диаграмма 13).

Диаграмма 12



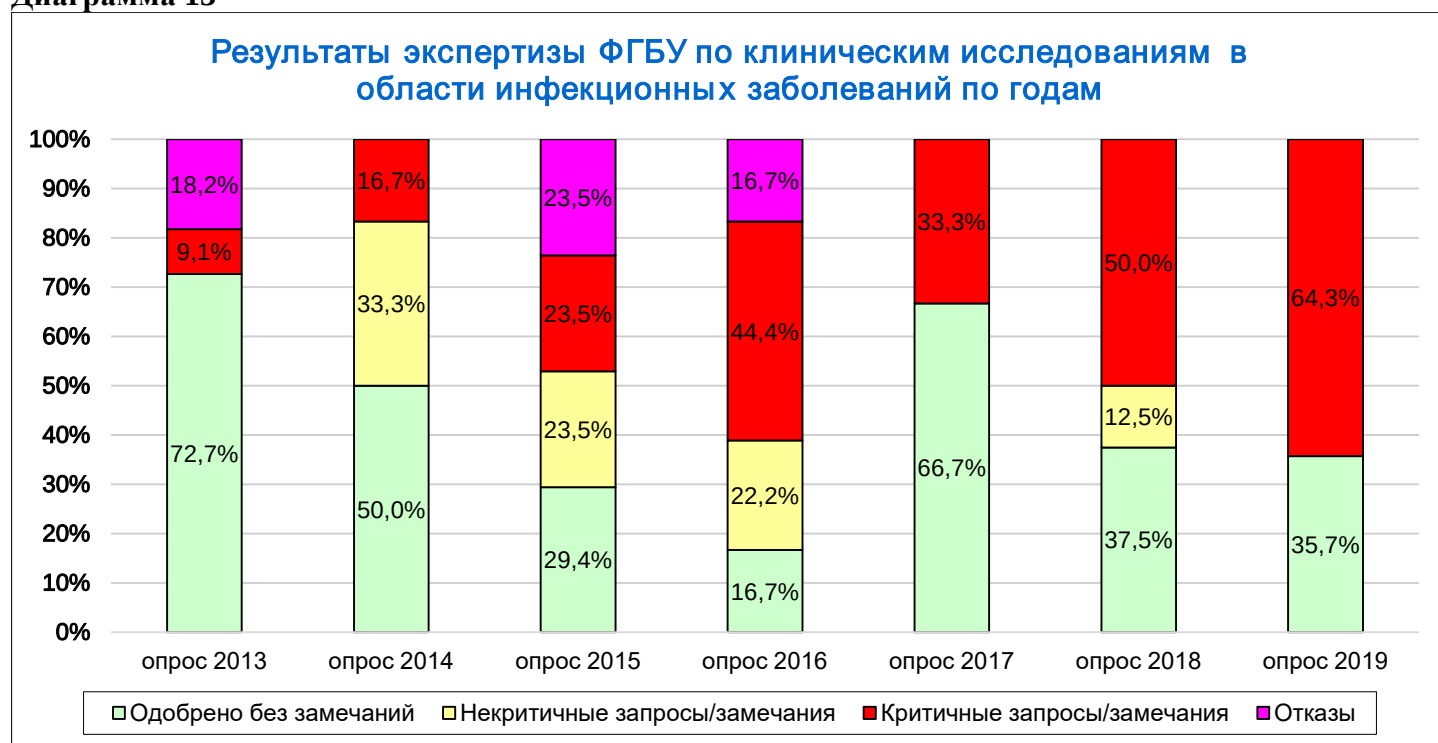
Источник: данные опроса АОКИ

Таблица 2

ФГБУ: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям, II полугодие 2018 г. – I полугодие 2019 г.									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотренных первичных дел	Кол-во одобренных с первого раза дел	% одобренных с первого раза дел от общего числа рассмотренных	Кол-во первичных дел, по которым получены не критичные замечания	% дел с не критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные замечания	% дел с критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	% дел с отказами от общего числа рассмотренных дел
Онкология	69	59	85,5%	2	2,9%	8	11,6%	0	0,0%
Гастроэнтерология	17	11	64,7%	1	5,9%	3	17,6%	2	11,8%
Ревматология	17	13	76,5%	0	0,0%	4	23,5%	0	0,0%
Кардиология и ССЗ	17	12	70,6%	2	11,8%	3	17,6%	0	0,0%
Дерматология	15	11	73,3%	1	6,7%	3	20,0%	0	0,0%
Неврология	15	10	66,7%	1	6,7%	4	26,7%	0	0,0%
Инфекционные болезни	14	5	35,7%	0	0,0%	9	64,3%	0	0,0%
Психиатрия	13	10	76,9%	0	0,0%	2	15,4%	1	7,7%
Гематология	10	10	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Эндокринология	10	6	60,0%	2	20,0%	2	20,0%	0	0,0%
Иммунология	9	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Пульмонология	6	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%	0	0,0%
Офтальмология	6	3	50,0%	3	50,0%	0	0,0%	0	0,0%
Нефрология	4	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	0	0,0%
Иное	5	4	80,0%	1	20,0%	0	0,0%	0	0,0%
Итого	222	166	74,8%	14	6,3%	39	17,6%	3	1,4%

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 13



Источник: данные опроса АОКИ

Рассмотрим, как компании оценивают справедливость запросов и замечаний экспертных организаций. Параметр, несомненно, субъективный, однако он, как представляется, довольно хорошо отражает отношение заявителей. Его динамику за годы наших наблюдений, довольно любопытную, можно проследить на диаграммах 14 и 15.

Напомним, что оценка осуществляется по трем критериям: «согласны», «согласны частично» и «не согласны». В тех случаях, когда по одному протоколу получено несколько замечаний, с частью из которых компания согласна, а с частью – нет, данное дело включается в категорию «согласны частично». Но если с основным замечанием компания была не согласна, а остальные носили второстепенный характер, дело включается в категорию «не согласны».

Прежде чем приступить к анализу полученных результатов, хотелось бы отметить два момента. Во-первых, напомним, что исторически заявители более лояльны к экспертизе Совета по этике, чем ФГБУ, так как учитывать замечания первого обычно проще. Как правило, они не затрагивают протокол и брошюру исследователя, а касаются информации для пациента, то есть, по нашей классификации, являются «некритичными». Отношение к некритичным замечаниям обычно более спокойное, что, несомненно, влияет на субъективную оценку заявителя. Тем более, что очень часто респонденты на эмоциональном уровне путают оценку «согласен» с другим аспектом, который будет проанализирован в следующем подразделе, – учла или нет компания полученные замечания. Так, по ответам заметно, что ответ «учли» часто повышает степень согласия. Хотя, если задуматься, такого рода связь совсем не обязательна: учитывать зачастую приходится и те замечания, справедливость которых вызывает сомнения.

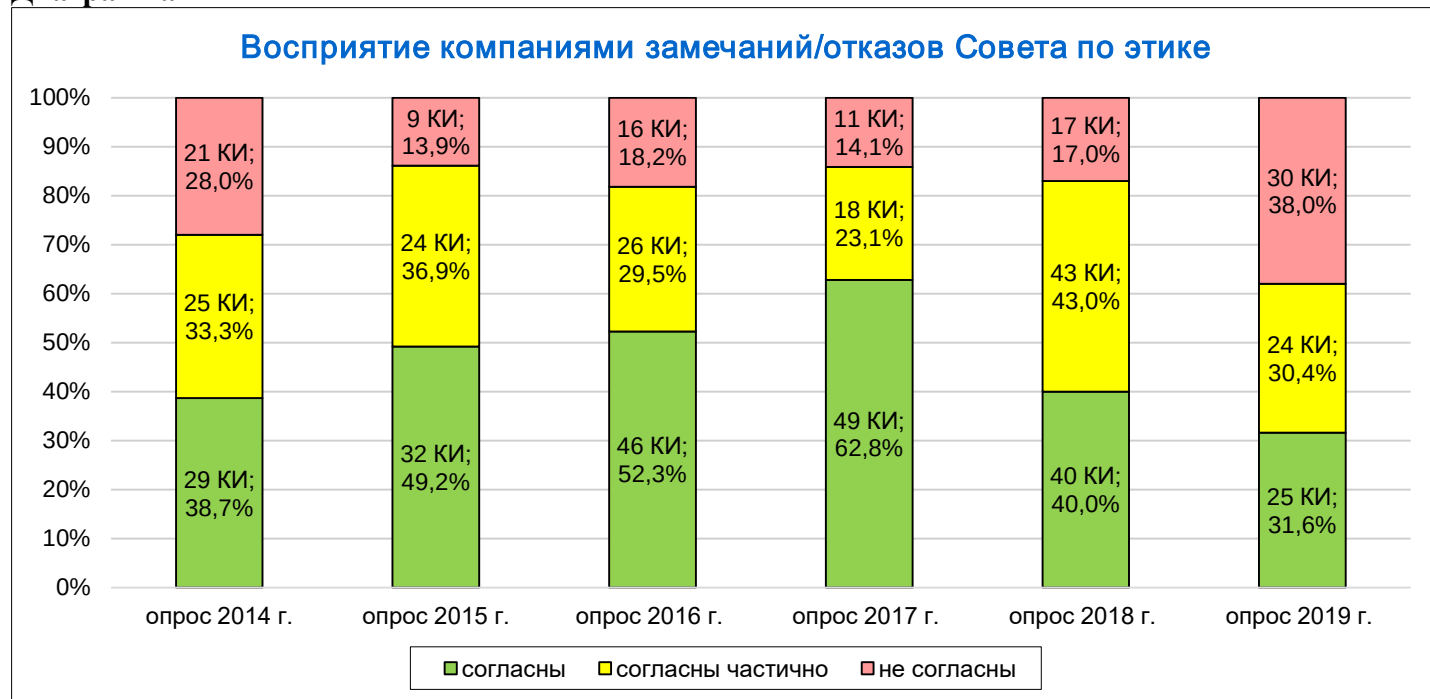
Например, типичным замечанием Совета по этике в последние годы стало требование дополнить информацию для пациента «списком разрешенных и запрещенных препаратов согласно протоколу». В протоколе этот раздел может занимать 3–5 страниц. А в информации для пациента, как правило, содержится стандартная формулировка о том, что нельзя принимать новые препараты без консультации с врачом-исследователем. Но Совет по этике упорно добивается перепечатывания всей этой информации, не видя другой стороны медали: невозможно беспрестанно увеличивать объем «информационного листка» без ущерба его понятности для пациента. Все же способность восприятия информации в

письменной форме имеет свои ограничения, а ведь пациента еще и просят расписаться в том, что он прочел все. Уже сейчас средний объем «информационного листка» достигает 25–30 страниц, дополнять их еще 3–5 страницами текста при том, что решение о назначении/разрешении применения тех или иных препаратов находится в компетенции врача-исследователя, – спорное требование. Тем не менее, часть компаний, получив подобное предписание, покорно пишут: «согласны, учли». Учили – да. Но есть определенные сомнения в том, что центральная команда при подготовке глобальной версии информации для пациента по невнимательности не приняла в расчет важный для участника исследования вопрос.

Вторая интересная особенность, которую мы заметили за шесть лет наблюдений. Положим, есть некое требование экспертного органа, не вполне справедливое, но выполнение которого не слишком затрудняет заявителя (то есть барьер есть, но он преодолим). Когда подобное требование только появляется, оно чаще получает оценку «не согласны». Но если оно повторяется от экспертизы к экспертизе, происходит адаптация. Все больше и больше респондентов реагируют на него как «согласны частично» или даже «согласны». Имеет ли здесь место «стокгольмский синдром» или какой-то иной психологический феномен – судить не нам. Можем лишь констатировать, что столкнулись с подобным явлением, и оно, несомненно, оказывает влияние на конечные результаты.

Начнем с оценки заявителями деятельности Совета по этике (диаграмма 14). Видно, что доля ответов «согласны» была наиболее высокой в опросе 2017 г., 62,8%, и резко снизилась в опросе 2018 г. – сразу на 22,8 процентных пункта. Опрос этого года показал еще большее снижение, теперь заявители согласны с полученными замечаниями лишь в 31,6% случаев. Зато существенно выросла и достигла своего исторического максимума доля случаев, когда заявители не были согласны с позицией Совета по этике (38%). Причем эти показатели не совсем совпадают с изменениями результатов экспертизы Совета по этике по годам (диаграмма 5). Там, как мы помним, наименьшая доля дел, одобренных без замечаний, пришлось на опрос 2018 г., а опрос 2019 г. показал улучшение ситуации. Однако это улучшение не отразилось на оценках заявителей. Пока наблюдается лишь рост недоверия и, соответственно, неудовлетворенности качеством экспертизы Совета по этике.

Диаграмма 14



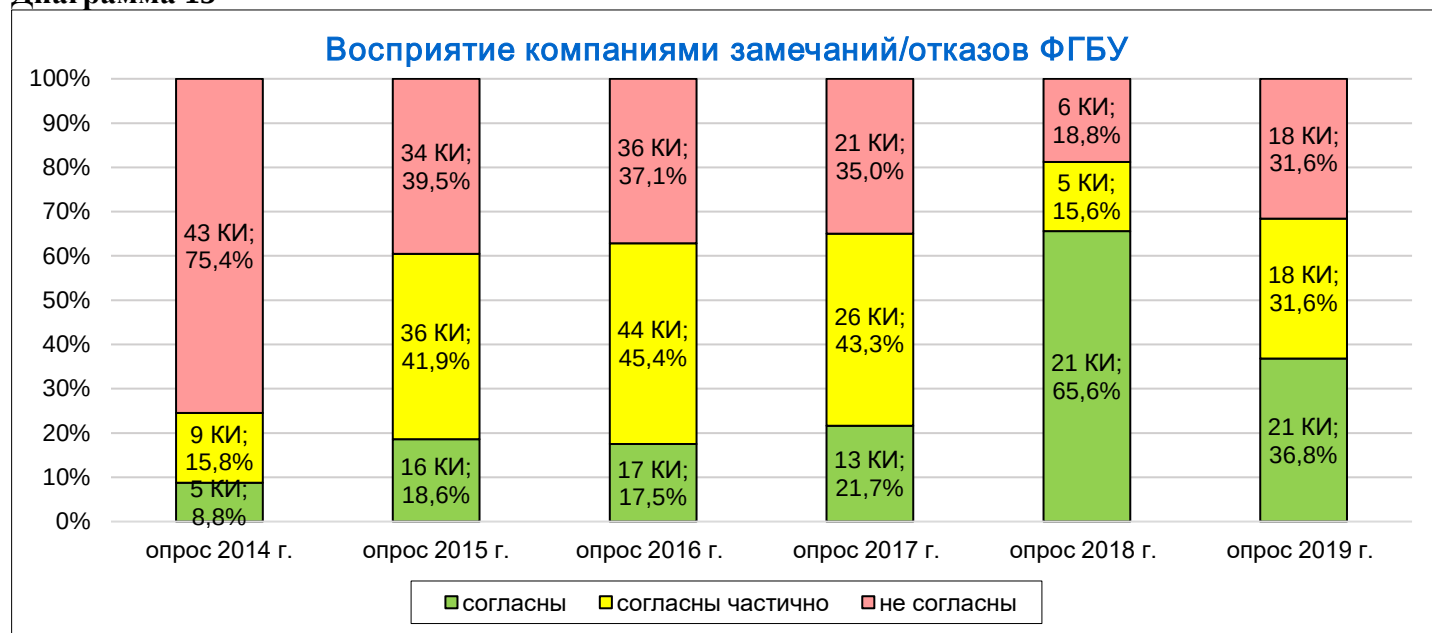
Источник: данные опроса АОКИ

Иная картина наблюдается при анализе оценок экспертизы ФГБУ (диаграмма 15).

Самый низкий уровень доверия этому экспертному органу наблюдался в опросе 2014 г. (по итогам II половины 2013 г. и I половины 2014 г.) – заявители соглашались с экспертными замечаниями лишь в 8,8% случаев, в 15,8% они выражали частичное согласие и в 75,4% случаев были абсолютно не согласны.

Далее происходит качественный скачок, и на протяжении трех следующих лет картина явно улучшается, однако доля дел, в которых заявители соглашались с выводами экспертизы, остается достаточно низкой – в диапазоне 17,5–21,7%. Рост доверия, скорее всего, можно связать с тем, что до 2014 г. ФГБУ было лишено права делать запрос заявителю и могло лишь одобрить либо отказать в проведении исследования. Позже появилась опция запроса, что позволило получить хоть какую-то обратную связь с экспертным органом и, соответственно, немного повысить уровень взаимопонимания. Однако вопросов к качеству экспертизы ФГБУ оставалось много, о чем мы не раз писали в своих бюллетенях (см. *информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 9 и 11*), а также в [открытом письме АОКИ Министру здравоохранения В. Скворцовой](#)¹.

Диаграмма 15



Источник: данные опроса АОКИ

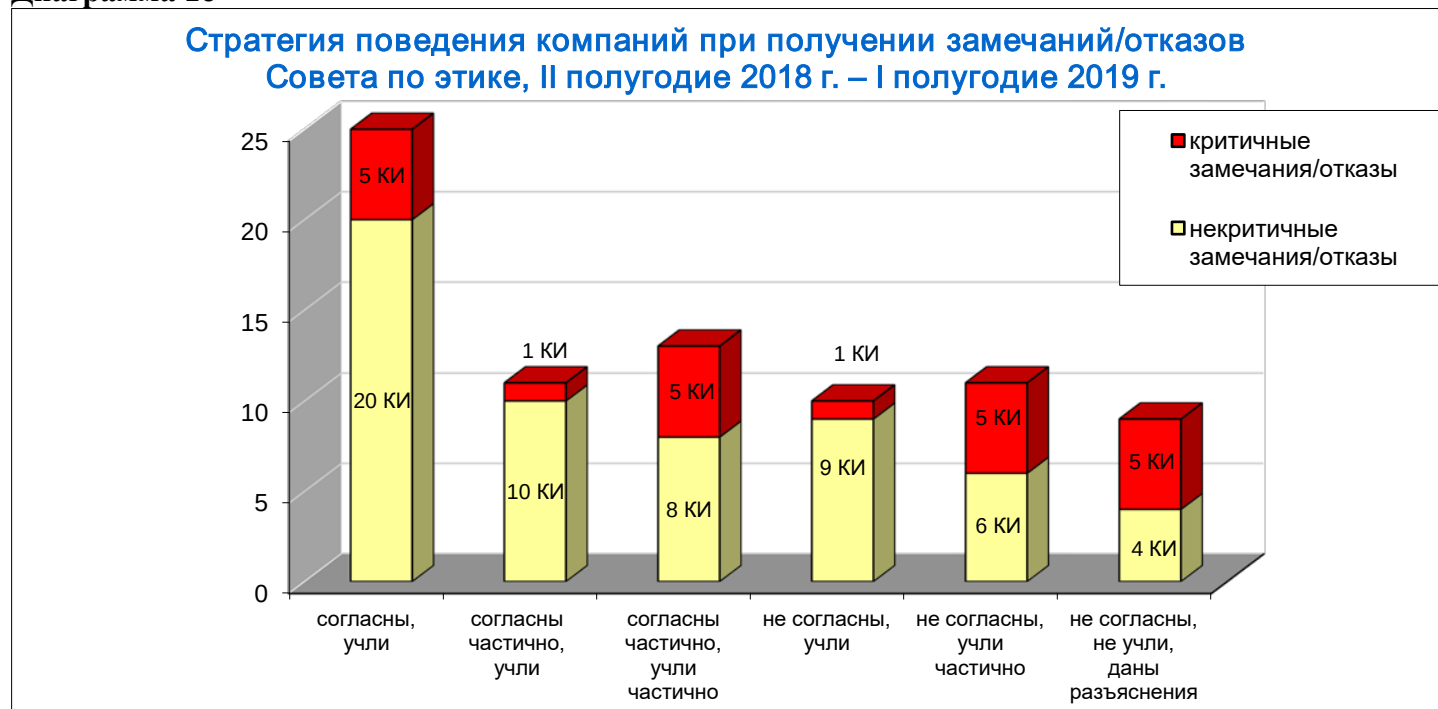
В 2016 г. произошло значимое для рынка событие – смена в руководстве экспертного органа. Учитывая ретроспективный характер наших опросов (охватывают вторую половину предыдущего и первую половину текущего года), необходимое время для перестройки системы, а также длительность самого процесса экспертизы и некоторую инертность рынка, качественный скачок в оценках заявителей мы увидели лишь в опросе 2018 г. Тогда уровень доверия ФГБУ сразу вырос более чем на 40 процентных пунктов и составил 65,6%, а доля дел, в которых заявители были не согласны с результатами экспертизы, упала с 35% до рекордных 18,8%. Последний опрос выровнял картину, доверие оценкам ФГБУ несколько понизилось, однако и этот результат кажется довольно приличным: доля дел, где заявители были согласны с выводами экспертов, составила 36,8%, а доли дел, где компании были согласны частично либо полностью не согласны, оказались равными – по 31,6%. Стоит также отметить, что собранные нами оценки качества экспертизы согласуются с результатами экспертизы ФГБУ разных лет, представленными на диаграмме 5.

На диаграмме 16 можно видеть, каким образом заявители действовали при получении запросов и замечаний со стороны Совета по этике. Наиболее распространенной стратегией (впрочем, как обычно) оказалась «согласны, учли» – 25 случаев. Остальные типы поведения распределились более-менее равномерно. Эти данные трудно оценить без учета их динамики. На диаграмме 17 видно, как на протяжении шести лет менялась стратегия поведения компаний при получении замечаний Совета по этике. Похожую картину мы наблюдали на диаграмме 14, тем более что один из параметров – уровень согласия с полученным замечанием – тот же. Однако здесь также видно, как именно компании

¹ <https://pharmvestnik.ru/articles/otkrytoe-pisjmo-aoki-ministru-zdravooxranenija-rf-v-i-skvortsovoj.html>

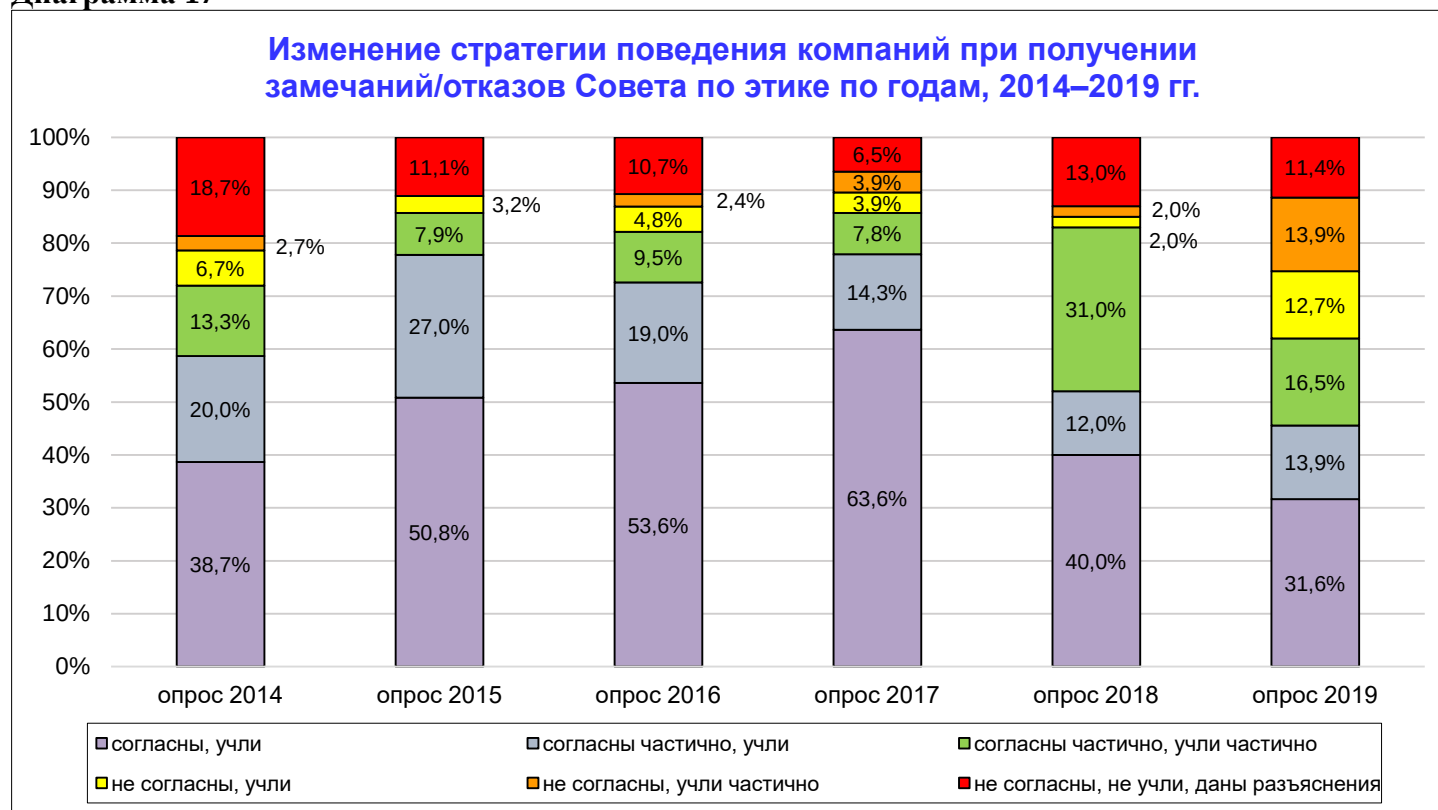
предпочитают действовать в ответ на полученные замечания. Заметно, что в последнем опросе явно сокращается доля дел, где заявители безусловно согласны и учитывают замечания, и растет доля дел, где уровень несогласия высокий, но тем не менее заявители были вынуждены полностью или частично учесть замечания Совета по этике. Так, сектора «не согласны, учли» (желтый) и «не согласны, учли частично» (оранжевый) выросли с 2% в опросе 2018 г. до 12,7% и 13,9% соответственно по результатам опроса этого года.

Диаграмма 16



Источник: данные опроса АОКИ

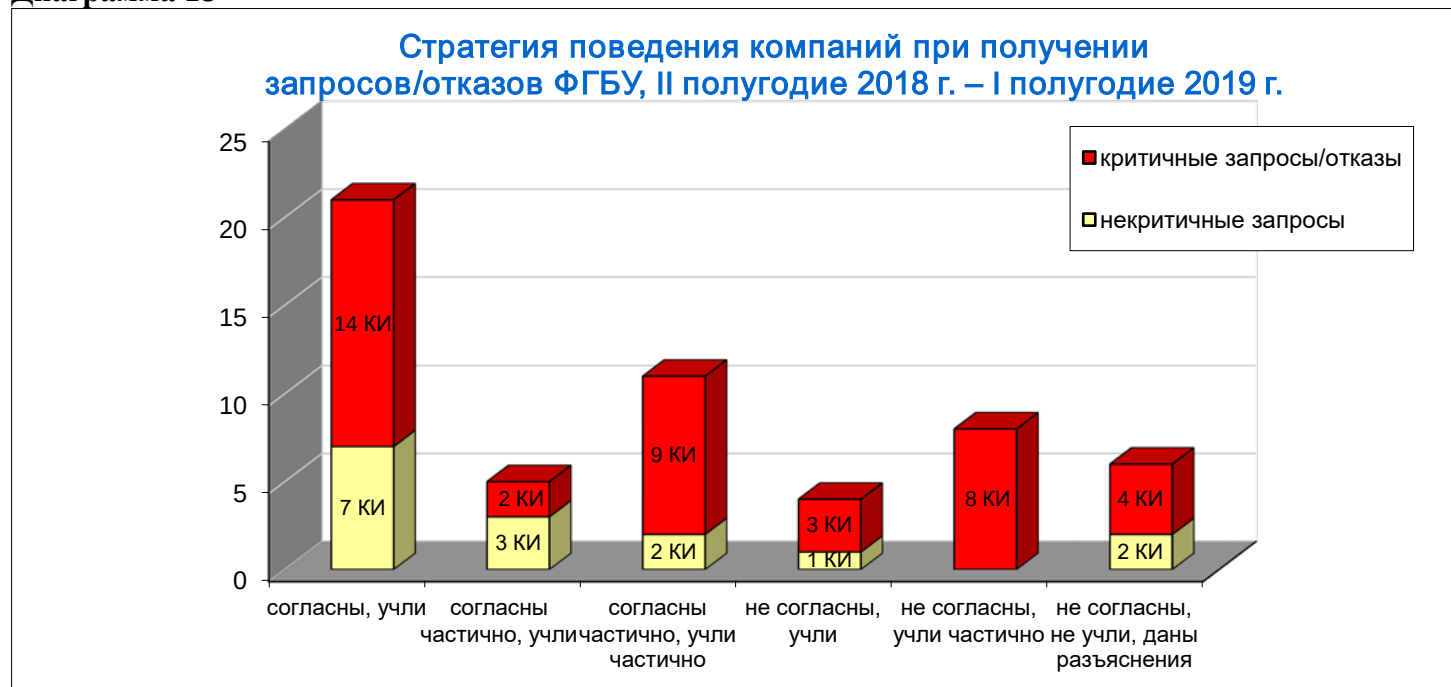
Диаграмма 17



Источник: данные опроса АОКИ

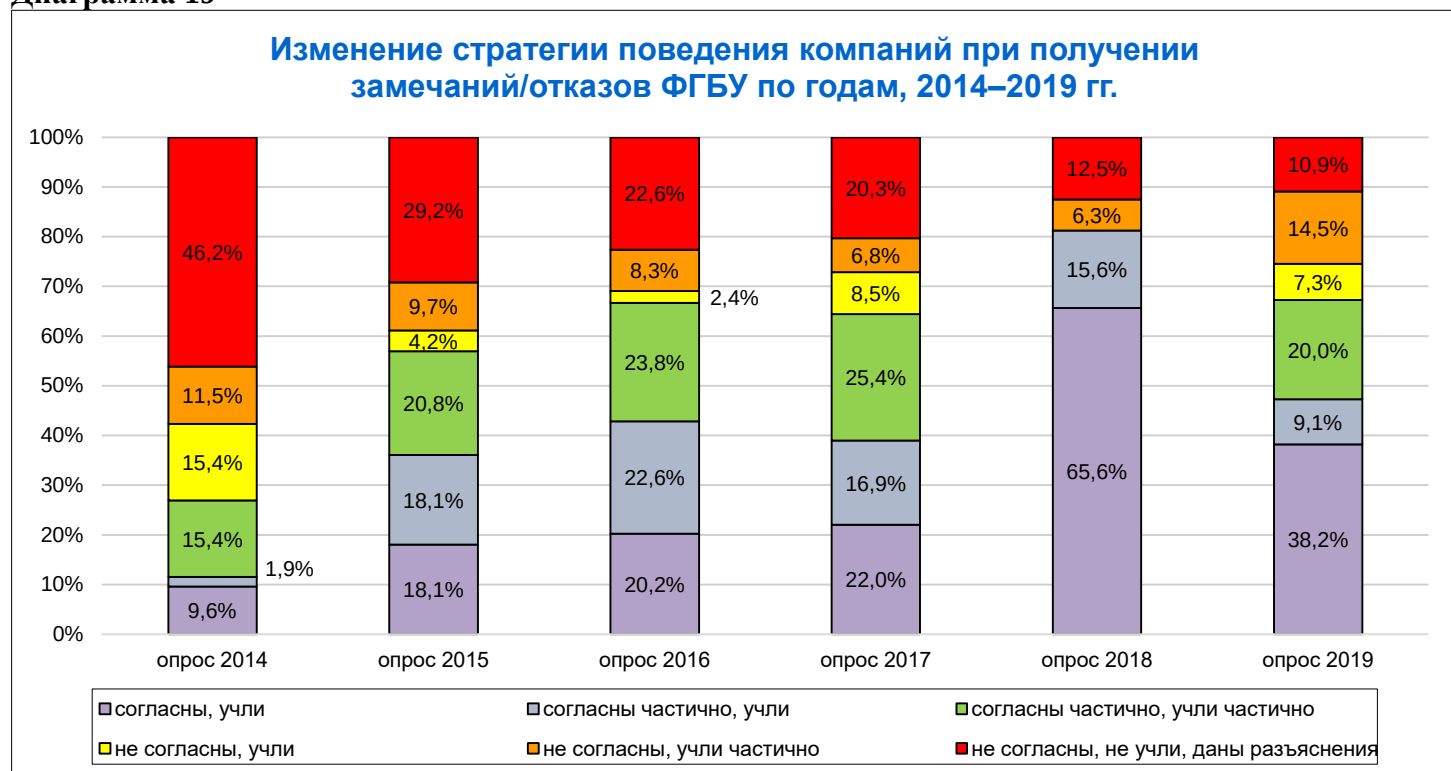
На диаграммах 18 и 19 можно наблюдать стратегию поведения компаний по данным последнего опроса и, соответственно, ее изменение из года в год, при получении замечаний ФГБУ. Здесь, по данным опроса 2019 г., как и во взаимоотношениях с Советом по этике, преобладает стратегия «согласны, учли», однако, как прослеживается на диаграммах, так было далеко не всегда. Оценивая картину в целом и помня, что большинство запросов ФГБУ, в отличие от Совета по этике, относятся к «критичным», можно сказать, что взаимодействие с этим экспертным органом на сегодняшний день протекает более гладко.

Диаграмма 18



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 19



Источник: данные опроса АОКИ

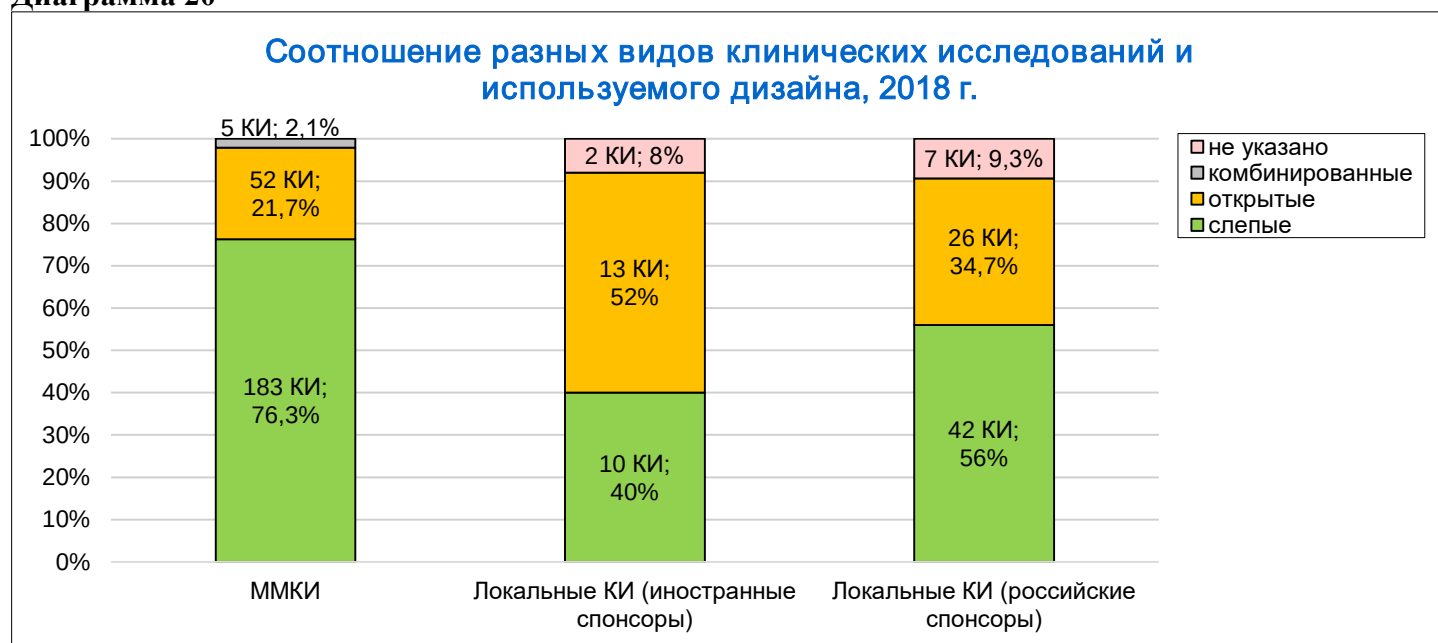
СООТНОШЕНИЕ ВИДОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДИЗАЙНА

В этот раз мы решили представить на суд читателей новый аналитический материал, попытавшись посмотреть на российский рынок клинических исследований еще под одним углом: дать общую, пусть грубую пока, оценку дизайна планируемых в России клинических исследований. А именно – изучить практику использования слепого метода в различных видах исследований.

Понятно, что использование метода маскировки, предназначенного для снижения субъективности в получаемых результатах исследования, зависит от разных факторов: фазы разработки препарата, цели конкретного исследования и других параметров дизайна, конкретного заболевания и методики его лечения и т.д., и т.п. Однако же мы предположили, что при прочих равных соотношение слепых и открытых исследований в международных и локальных проектах должно быть (в идеале, конечно) одинаковым. При этом мы понимали, что на практике это, скорее всего, не так. Чтобы проверить свое предположение, мы в очередной раз проанализировали реестр выданных Минздравом разрешений на клинические исследования. Мы взяли выборку разрешений за 2018 г., исключив из нее все исследования биоэквивалентности, все исследования I фазы, а также все несравнительные исследования. Оставшуюся выборку разделили на слепые и открытые исследования. Ориентировались, как обычно, на название протокола, в случае с ММКИ сверяясь, при наличии сомнений, с международными базами. Для локальных исследований эта опция была недоступна, поэтому небольшая часть исследований осталась неидентифицированной.

Получившиеся результаты представлены на диаграмме 20.

Диаграмма 20



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Честно говоря, результаты поначалу несколько удивили. Конечно, мы предполагали, что доля открытых исследований будет выше в локальных исследованиях, чем в ММКИ. Однако мы не ожидали, что в локальных исследованиях доля протоколов с открытым дизайном окажется больше у иностранных спонсоров, чем у российских. Да еще настолько больше. Для зарубежных препаратов она составила 52% – больше половины всей выборки, тогда как для отечественных – 34,7%. Нас невольно взяла гордость за отечественных производителей. Ведь если считать за условный «эталон» соотношение открытых и слепых исследований в ММКИ, то отечественные спонсоры отличаются по долям открытых исследований не так уж значительно – на 13 процентных пунктов. Разница между долями проектов с открытым дизайном в ММКИ и локальных исследованиях зарубежных спонсоров гораздо больше – уже 30,3 процентных пункта.

Впрочем, немного подумав, мы нашли вполне рациональное объяснение полученной картине. Российские спонсоры, во всяком случае часть из них, планируя локальные исследования, тем не менее держат в голове перспективу выхода на рынки других стран. И в этом случае они должны серьезнее подходить к проработке дизайна исследования. Перед иностранными спонсорами, решившимися на локальные исследования в России, такая задача не стоит. Их главная цель – удовлетворить российского регулятора. А коли он удовлетворен, то какой смысл усложнять себе жизнь? И здесь хочется в очередной раз передать привет законодателю, принявшему директиву об обязательности локальных регистрационных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РОСЗДРАВНАДЗОРА ЗА 2018 г.

В 2017 г. мы были вынуждены прервать традиционный мониторинг итогов проверок Росздравнадзора, так как реформа контрольно-надзорной деятельности в России повлекла за собой ряд существенных изменений в работе проверяющих органов. К сожалению, мы располагаем лишь неполными данными о результатах за 2018 г., которые к тому же невозможно сопоставить с данными прошлых лет, так как другим стал сам подход к проверкам. В 2018 г. инспекторы стали использовать проверочные листы со списками контрольных вопросов, в частности специальный лист для оценки соблюдения требований к проведению клинических исследований. Разделы проверочного листа в основном соответствуют сторонам, вовлеченным в проведение исследования согласно GCP: спонсор, исследовательская команда, локальный этический комитет (ЛЭК). Кроме того, некоторые контрольные вопросы касаются обязанностей, которые российское законодательство возлагает на медицинскую организацию как отдельное юридическое лицо (получение аккредитации, назначение главного исследователя руководством клиники и т.д.).

Всего в 2018 г., по нашим данным, Росздравнадзор провел проверки 127 юридических лиц, которые занимаются организацией клинических исследований и (или) тех, где проводятся клинические исследования. Из них 23 – фармацевтические компании и контрактные исследовательские организации, 97 – медицинские организации и еще 7 – исследовательские центры, которые совмещают роли организатора исследования и клиники. Инспекторы зафиксировали как минимум 383 нарушения, их распределение по категориям проверяемых представлено в таблице 3.

При интерпретации данных необходимо учитывать, что разделы проверочного листа имеют разный объем. Большое количество выявленных нарушений со стороны спонсора связано с тем, что раздел, касающийся его обязанностей, состоит из 40 пунктов, в то время как раздел, касающийся работы ЛЭК, всего из десяти. То есть структура находок в целом повторяет структуру проверочного листа.

На разрыв в числе находок у разных субъектов может оказывать влияние и сложившееся после начала реформы разделение труда между центральным аппаратом и территориальными органами Росздравнадзора. Внимание первого сосредоточено на организаторах клинических исследований и медицинских организациях федерального значения. Вторые посещают преимущественно рядовые клиники. Причем в медорганизациях проверяются не только соблюдение требований к проведению клинических исследований, а все направления деятельности, т.е. инспекторы территориальных органов чаще работают одновременно с несколькими проверочными листами.

Таблица 3

Статистика проверок соблюдения требований к проведению клинических исследований, проведенных Росздравнадзора в 2018 г.		
Категория проверяемых	Число проверок*	Число нарушений
Организаторы клинического исследования (фармацевтические компании и контрактные исследовательские организации)	30	198
Медицинские организации	104	
главный исследователь и исследовательская команда		114
ЛЭК		39
медицинская организация как отдельное юр. лицо		32
ВСЕГО	127**	383

* В таблице приводится общее число проверок, а не только тех, в ходе которых были зафиксированы нарушения. Нам не известно, какое количество проверок прошло без замечаний.

** Семь организаций одновременно выступают в роли медицинских организаций и организаторов клинических исследований.

При чтении таблицы 3 и последующих в этом разделе нужно иметь в виду, что устройство проверочного листа в отдельных случаях дает возможность фиксировать несколько находок при, по сути, одном нарушении. Так, отсутствие у спонсора утвержденного плана аудита клинических исследований и вытекающее из этого отсутствие самого аудита позволяет проверяющим отметить два нарушения, а если не утверждены аудиторы (что ожидаемо при неутвержденном плане), то и все три.

Кроме того, в проверочном листе есть пункты, которые играют роль обобщающих, итоговых оценок, т.е. их нарушения фиксируются в случае наличия ряда нарушений в других пунктах. Таков, например, п. 2.9 «НЭЖ обеспечена ли защита прав, безопасность и охрана здоровья участников клинического исследования?». Его функция – дать инспектору возможность оценить работу ЛЭЖ в целом, по сумме всех нарушений, если они обнаружены.

Существует еще один обобщающий пункт проверочного листа, который не включен в общую статистику и таблицу 3. Это п. 4.34, «Обеспечено ли проведение клинического исследования лекарственного препарата в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики и требованиями законодательства Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств?». Проверяющий отмечает его неисполнение при наличии существенных нарушений других пунктов. В 2018 г. было минимум 25 нарушений п. 4.34. По сути это значит, что большинство из 383 нарушений были обнаружены в ходе 25 проверок (14 проверок организаторов исследований, 7 проверок клиник и 4 проверки исследовательских центров, выступающих в обеих ролях). Поскольку нарушение п. 4.34 фиксировалось по сумме нарушений всех сторон, ответственных за проведение клинического исследования, мы решили исключить их из распределения в итоговой таблице 3.

Нарушения со стороны спонсора

Нарушения со стороны спонсора, которые, по нашим данным, были зафиксированы инспекторами в 2018 г., представлены в таблице 4.

Самое большое число находок связано с мониторингом, их 40. Они зафиксированы во всех пунктах проверочного листа, касающихся этой тематики (пп. 3.36–3.40), кроме последнего, п. 3.40 (о соблюдении требований к отчетам по мониторингу). Лидерство во многом обусловлено объемом п. 3.38, включающего 14 подпунктов. На п. 3.38 приходится 31 находка, из них в шести случаях, по мнению инспекторов, отсутствовали достаточные меры по устранению и недопущению повторных нарушений, выявленных в мониторинге, в пяти случаях – мониторинг не обеспечивал соблюдение стандартных операционных процедур (СОП) спонсора, а еще в пяти – мониторинг не обеспечивал проверку правильности, полноты и сроков регистрации данных клинического исследования. Остальные находки из этих 31 рассредоточены по другим подпунктам п. 3.38. Относительно много, шесть находок, зафиксировано и в п. 3.36, имеющем, впрочем, довольно объемное содержание: «Обеспечено ли проведение мониторинга клинического исследования в соответствии с протоколом, СОПами, требованиями законодательства?».

Второе место по числу замечаний инспекторов занимает проведение аудита. Мы были настолько удивлены цифрой в 29 находок, что даже заподозрили проверяющих в неверном понимании законодательства и требовании проводить аудит не выборочно, а для всех клинических исследований. Но выяснение вопроса показало, что замечания касались отсутствия плана аудита (девять находок у девяти субъектов проверки), отсутствия назначения аудиторов (девять находок у тех же субъектов) и вытекающее из этого отсутствие самого аудита (те же девять проверяемых плюс два замечания другим юридическим лицам за несоблюдение утвержденного плана аудита, всего 11 находок).

Таблица 4

Нарушения со стороны организатора клинического исследования, выявленные Росздравнадзором в 2018 г.			
Зафиксированы нарушения требований к ...	Пункт(ы) проверочного листа	Число нарушений	Доля от общего числа (%)
... организации и проведению мониторинга клинического исследования	3.36 – 3.39	40	20,2%
... организации и проведению аудита клинического исследования	3.41 – 3.43	29	14,7%
... репортированию информации по безопасности	3.31 – 3.35	21	10,6%
... информированию Минздрава о завершении, приостановлении или прекращении исследования	3.47	15	7,6%
... работе с препаратами клинического исследования	3.23 – 3.25, 3.28	14	7,1%

... внедрению и поддержанию систем обеспечения и контроля качества (соответствие СОП организатора)	3.8	12	6,1%
... использованию электронных систем работы с данными	3.17	8	4%
... распределению прав и обязанностей между всеми лицами, участвующими в исследовании	3.4	7	3,5%
... получению организатором исследования подтверждения соответствия работы ЛЭК Правилам надлежащей клинической практики	3.22	7	3,5%
... предоставлению отчета о результатах исследования в Минздрав	3.49	7	3,5%
... назначению для консультаций исследователей лиц, обладающих соответствующей квалификацией	3.10	6	3%
... формированию независимого комитета по мониторингу данных	3.13	6	3%
... получению письменных согласий исследователя и уполномоченного лица медицинской организации	3.19	4	2%
... осуществлению постоянной оценки безопасности исследуемого препарата	3.29	4	2%
... пересмотру брошюры исследователя и (или) предоставлению актуальной версии исследователю и ЛЭК	3.6 – 3.7	4	2%
... разработке ИРК, позволяющих собрать требуемые данные из всех медицинских организаций	3.48	3	1,5%
... соблюдению протокола исследования	3.2	2	1%
... СОП организатора (содержание, утверждение)	3.5	2	1%
... предоставлению исследователю и медицинской организации протокола клинического исследования и брошюры до подписания договора	3.18	2	1%
... обеспечению возможности принять решение о приостановлении или прекращении клинического исследования в случае возникновения опасности для жизни, здоровья участников	3.46	2	1%
... хранению документов клинического исследования	3.14	1	0,5%
... квалификации лиц, привлеченных к проведению исследования	3.16	1	0,5%
... срокам договора страхования участника исследования (соответствие срокам проведения исследования)	3.21	1	0,5%
ВСЕГО		198	100%

На третьем месте – замечания, касающиеся репортирования данных по безопасности. В восьми случаях инспекторы отметили нарушения в предоставлении периодического отчета по безопасности в Росздравнадзор (п. 3.32), в четырех случаях – отсутствие уведомления Росздравнадзора о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях (п. 3.31, второй подпункт), в трех – отсутствие уведомления Росздравнадзора в семидневный срок о летальных и(или) жизнеугрожающих состояниях (п. 3.33). На каждый из оставшихся неназванными пунктов этого тематического блока приходится по две находки.

15 раз проверяющие органы зафиксировали нарушение сроков уведомления Минздрава об окончании исследования, в 14 случаях возникли вопросы к препаратам исследования и документированию работы с ними, в 12 случаях – к функционированию систем обеспечения качества. Другие богатые находками блоки проверочного листа касаются электронных систем работы с данными (8 замечаний), оформления распределения обязанностей, подтверждения соответствия работы ЛЭК Правилам надлежащей клинической практики, предоставлению отчета о результатах исследования в Минздрав (по 7 замечаний).

Несколько слов хотелось бы сказать о семи находках, связанных с подтверждением того, что ЛЭК в своей деятельности руководствуется Правилами надлежащей клинической практики. Такая обязанность на организатора исследования возложена п. 27 Правил надлежащей клинической практики, утвержденных Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н. При этом не разъясняется, как должно выглядеть получение такого подтверждения на практике и как оно должно быть оформлено документально. То есть сделанные проверяющими органами замечания в большей степени говорят не о небрежности в работе спонсора, а о том, что идет процесс установления правоприменительной практики, согласования ожиданий и возможностей сторон, когда в конкретных ситуациях как спонсором, так и инспекторами вырабатываются оптимальные способы действий.

Еще одна группа находок, по нашему мнению, напрямую связана с несовершенством законодательства. Это семь случаев, когда по окончании исследования отчет о его результатах не был

представлен в Минздрав в требуемый законом трехмесячный срок. Дело в том, что к отчетам по результатам исследований, заявки на проведение которых поданы 4 сентября 2016 г. и позже, утверждены весьма объемные содержательные требования (см. п. 9 Правил надлежащей клинической практики, утвержденных Приказом Минздрава России от 01.04.2016 N 200н), в целом соответствующие международному документу ICH E3. Отчет такого содержания технически невозможно подготовить в трехмесячный срок после окончания международного проекта, о чем АОКИ информировала² Минздрав России и Росздравнадзор в марте 2019 г. Полученный ответ говорит, что проблему увидели и работа по изменению ситуации ведется. Пока же, насколько нам известно из практики наших членов, нарушение не фиксируют, если организатор исследования в положенный срок направил в Минздрав вместо полноценного отчета уведомление о том, что такой отчет будет предоставлен позже.

Остальные группы нарушений со стороны организаторов исследования, как нам кажется, не требуют пояснений.

Нарушения со стороны главного исследователя

Второй по объему раздел проверочного листа касается работы главного исследователя и его команды. Здесь, по нашим данным, в 2018 г. зафиксировано минимум 114 находок в 104 медицинских организациях. Напомним, что нам не известно, сколько из этих 104 проверок прошли без замечаний.

Самой популярной претензией проверяющих было неполное информирование участников исследования об условиях участия. Стоит оговориться, что это самый большой пункт проверочного листа, включающий 20 подпунктов, по большинству из которых у инспекторов ни на одной проверке не было вопросов. Проблемными оказались только три подпункта. В десяти случаях не было подтверждения, что участникам сообщили о планируемых выплатах, хотя другие документы исследования указывали на наличие таких выплат. В семи случаях инспекторов обеспокоило, что участники не были извещены о будущих расходах. Нам известно, что такие замечания выносились, например, в исследованиях со сложной логистикой, подразумевающих поездки для специальных обследований в другие медучреждения и даже в другие города. При этом в утвержденных ЛЭК информационных материалах для пациентов предупреждений о транспортных расходах проверяющие не нашли.

Таблица 5

Нарушения со стороны главного исследователя, выявленные Росздравнадзором в 2018 г.			
Зафиксированы нарушения требований к ...	Пункт(ы) проверочного листа	Число нарушений	Доля от общего числа (%)
... информированию участников исследования или их законных представителей	4.18	21	18,4%
... учету исследуемых лекарственных препаратов и (или) препаратов сравнения	4.15 – 4.17	16	14%
... порядку получения информированного согласия	4.22 – 4.23	16	14%
... ведению документации исследования	4.30	12	10,5%
... ознакомлению исследователя и соисследователей с документами исследования	4.2	11	9,6%
... информированию ЛЭК	4.10	8	7%
... предоставлению информации по безопасности организатору исследования	4.24 – 4.25	5	4,4%
... предоставлению дополнительной информации о смерти участника исследования по запросу организатора/ЛЭК/Минздрава/Росздравнадзора	4.26	5	4,4%
... документированию и репортированию отклонений от протокола	4.8 – 4.9	4	3,5%
... соблюдению протокола	4.7	3	2,6%
... раскрытию рандомизационного кода	4.13 – 4.14	3	2,6%

² См. переписку с Минздравом и Росздравнадзором на сайте АОКИ в разделе Аналитические материалы / Обсуждение практических проблем http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=379

... информированию участников, предоставлению им наблюдения и лечения при досрочном прекращении исследования	4.28	2	1,8%
... информированию ЛЭК и организатора исследования при досрочном прекращении исследования	4.29	2	1,8%
... наличию у исследователя ресурсов, необходимых для проведения исследования	4.5	1	0,9%
... уведомлению лечащих врачей участников об их участии в исследовании	4.6	1	0,9%
... порядку применения препаратов	4.11	1	0,9%
... информированию руководителя медицинской организации и организатора исследования в случае возникновения опасности для жизни, здоровья участника	4.27	1	0,9%
... информированию руководителя медицинской организации о завершении исследования	4.32	1	0,9%
... подготовке отчета об окончании исследования и предоставлении его организатору исследования и ЛЭК	4.33	1	0,9%
ВСЕГО		114	100%

16 находок относятся к учету используемых в исследовании препаратов. Как нам удалось выяснить, нарушения в этих пунктах проверочного листа фиксировались не в связи с небрежным ведением документации как таковой (для этого зарезервирован отдельный п. 4.30), а для случаев, когда записи расходились с реальным числом наличных и выданных единиц препарата.

Еще 16 находок относятся к нарушению порядка получения информированного согласия. Как правило, это случаи педиатрических исследований, где согласие было подписано не родителями, а родственниками, фактически взявшими на себя заботу о ребенке, например, бабушками. При этом сотрудники территориальных органов Росздравнадзора в подобных ситуациях несколько раз зафиксировали нарушение п. 4.23, отсылающего к запрету участия в исследованиях уязвимых категорий граждан, в том числе детей, оставшихся без попечения родителей.

Скажем несколько слов об отдельных строках таблицы. Зафиксировано 11 случаев, когда проверяющим органам оказалось недостаточно подтверждающих документов об ознакомлении исследовательской команды с документами исследования. Насколько нам известно, достаточным подтверждением для инспекторов служат любые документальные свидетельства проведенного обучения соисследователей. Что касается главного исследователя, необходима его подпись под всеми документами, где она предусмотрена, причем поставленная не позже начала исследования.

Из других строк таблицы 5 нам кажется целесообразным прокомментировать еще три. Первая: нарушены требования к «предоставлению дополнительной информации о смерти участника исследования по запросу организатора/ЛЭК/Минздрава/Росздравнадзора». Мы заинтересовались этими пятью находками, поскольку с трудом могли вообразить ситуацию, когда главный исследователь проигнорировал бы запрос Минздрава. Оказалось, что проверяющие отметили нарушения этого пункта проверочного листа в тех случаях, когда исследователь не вовремя отреагировал на вопрос, поступивший от спонсора.

Вторая: нарушены требования к «уведомлению лечащих врачей участников об их участии в исследовании», одна находка. Как оказалось, за фиксацией нарушения этого пункта стоит вовсе не уведомление лечащего врача в поликлинике. Фактически нарушение состояло в том, что пациентам не выдали предусмотренные в исследовании карточки участников, которые могли бы служить источником дополнительной информации для врачей скорой помощи в том случае, если бы участнику исследования неожиданно стало плохо на улице.

Наконец, еще одна строка, на которую хотелось бы обратить внимание, последняя в таблице, включает всего одно нарушение и касается отчета об окончании исследования. Это часть упомянутого выше требования к спонсору направить в Минздрав в трехмесячный после окончания исследования срок отчет о результатах. Часть 11 статьи 40 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» предусматривает, что такой отчет пишется на основе отчетов медицинских организаций. Еще раз оговоримся, что, по мнению индустрии, это невыполнимое требование, в

профильном министерстве рассматривают возможности его устранения, а практика его исполнения и контроля за его исполнением пока не установилась.

Нарушения со стороны ЛЭК

Всего в 2018 г., по нашим данным, в работе ЛЭК различных организаций было зафиксировано как минимум 39 нарушений. Из них три нарушения п. 2.9 являются обобщенной оценкой деятельности комитетов. Другими словами, по мнению проверяющих, три ЛЭК из 104 проверенных в 2018 г. не справлялись с возложенными на них обязанностями по защите прав, безопасности и охране здоровья участников клинических исследований.

Самым типичным нарушением со стороны ЛЭК в 2018 г. было рассмотрение неполного комплекта документов (девять находок). Сюда входят и те случаи, когда неполный комплект документов для рассмотрения был прописан в СОП, и те, когда инспектор видел неполный комплект в папках с фактически рассмотренными документами, и те, когда среди документов врачей-исследователей лежали информационные материалы для участников, не подававшиеся на рассмотрение и, соответственно, не получившие одобрения ЛЭК.

На втором месте по частоте находок в ЛЭКах две группы нарушений: отступление в работе от собственных СОП (восемь случаев) и нарушения при составлении СОП (тоже восемь). Что касается последних, то, насколько можно судить, проверяющих интересовало соответствие документов п. 12 Приказа 200н, где перечислено, что должно быть отражено в СОП (требования к составу и квалификации членов, сведения об учредителе, порядок организации проведения заседаний, рассмотрения документов и принятия решений). То есть проверялось наличие отдельных СОП или положений СОП по этим тематикам.

Еще восемь находок касались допуска приглашенных экспертов к прениям и (или) голосованию. Другие нарушения фиксировались в единичных случаях.

Таблица 6

Нарушения со стороны ЛЭК, выявленные Росздравнадзором в 2018 г.			
Зафиксированы нарушения требований к ...	Пункт(ы) проверочного листа	Число нарушений	Доля от общего числа (%)
... рассмотренному ЛЭК комплекту документов	2.4	9	23%
... соответствию деятельности ЛЭК утвержденным СОП ЛЭК	2.2	8	20%
... содержанию СОП ЛЭК	2.3	8	20%
... допуску к прениям/голосованию привлеченных экспертов	2.8	8	20%
...обеспечению ЛЭК защиты прав, безопасности и охраны здоровья участников исследования	2.9	3	8%
... квалификации членов ЛЭК	2.1	1	3%
... информированию исследователя и организатора исследования о решениях ЛЭК	2.6	1	3%
... согласованию поправок в протокол исследования	2.7	1	3%
ВСЕГО		39	100%

Нарушения со стороны медицинской организации как отдельного юридического лица

Самая немногочисленная группа нарушений касалась администрирования процесса медицинской организацией. Речь идет о нарушении требований, существующих только в российском законодательстве и выходящих за рамки ответственности главного исследователя согласно GCP.

Соответственно, большинство зафиксированных здесь нарушений носят, на наш взгляд, достаточно формальный характер и мало влияют на безопасность участников исследования и качество полученных данных. Это касается, например, 12 нарушений пп. 1.3–1.4, касающихся договора на проведение исследования. По нашим данным, претензии проверяющих обычно касались того, что договор содержал не всю информацию, предусмотренную частью 2 статьи 41 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». Это информация об условиях и сроках исследования, об общей стоимости программы и отдельно сумме выплат исследовательской команде (конкретизации по каждому члену команды не требовалось), а также о форме предоставления результатов исследования в Минздрав (здесь инспекторы ожидали указания не только на форму, но и на ответственное за подачу результатов юридическое лицо). К этой же группе нарушений относятся ситуации, когда период проведения исследования был продлен, а срок действия договора с клиникой нет.

К формальным нарушениям относятся и многие находки в п. 4.1: уведомление Минздрава о начале исследования (семь находок), устаревший приказ о назначении исследовательской команды (шесть находок). «Устаревший приказ» подразумевает, что фактически состав команды изменился, а приказ остался не обновленным, и это было истолковано как нарушение порядка назначения команды.

Но в том же пункте 4.1 есть и серьезные нарушения, напрямую затрагивающие вопросы безопасности. В пяти случаях, по мнению проверяющих, жизни и здоровью пациентов угрожала опасность и исследование необходимо было приостановить. Однако этого не было сделано, что и сочли нарушением. Подробности ситуации нам, к сожалению, не известны.

Таблица 7

Нарушения со стороны медицинской организации как особого юридического лица, выявленные Росздравнадзором в 2018 г.			
Зафиксированы нарушения требований к ...	Пункт(ы) проверочного листа	Число нарушений	Доля от общего числа (%)
... содержанию и (или) исполнению договора о проведении клинического исследования	1.3 – 1.4	12	37%
... информированию Минздрава о начале исследования	4.1	7	22%
... назначению ответственного исследователя и соисследователей	4.1	6	19%
... принятию решения о приостановке исследования в случае опасности для жизни, здоровья пациента	4.1	5	16%
... аккредитации на проведение клинических исследований	1.1	1	3%
... хранению документов клинических исследований	4.31	1	3%
ВСЕГО		32	100%

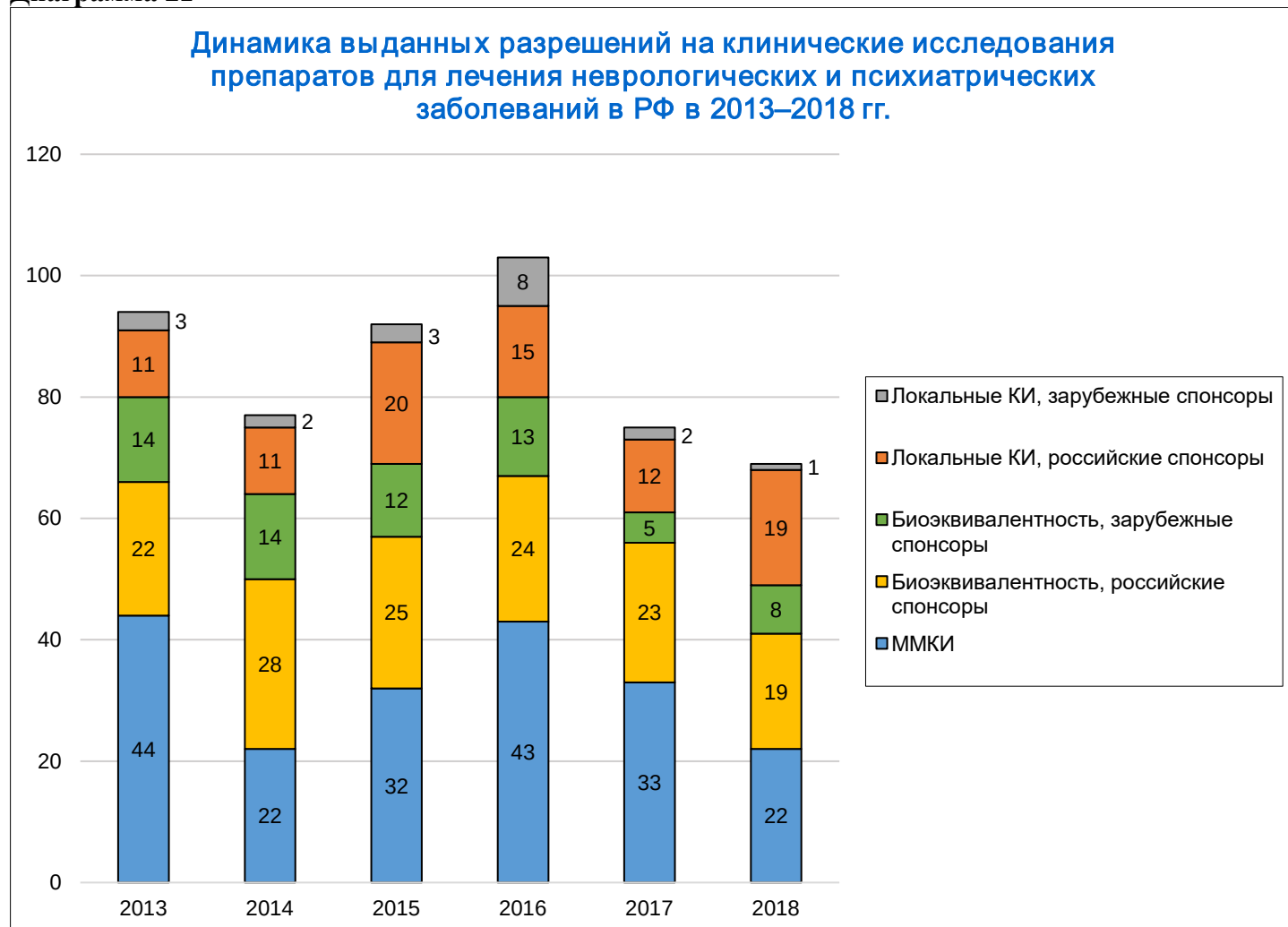
Мы сознаем, что представленные выше данные не дают полной картины выявленных нарушений. Например, невозможно проанализировать число и характер находок отдельно для фармацевтических компаний и контрактных исследовательских организаций, или для российских и иностранных спонсоров. Текущая реформа контрольно-надзорной деятельности трансформирует и доступные нам источники информации, и сами данные. Поэтому пока нельзя гарантировать, что мониторинг результатов проверок снова станет постоянной рубрикой бюллетеня АОКИ. Но надеемся, что даже в этом неполном виде представленная статистика окажется полезна сторонам, вовлеченным в проведение клинических исследований.

СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мы продолжаем публиковать обзоры ситуаций с клиническими исследованиями препаратов, применяющихся в конкретной терапевтической области. После анализа исследований средств против ВИЧ/СПИД, гепатита С и туберкулеза³, а также аутоиммунных заболеваний⁴, мы решили рассмотреть исследования лекарств, использующихся в неврологии и психиатрии. Объединение двух терапевтических областей связано с тем, что ряд заболеваний трудно однозначно отнести к одной из них (например, нарушения работы мозга, вызывающие деменцию). При отборе исследований мы ориентировались на указанную в протоколе нозологию, если же указания не было и изучался уже зарегистрированный препарат – на показания к применению.

Обзор охватывает исследования, разрешения на проведение которых были выданы Минздравом России в 2013–2018 гг. Диаграмма 21 дает общее представление о структуре рынка. Всего за рассматриваемый период было выдано 510 разрешений на клинические исследования, из которых 196 (38%) – на проведение ММКИ, 107 (21%) – на локальные исследования, 207 (41%) – на исследования биоэквивалентности. Ниже эти три группы исследований описаны подробнее.

Диаграмма 21



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

³ Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 16, стр. 26-32.

⁴ Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 17, стр. 29-36.

ММКИ

На долю неврологии и психиатрии в разные годы приходилось от 8% до 14% всех разрешений, выданных на проведение ММКИ в России (см. таблицу 8). В рейтинге терапевтических областей по числу разрешений на ММКИ неврология и психиатрия (как единая терапевтическая область) занимала II место в 2013, 2015, 2016 и 2017 гг., VI место в 2014 г. и III место в 2018 г.⁵. Собранная АОКИ статистика показывает, что в 2013–2018 гг. единственной терапевтической областью, на исследования в которой Минздрав всегда выдавал больше разрешений, чем на неврологические и психиатрические исследования вместе взятые, была онкология.

Таблица 8

Соотношение числа разрешений на проведение ММКИ во всех терапевтических областях и числа разрешений на ММКИ в области неврологии и психиатрии, РФ в 2013–2018 гг.					
	Число разрешений на ММКИ во всех терапевтических областях	Число разрешений на ММКИ в области неврологии и психиатрии	Доля неврологии и психиатрии в новых ММКИ	Место в рейтинге терапевтических областей по числу разрешений	Терапевтические области с большей долей разрешений на ММКИ
2013	334	44	13%	II	онкология
2014	282	22	8%	VI	онкология
					эндокринология
					ревматология
					кардиология и ССЗ
					пульмонология
2015	289	32	11%	II	онкология
2016	302	43	14%	II	онкология
2017	281	33	12%	II	онкология
2018	287	22	8%	III	онкология
					гастроэнтерология

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Проследить изменения числа разрешений на ММКИ в целом и на ММКИ в области неврологии и психиатрии на протяжении последних шести лет позволяет диаграмма 22.

Диаграмма 22



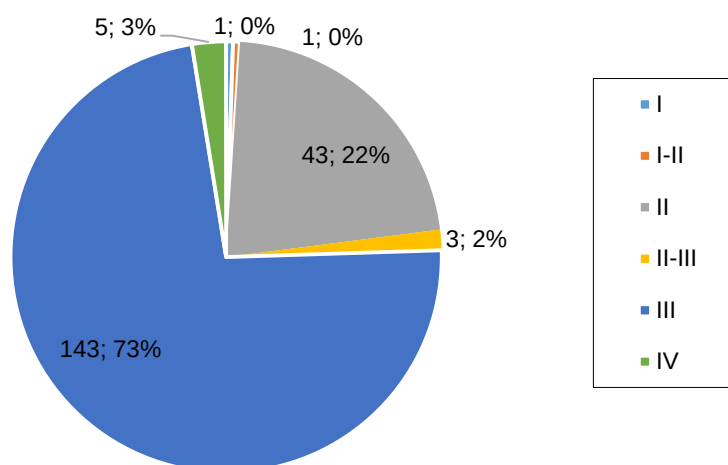
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

⁵ См. раздел «Структура рынка клинических исследований по терапевтическим областям» в выпусках Информационно-аналитического бюллетеня АОКИ разных лет.

96% всех разрешений на ММКИ в области неврологии и психиатрии за рассматриваемый период приходятся на исследования II и III фаз. 143 исследования из 196 ММКИ (73%) относятся к III фазе. 43 (22%) – ко II фазе. Еще в трех исследованиях (2%) указана фаза II-III. Оставшиеся 4% – это пять исследований фазы IV, одно – I фазы и еще одно – фазы I-II.

Диаграмма 23

Распределение ММКИ препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний в РФ в 2013–2018 гг. по фазам



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Исследованием I фазы было изучение фармакокинетики, безопасности и переносимости множественных доз карипразина у подростков с шизофренией, организованное Gedeon Richter. Разрешение на исследование в России было получено в конце 2016 г., во второй половине 2017 г. карипразин был одобрен в США и ЕС, а в начале 2019 г. – зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России. Фаза I-II указана для исследования первого применения препарата бранаплам у младенцев со спинальной мышечной атрофией, спонсором которого выступает Novartis. Разрешение было получено в феврале 2018 г., изучение препарата все еще продолжается.

Количество пациентов, которые, как следует из разрешений, должны были стать участниками ММКИ в области неврологии и психиатрии, колеблется от трех до 1263, их среднее число – 100, медианное – 67 человек.

В таблице 9 представлены конкретные заболевания и симптомы, средства лечения которых чаще всего тестировались в неврологических и психиатрических ММКИ. На первом месте препараты для терапии рассеянного склероза (включая симптоматическое лечение, например, недержание мочи при этом заболевании), их изучали в 50 ММКИ. За ними следуют средства, применяющиеся при шизофрении, – 32 исследования. На третьем месте по частоте упоминания в протоколах – препараты, использующиеся при большом депрессивном расстройстве, 17 ММКИ.

Таблица 9

Заболевания и симптомы заболеваний, чаще всего названные в протоколах ММКИ препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний, РФ 2013–2018 гг.		
Место	Заболевание/симптом	Число ММКИ
1	рассеянный склероз (в т.ч. симптоматическое лечение)	50
2	шизофрения	32
3	большое депрессивное расстройство	17
4	эпилепсия	15
5	болезнь Альцгеймера (в т.ч. симптоматическое лечение)	14
6	биполярное расстройство	8
7–8	спастичность	5
7–8	мигрень	5
10–11	болезнь Паркинсона	4
10–11	боль различной этиологии, локализации и интенсивности	4
10–11	спинальная мышечная атрофия	4
	Остальные 21 заболевание и симптомы заболеваний	38 в сумме

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Действующие вещества, фигурировавшие в протоколах, оказались довольно разнообразны. Те, которые тестировались в пяти и более исследованиях, представлены в таблице 10. Из не вошедших в таблицу четыре препарата изучались в четырех исследованиях каждый, еще 11 – в трех, 25 – в двух и 56 – в одном ММКИ.

Таблица 10

Действующие вещества в ММКИ препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний в РФ в 2013–2018 гг.				
Место	Действующие вещества	Число ММКИ	Заболевание/симптом и число ММКИ	Спонсор и число ММКИ
1	Ботулинический токсин	13	спастичность – 5	Allergan – 5
			детский церебральный паралич – 3	Merz – 3
			сиалорея – 2	Merz – 1
				Solstice Neurosciences – 1
			рассеянный склероз – 2	Allergan – 1
			спастический гемипарез – 1	Ipsen – 1
2	Луразидон	10	шизофрения – 6	Sunovion – 5
				Lundbeck – 1
			биполярное расстройство – 3	Dainippon Sumitomo Pharma – 2
			большое депрессивное расстройство – 1	Sunovion – 1
3	Брекспипразол	8	шизофрения – 3	Sunovion – 1
				Lundbeck – 2
			большое депрессивное расстройство – 3	Lundbeck – 2
				Otsuka – 1
			болезнь Альцгеймера – 2	Otsuka – 2
4–5	Лакосамид	5	эпилепсия – 5	UCB Biopharma – 5
	Офатумумаб	5	рассеянный склероз – 5	Novartis – 5
	Остальные 96	155		

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 10 уже дает некоторое представление о компаниях, которые исследуют в России препараты для лечения неврологических и психиатрических заболеваний. Среди лидеров по проведению ММКИ в этих областях, как показывает таблица 11, Lundbeck, Novartis и Teva.

Таблица 11

Компании, проводившие ММКИ препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний в РФ в 2013 – 2018 гг.		
Место	Компания	Число исследований
1	Lundbeck	12
2–3	Novartis	11
2–3	Teva	11
4	Sunovion	10
5–6	Allergan	9
5–6	F. Hoffmann-La Roche	9
7–10	Biogen	6
7–10	Genzyme	6
7–10	Janssen Pharmaceutica	6
7–10	Servier	6
	<i>Остальные 59 компаний</i>	<i>110 в сумме</i>

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования

На исследования препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний пришлось от 6% до 13% всех разрешений на проведение локальных исследований в России в 2013–2018 гг. Подробнее количество выданных разрешений отражено на диаграмме 24.

Диаграмма 24



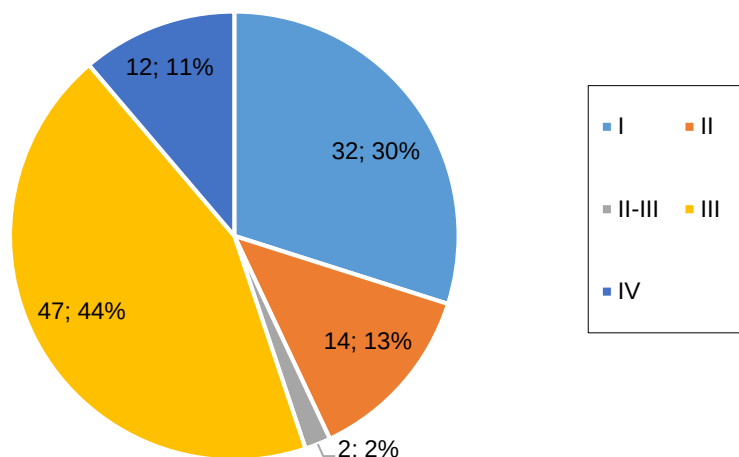
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Число участников, заявленное при получении разрешения на проведение локального исследования, колебалось от 16 до 498, в среднем – 119, медиана – 100 человек.

Распределение по фазам локальных исследований отражено на диаграмме 25. Число исследований I фазы приближается к трети (30%). Доля исследований II фазы составила 13%. Чаще всего разрешения выдавались на исследования III фазы (44%). Еще 11% разрешений было выдано на исследования IV фазы.

Диаграмма 25

Распределение локальных КИ препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний в РФ в 2013–2018 гг. по фазам



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Поскольку за исследованиями I фазы потенциально могут стоять перспективные разработки, остановимся на них чуть подробнее. Среди 32 исследований I фазы три имеют зарубежных спонсоров. Компания Abbott дважды (в сентябре 2015 г. и в августе 2016 г.) получила разрешение на изучение Бетасерк Форте, нового варианта давно используемого препарата от головокружения. В том же 2016 г., в октябре, Abbott выдали разрешение на исследование III фазы того же препарата. Помимо Abbott исследование I фазы ноотропа Брейнмакс в 2016–2017 гг. проводила Delcroston Management Limited (Кипр).

Из 29 исследований I фазы российских спонсоров в девяти изучались препараты на основе известных действующих веществ (тиоктовая кислота, фампридин и др.), в шести протоколах фигурировали новые комбинации известных веществ (мелатонин+мемантин и др.). Оставшиеся 14 исследований связаны с новыми разработками, в том числе довольно экстравагантными (таблица 12). Примером могут служить «ионы Скулачева» – митохондриально-направленные антиоксиданты, как поясняют разработчики.

Таблица 12

Новые разработки российских спонсоров в локальных исследованиях препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний, РФ 2013–2018 гг.			
№	Наименование препарата	Характеристика препарата	Спонсор
1	AVN-211 (CD-008-0173, ависетрон)	селективный ингибитор серотониновых 5-HT ₆ рецепторов для лечения шизофрении	НИИ ХимРар
2	AQU-005	низкомолекулярный ингибитор матричных металлопротеиназ для лечения нейропатической боли	НейроМакс
3	BP101 (Либикор)	препарат на основе сигнального пептида – модулятора нарушений лимбико-гипоталамо-гипофизарного комплекса для лечения женской сексуальной дисфункции	Айвикс
4	АдеВаск	препарат для генной терапии бокового амиотрофического склероза	НТфарма
5	ГБ-115	дипептидный анксиолитик для лечения тревожных расстройств	Малуна - Фарм
6	Гимантан (N (2 адамантил) гексаметиленмина гидрохлорид)	противопаркинсонический препарат	НИИ фармакологии имени В.В. Закусова

7	Иннервин	генное лекарственное средство на основе невирусной адресной конструкции, стимулятор роста нервов	МГУ
8	Креамид (этил {2-[2-(1-метилкарбамимидамидо)ацетидамино]ацетат} (2E)-бут-2-ендиоат)	нейропротекторный препарат для профилактики и терапии инсульта, инфаркта и последствий ишемии, зарегистрирован в 2015 г.	Вертекс
9	Кортексин	препарат на основе полипептидов коры головного мозга скота, препарат зарегистрирован в 2009 г.	Герофарм
10	Пластомитин	препарат «против старения» на основе ионов Скулачева (митохондриально-направленных антиоксидантов)	Митотех
11	Тропоксин (3-(3,4,5-триметоксибензоилоксиимино)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октана гидрохлорид)	противомигренозное средство	НИИ фармакологии имени В.В. Закусова
12	Целлекс	препарат на основе полипептидов из головного мозга эмбрионов свиней	Фарм-Синтез
13 и 14	Эмопаг (6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиламинопентадионовой кислоты)	нейротропное средство	ФармФирма "Сотекс"

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Если обобщать данные по всем фазам исследований, то за рассматриваемый период в 53 из 107 (49,5%) локальных исследований препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний изучались дженерики и биоаналоги. Самые популярные из них представлены в таблице 16, вместе с препаратами из протоколов исследований биоэквивалентности. Из остальных 54 препаратов чаще других тестировался Эмопаг (четыре исследования). В двух исследованиях изучались уже упомянутые российские разработки АдеВаск, ГБ-115, Гимантан, Иннервин и Целлекс. Помимо них, тоже в двух протоколах каждый, фигурировали ноотроп Ампасе (гидроксиникотиноилглутамат кальция), экстракт листьев гинкго двулопастного, комбинация из масла мяты перечной, настойки пустырника и этилбромизовалерианата (вариант Корвалола) и гомеопатические средства Диваза и Тенотен. Еще 30 препаратов исследовались в одном исследовании каждый.

Чаще всего в локальных исследованиях тестировались ноотропные средства (17 исследований), на втором месте препараты для терапии рассеянного склероза (10), на третьем – средства, применяющиеся при нарушениях мозгового кровообращения (9).

Таблица 13

Заболевания и симптомы заболеваний, чаще всего названные в протоколах локальных КИ препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний, РФ 2013–2018 гг.		
Место	Заболевание/симптом/фармакологическая группа	Число КИ
1	ноотропные средства ⁶	17
2	рассеянный склероз	10
3	нарушение мозгового кровообращения	9
4–5	генерализованное тревожное расстройство	6
4–5	депрессивное расстройство/депрессия	6
6–8	болезнь Паркинсона	5
6–8	вестибулярное головокружение	5
6–8	спастичность	5
9	деменция	4
10	шизофрения	3
	<i>Остальные 32 заболевания</i>	<i>37 в сумме</i>

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

⁶ Ноотропные средства рассматриваются нами отдельно из-за неспецифичности: среди их показаний к применениям часто фигурирует длинный и разнообразный список нозологий.

Среди спонсоров в 2013–2018 гг. по числу разрешений на локальные исследования в области неврологии и психиатрии лидирует Валента Фарм с 15 исследованиями. За ней следуют Материа Медика и Сотекс с шестью разрешениями каждая, далее Микроген с четырьмя.

Таблица 14

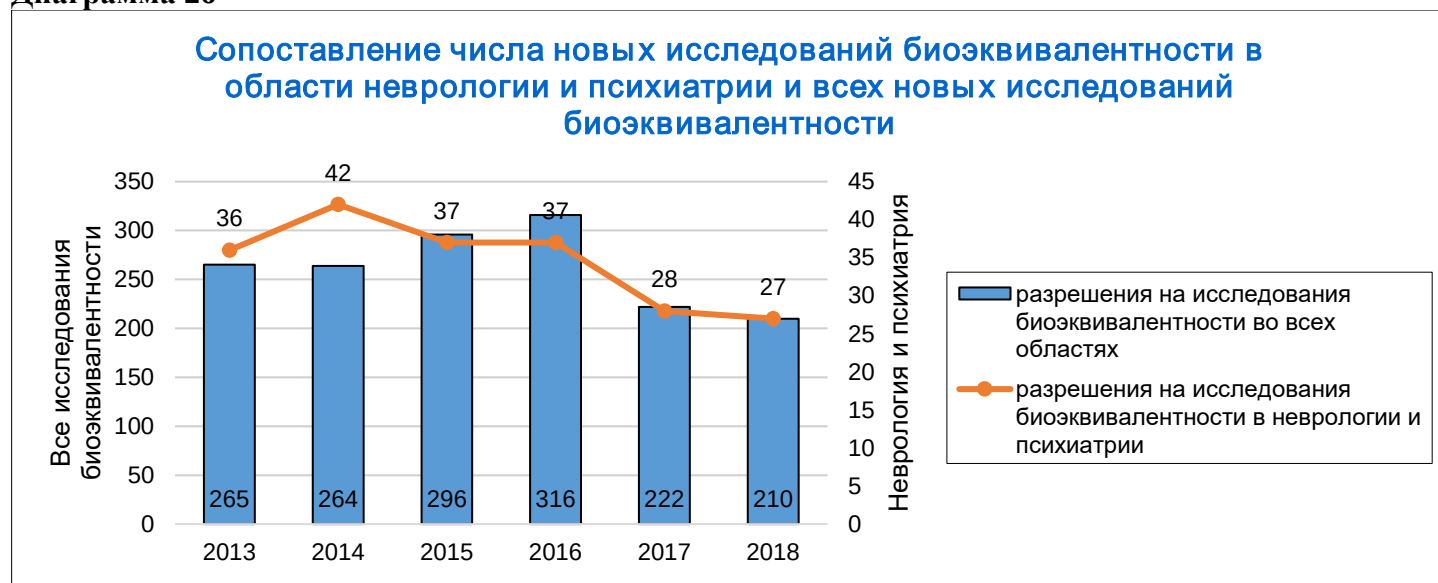
Компании, проводившие локальные КИ препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний в РФ в 2013–2018 гг.		
Место	Компания	Число исследований
1	Валента Фарм	15
2–3	Материа Медика	6
2–3	Сотекс	6
4	Микроген	4
5–8	Биокад	3
5–8	НИИ фармакологии имени В.В. Закусова	3
5–8	Abbott	3
5–8	Эвалар	3
	<i>еще 51 компания</i>	<i>64 сумме</i>

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Исследования биоэквивалентности

В 2013–2018 гг. от 12% до 16% всех разрешений на исследования биоэквивалентности выдавались на изучение препаратов, применяющихся для лечения неврологических и психиатрических заболеваний. На диаграмме 26 представлено число разрешений для каждого года.

Диаграмма 26



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Число участников, заявленное при получении разрешения на проведение исследований биоэквивалентности в неврологии и психиатрии, типично для исследований биоэквивалентности как таковых. Оно колебалось от 18 до 120 человек, в среднем – 38, медиана – 32.

Поскольку участники исследований биоэквивалентности, как правило, здоровы, и в протоколах редко упоминается нозология, при которой в будущем предполагается использовать изучаемый препарат, для этой категории исследований представлено распределение не по нозологиям, а по фармакологическим группам тестируемых продуктов (см. таблицу 15).

Таблица 15

Распределение исследований биоэквивалентности в области неврологии и психиатрии по фармакологическим группам тестируемых препаратов, РФ 2013–2018 гг.	
Фармакологическая группа	Число КИ
→ Нейротропные средства	152
→ Противозепилептические средства	38
→ Нейролептики	28
→ Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы)	21
→ Другие нейротропные средства	17
→ Антидепрессанты	16
→ Средства, влияющие на нервно-мышечную передачу	9
→ Противопаркинсонические средства	8
→ Снотворные средства	7
→ Анксиолитики	4
→ Седативные средства	4
→ Иммунотропные препараты	16
→ Иммунодепрессанты	16
→ Интермедианты	15
→ Гистаминергические средства	9
→ Серотонинергические средства	6
→ Вегетотропные средства	13
→ Адреномиметические средства: симпатомиметические средства	1
→ Холинолитические средства: м-, н-холинолитики	3
→ Холиномиметические средства	9
→ Метаболики	9
→ Антигипоксанта и антиоксиданты	4
→ Другие метаболиты	5
→ Органотропные средства	2
→ Сердечно-сосудистые средства: вазодилаторы	2

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

В таблице 16 перечислены самые популярные действующие вещества, чаще других встречающиеся в протоколах генерических препаратов (как в локальных исследованиях, так и в исследованиях биоэквивалентности).

Таблица 16

Наиболее популярные действующие вещества, тестировавшиеся в исследованиях генерических препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний, РФ 2013–2018 гг.				
Действующие вещества	Число КИ иностранных спонсоров	Число КИ российских спонсоров	Общее число КИ	Фармакологическая группа
Прегабалин	10	7	17	Противозепилептические средства
Мемантин	12	4	16	Другие нейротропные средства
Бетагистин (отдельно и в комбинации)	6	5	11	Гистаминергические средства
Аминофенилмасляная кислота	1	8	9	Ноотропы
Финголимод	2	7	9	Иммунодепрессанты
Леветирацетам	4	4	8	Противозепилептические средства
Мелатонин (отдельно и в комбинации)	-	8	8	Снотворные средства
Толперизон	1	7	8	Средства, влияющие на нервно-мышечную передачу
Терифлуномид	1	6	7	Иммунодепрессанты
Эсциталопрам	2	5	7	Антидепрессанты
Еще 78 препаратов	160 КИ в сумме			

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Спонсоры, инициировавшие пять и более исследований биоэквивалентности в области неврологии и психиатрии в России в 2013–2018 гг., перечислены в таблице ниже.

Таблица 17

Компании, проводившие исследования биоэквивалентности препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний в РФ в 2013–2018 гг.		
Место	Компания	Число исследований
1	Атолл	23
2	Канонфарма продакшн	11
3	Polpharma	10
4	Северная звезда	9
5	Hetero Labs	8
6	Teva	7
7	Медисорб	6
8–9	KRKA	5
8–9	Натива	5
	<i>еще 69 компаний</i>	<i>123 в сумме</i>

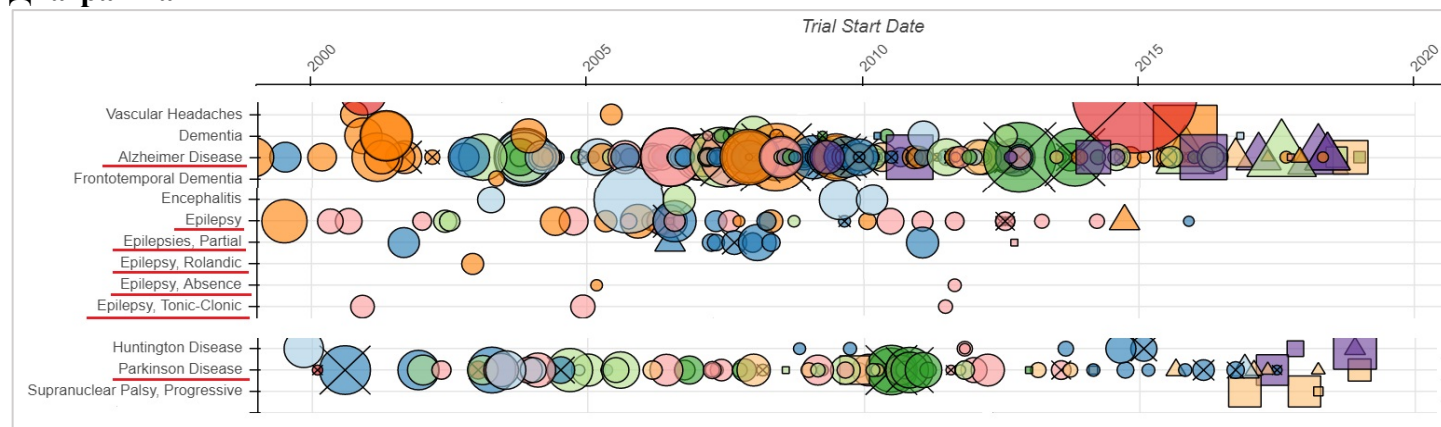
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Сопоставление российского и мирового рынков

Мы не располагаем обобщенными статистическими данными о клинических исследованиях в области неврологии и психиатрии, проводимых во всем мире. Самостоятельно обработать информацию об исследованиях во всех нозологиях этой области было бы нам не под силу. Поэтому мы остановились на сравнении исследований препаратов для лечения трех произвольно выбранных заболеваний: эпилепсия, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона⁷.

Интенсивность разработок средств лечения этих заболеваний помогает оценить диаграмма Aero Data Lab, составленная по информации с ClinicalTrials.gov о 13 749 клинических исследованиях десяти крупнейших фармацевтических компаний за последние 20 лет. Гигантская интерактивная диаграмма доступна на сайте проекта⁸, диаграмма 27 – её небольшой фрагмент с интересующими нас нозологиями. Цвет на диаграмме соответствует спонсору, форма – статусу (завершено, идет набор и т.д.), размер – числу участников (за деталями все же придется обратиться к первоисточнику).

Диаграмма 27



Источник: www.aerodatalab.org/birds-eye-view-of-research-landscape

Диаграмма показывает, что на протяжении последних 20 лет препараты, применяющиеся при болезни Альцгеймера, вызвали живой интерес разработчиков. Ими занимается больше компаний из десятки крупнейших, чем противоэпилептическими и противопаркинсоническими препаратами. Плотность исследований высокая и лишь слегка ослабевает в последние годы. Из рассматриваемых трех нозологий меньше всего проводилось исследований противоэпилептических средств, вероятно потому, что уже существующие препараты справляются с задачей снятия симптомов, и скорого научного прорыва

⁷ См. также аналогичное сравнение для диагноза «рассеянный склероз» в Информационно-аналитическом бюллетене АОКИ № 17.

⁸ <http://www.aerodatalab.org/birds-eye-view-of-research-landscape>,

в этом направлении не ожидается. Исследования противопаркинсонических средств по популярности у разработчиков занимают промежуточную позицию.

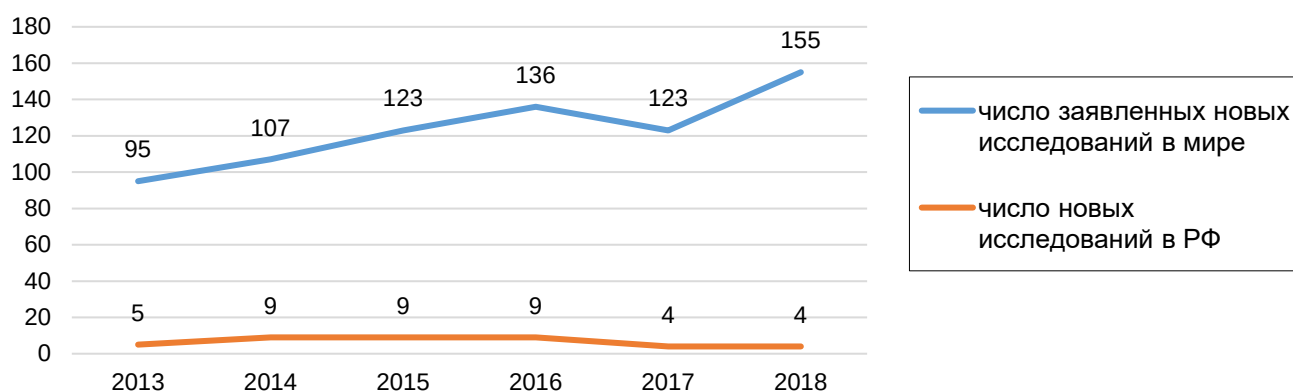
Приблизительно оценить соотношение числа исследований этих трех групп препаратов в мире и в России помогут диаграммы 28–30, где сравнивается число соответствующих исследований, заявленных на ClinicalTrials.gov, и число выданных в России разрешений.

Меньше всего разрыв между графиками выражен у исследований противозепилептических препаратов. Однако, как мы помним, их в мире проводится меньше, чем исследований препаратов двух других нозологий. Для препаратов этих нозологий разрыв больше, доля стартующих в России исследований составляет 1–8% от заявленных на ClinicalTrials.gov.

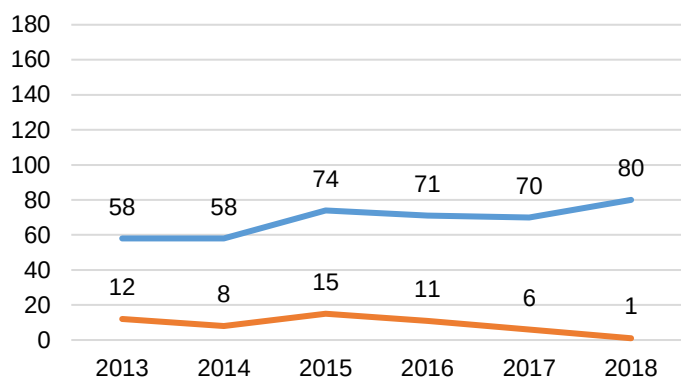
Заметную долю в российских исследованиях составляют исследования воспроизведенных лекарственных средств: 70% исследований противозепилептических препаратов, 60% исследований средств для лечения болезни Альцгеймера и 47% – болезни Паркинсона. Какая доля всех исследований в мире приходится на дженерики и биоаналоги, нам, к сожалению, неизвестно.

Диаграммы 28–30

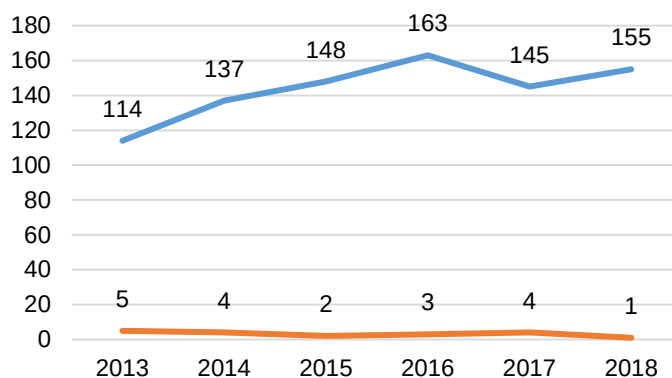
Сопоставление числа исследований препаратов для лечения болезни Альцгеймера в мире и в России



Сопоставление числа исследований противозепилептических препаратов в мире и в России



Сопоставление числа исследований противопаркинсонических препаратов в мире и в России



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

Разработка препаратов для лечения болезни Альцгеймера последние 20 лет велась интенсивно, но часто приносила спонсорам разочарования. После 2003 г. была одобрена только комбинация уже известных мемантина и донепезила, но ни один новый препарат на рынок не вышел. В начале 2018 г.

СМИ сообщили⁹, что Pfizer отказалась от дальнейших разработок этого направления. В 2018 г. исследование верубецестата компании Merck закончилось неудачей, как и исследования ланабецестата Eli Lilly и AstraZeneca. В начале 2019 г. Roche отказалась дальше тестировать кренезумаб из-за неудовлетворенности промежуточными данными.

Однако, несмотря на разочарования, поиски продолжаются. По данным НКО UsAgainstAlzheimer's¹⁰, в 2019 г. в III фазе находятся 26 препаратов (на 16% меньше, чем в 2018 г.). Из них девять – средства симптоматического лечения, семь – воздействуют на белки-амилоиды, еще 12 – на нейротрансмиссию. В фазе II, по подсчетам экспертов, находятся еще 72 препарата. В России в 2013–2018 гг. тестировались 11 препаратов, которые на сентябрь 2019 г. не имеют одобрения для лечения болезни Альцгеймера в США, ЕС или Японии. Исследования двух из них остановлены спонсорами (кренезумаб, ланабецестат). Два препарата тестировались в локальных исследованиях: CD-008-0045, разрабатывает Химрар, и эстотилин – компания Angelini. Подробнее см. таблицу 18.

Таблица 18

Исследования препаратов для лечения болезни Альцгеймера, РФ 2013–2018 гг.					
Действующие вещества	ММКИ	Оригинальные препараты в локальных исследованиях	КИ генерических препаратов	Общее число КИ	Статус препарата
Мемантин	-	-	16	16	одобрен в Германии в 1989 г., в США в 2003 г.
Галантамин	-	-	3	3	применяется в странах советского блока с 1958 г., в США одобрен в 2001 г.
Донепезил	-	-	3	3	одобрен в США в 1996 г.
Кренезумаб	3	-	-	3	исследования прекращены в 2019 г.
Брекспипразол	2	-	-	2	одобрен в США в 2015 г. для лечения шизофрении, не имеет одобрения для болезни Альцгеймера
Гантенерумаб	2	-	-	2	проходит исследования
Лейкометилтионин бигидрометансульфонат	2	-	-	2	проходит исследования
CD-008-0045	-	1	-	1	проходит исследования
Эленбецестат	1	-	-	1	проходит исследования
Ланабецестат	1	-	-	1	исследования прекращены в 2018 г.
ORM-12741/DB105	1	-	-	1	проходит исследования
S47445	1	-	-	1	проходит исследования
Маситиниб	1	-	-	1	проходит исследования
Мелатонин + Мемантин	-	-	1	1	мелатонин разрешен в ЕС с 2007 г. и Австралии с 2011 г., мемантин – см. выше
Ривастигмин	-	-	1	1	одобрен в Швейцарии в 1997 г., в США в 2000 г.
Эстотилин	-	1	-	1	проходит исследования

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Исследования противопаркинсонических средств были более успешными: в 2016 г. в США одобрен пимавансерин, в 2017 г. – сафинамид и амантадин, и в августе 2019 г. – истрадефиллин. Последний в России не тестировался¹¹, остальные три – да (амантадин в 2006–2009 гг.), как и новые комбинации с леводопой: леводопа+карбидопа, леводопа+бенсеразид и более ранняя леводопа+энтакапон+карбидопа. Подробнее см. таблицу 19.

⁹ «Pfizer ends research for new Alzheimer's, Parkinson's drugs», Reuters, 07.01.2018 (<https://www.reuters.com/article/us-pfizer-alzheimers/pfizer-ends-research-for-new-alzheimers-parkinsons-drugs-idUSKBN1EW0TN>), «Pharma giant Pfizer pulls out of research into Alzheimer's», BBC, 10.01.2018 (<https://www.bbc.com/news/health-42633871>).

¹⁰ ««A Devil of a Disease»: The Current Alzheimer's Pipeline», BioSpace, 07.08.2019 (<https://www.biospace.com/article/-a-devil-of-a-disease-the-current-alzheimer-s-pipeline/>)

¹¹ В 2013 г. в РФ НьюВак получил разрешение на исследование истрадефиллина, но в качестве противоопухолевого.

Таблица 19

Исследования противопаркинсонических препаратов, РФ 2013–2018 гг.					
Действующие вещества	ММКИ	Оригинальные препараты в локальных исследованиях	КИ генерических препаратов	Общее число КИ	Статус препарата
Прамипексол	-	-	4	4	одобрен в США в 1997 г.
Леводопа+Карбидопа	2	-	-	2	комбинация одобрена в США в 2014 г.
Леводопа + Бенсеразид	-	-	2	2	комбинация одобрена в Великобритании и Канаде в 2010 г.
Бипериден	-	-	2	2	одобрен в Германии в 1953 г., в США в 1957 г.
Гимантан	-	2	-	2	проходит исследования
Пимавансерин	1	-	-	1	одобрен в США в 2016 г.
Пирибедил	-	-	1	1	применяется с 70-х гг. в странах советского блока
Разагилин	-	-	1	1	одобрен в ЕС в 2005 г., в США в 2006 г.
Сафинамид	1	-	-	1	одобрен в ЕС в 2015 г., в США в 2017 г.
Леводопа+Энтакапон+Карбидопа	-	1	-	1	комбинация одобрена в США в 2003 г.
Тригексифенидил	-	-	1	1	одобрен в США в 2003 г.
Энтакапон	--	1	-	1	одобрен в США в 1997 г.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

После 2013 г. арсенал противоэпилептических препаратов пополнялся в основном аналогами известных противосудорожных: вигабатрина (Sabril, Teva, 2019 г.¹²), карбамазепина (Carnexiv, Lundbeck, 2016 г.), мидазолама (Nayzilam, UCB, 2019 г.) и др. Получали одобрение для лечения эпилепсии и препараты, ранее одобренные для других нозологий, например, эверолимус. Компания Novartis изучала его эффективность и безопасность для пациентов с рефрактерными парциальными припадками на фоне туберозного склероза в том числе и в РФ.

Новыми действующими веществами, получившими одобрение регуляторов в последние годы, стали бриварацетам (в 2016 г. одобрен в США и ЕС) и каннабиодол (в июне 2018 г. получил одобрение FDA для детей от двух лет с синдромом Драве и Леннокса-Гасто, одобрение в ЕС ожидается до конца 2019 г.). Ни бриварацетам, ни каннабиодол в 2013–2018 гг. в России не тестировали. Еще один противосудорожный препарат – ценобамат от SK Life Science – имеет шансы получить одобрение FDA до конца 2019 г.¹³, он изучался с участием российских пациентов. Полный обзор исследований противоэпилептических средств в России в 2013–2018 гг. представлен в таблице 20.

¹² Во всех трех случаях указан год одобрения FDA.

¹³ «FDA Accepts NDA Submission of Cenobamate for Partial-Onset Seizures», Neurology Live, 07.02.2019 (<https://www.neurologylive.com/clinical-focus/fda-accepts-nda-submission-cenobamate-partial-onset-seizures>)

Таблица 20

Исследования противосудорожных препаратов, РФ 2013–2018 гг.				
Действующие вещества	ММКИ	КИ генерических препаратов	Общее число КИ	Статус препарата
Прегабалин	2	17	19	одобрен в США в 2004 г., в 2019 г. истекает патентная защита
Левитирацетам	-	8	8	одобрен в США в 1999 г., в 2011 г. истекла патентная защита
Лакосамид	5	-	5	одобрен в США в 2008 г.
Вальпроевая кислота	-	4	4	одобрен в Европе в 1960 г., в США в 1978 г.
Топирамат	1	3	4	одобрен в США в 1996 г.
Эсликарбазепина ацетат	3	-	3	одобрен в Европе в 2009 г., в США в 2013 г.
Ганаксолон	2	-	2	проходит исследования
Ламотриджин	-	2	2	одобрен в Великобритании в 1991 г., в США в 1994 г.
Карбамазепин	-	1	1	одобрен в Великобритании в 1965 г., в США в 1974 г.
Клоназепам	-	1	1	одобрен в США в 1975 г.
Окскарбазепин	-	1	1	одобрен в Дании в 1990 г., к 1999 г. – во всех странах ЕС, в США в 2000 г.
Этосуксимид	-	1	1	одобрен в США с 1960 г.
Эверолимус	1	-	1	на рынке США с 2009 г., одобрен FDA в 2018 г. как средство при парциальных припадках
Ценобамат	1	-	1	на рассмотрении FDA

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

С доступом российских пациентов к противосудорожным препаратам связана проблема, получившая широкий общественный резонанс¹⁴ в 2018–2019 гг. В незаконном обороте психотропных средств были обвинены три матери, покупавшие незарегистрированные в России противосудорожные для своих детей (в одном случае женщина продавала излишки лекарства), диазепам в микроклизмах и клобамам. Диазепам выведен на мировой рынок еще в 1963 г., клобамам продается как противосудорожный с 1984 г. Можно упрекать производителей препаратов в нежелании регистрировать их в России, но стоит учесть, что в нашей стране существуют административные барьеры при выходе на рынок. Среди них, в частности, требование проводить «регистрационные исследования» уже одобренных в Европе и США лекарственных средств (тех из них, в ММКИ которых не были включены российские центры). Взвешивая все за и против, фармкомпания может отказаться от регистрации, если рынок для препарата внутри страны не настолько большой, чтобы быстро окупить затраты на дополнительные исследования. Отмена регистрационных исследований в конечном счете упростила бы пациентам доступ к современным препаратам. Поэтому нельзя не радоваться публикациям конца августа 2019 г. о том, что в Совете Федерации «разрабатывают законопроект, в котором предлагается не проводить клинические испытания при регистрации в РФ инновационных препаратов, ранее проверенных за рубежом по международным правилам»¹⁵. Надеемся, что под упрощенную регистрацию удастся подвести не только инновационные, но и давно известные эффективные лекарства.

¹⁴ «Мы очень рады, что пройдет хотя бы закупка этих 10 тыс. упаковок», Коммерсант, 22.08.2019

(<https://www.kommersant.ru/doc/4067592>)

¹⁵ «В Совфеде предлагают регистрировать инновационные лекарства без клинических испытаний», ТАСС, 22.08.2019

(<https://tass.ru/obschestvo/6788772>)

РЕЙТИНГ ГЛАВНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

При подготовке этого выпуска нам в голову пришла еще одна идея: построить рейтинг главных исследователей по активности участия в клинических исследованиях. Источником информации, как и в большинстве других материалов, стал реестр Минздрава, в данном случае [реестр главных исследователей](#)¹⁶. К сожалению, он имеет ряд недостатков, не позволяющих сразу получить информацию в требуемом виде. Для построения рейтинга нам пришлось дополнительно повозиться. Но, в принципе, это не очень сложное упражнение, заинтересованные читатели могут проделать его самостоятельно.

Единственное, о чем хочется сразу предупредить: данные реестра со временем несколько меняются. И речь не о естественном пополнении данных. Случается, что массив чуть уменьшается, и вдруг оказывается невозможно найти проект, числившийся за тем или иным исследователем еще вчера. Впрочем, заглянув в реестр через некоторое время, пропавшую информацию можно обнаружить вновь. С чем связан этот «дрейф» информационного массива, остается догадываться. Подобное случается и в западных реестрах. Например, это периодически происходило с реестром инспекций FDA. Поэтому при публикации ссылки на источник мы всегда стараемся указывать дату, когда снимались данные.

Всего в реестре на момент написания статьи значится 4 216 записей, но часть из них дублируется. К появлению повторов приводят, например, ошибки в написании ФИО или даты рождения исследователя. В результате один и тот же человек может быть записан несколько раз. Нам пришлось вручную убирать явно ошибочные записи. Получилось, что на момент подсчета в реестре значилось 3 790 исследователей.

Прежде всего был построен рейтинг исследователей по числу всех исследований, значащихся за ними. В таблице 21 представлен топ-100 врачей, ранжированных по этому признаку. Стоит добавить, что графу «специальность» мы заполняли в соответствии с тем, какие специальности указаны в реестре у того или иного исследователя по всему перечню указанных за ним исследований.

Построив этот рейтинг, мы задумались. Дело в том, что он учитывает все исследования с ноября 2010 г., вне зависимости от того, проводятся ли они в настоящее время либо уже закончены. Неудивительно, что топ возглавили клинические фармакологи, специализирующиеся в основном на «скорострельных» исследованиях биоэквивалентности.

Учитывая, что принцип, использованный нами при составлении первого рейтинга (общее число исследований), легко подвергнуть критике, мы решили посмотреть и на то, как распределяются места среди исследователей по текущим исследованиям. Эта задача оказалась уже не такой простой. Пришлось изучать перечень исследований по каждому исследователю и отбирать проекты, активные на данный момент. Вперед сразу вырвались онкологи. И тут мы поняли, что не вполне корректно представлять данные общим списком из-за разной длительности тех или иных исследований. Так, онкологические исследования могут быть весьма продолжительными. Например, когда конечной точкой является смерть, исследование может длиться больше десяти лет. Получается, что онкологи «аккумулируют» большое число текущих исследований, в которых период активного лечения уже давно закончился и идет длительный этап наблюдения (так называемый follow-up period). Кроме того, онкология – та терапевтическая область, в которой исследования идут наиболее активно.

Возникла идея разделить исследователей по специальностям. Но и тут все оказалось не просто, ведь помимо узких специалистов в клинических исследованиях участвует много врачей, имеющих несколько специальностей. Например, в какой рейтинг включить исследователя, у которого в качестве специализации одновременно значатся и гастроэнтерология, и кардиология, и терапия?

В конечном счете мы выделили три группы исследователей. В таблице 22 представлен топ-20 онкологов. В таблице 23 – топ-20 исследователей, большинство из которых имеет широкий спектр специальностей (вплоть до авиационной и космической медицины), но чья основная деятельность, как мы понимаем, лежит в области клинической фармакологии. Наконец, в таблице 24 собран топ-50 всех

¹⁶ <http://grls.rosminzdrav.ru/CIExperts.aspx?moduleId=2>

остальных специалистов, не вошедших в первую либо вторую группу. Хочется обратить внимание, что врачи последней группы также часто имеют несколько специальностей, включая ту же клиническую фармакологию. Но они все же были отнесены к третьей группе, если при анализе данных мы видели, что большая часть исследований осуществлялась в рамках одной специальности. Например, если врач участвовал в 40 исследованиях в качестве гастроэнтеролога и лишь в двух как клинический фармаколог, он включался в третий список.

Таблица 21

Топ-100 главных исследователей по общему числу проводимых исследований за период с ноября 2010 по I п. 2019 г.*					
№ п/п	Ф.И.О. главного исследователя	Общее кол-во КИ	Число текущих КИ	Специальность	Город
1	Хохлов Александр Леонидович	473	85	кардиология, клиническая фармакология, пульмонология, терапия	Ярославль
2	Носков Сергей Михайлович	227	51	ревматология, клиническая фармакология, терапия	Ярославль
3	Ершова Ольга Борисовна	179	56	ревматология, кардиология, терапия	Ярославль
4	Галустян Анна Николаевна	176	49	аллергология и иммунология, инфекционные болезни, клиническая фармакология, онкология, педиатрия, пульмонология, терапия	Санкт-Петербург
5	Агафьина Алина Сергеевна	169	71	авиационная и космическая медицина, клиническая фармакология, неврология, терапия	Санкт-Петербург
6	Станислав Марина Леонидовна	167	66	ревматология	Москва
7	Владимиров Владимир Иванович	161	76	онкология, урология	Пятигорск
8	Гордеев Иван Геннадьевич	156	40	кардиология, терапия	Москва
9	Барбараш Ольга Леонидовна	150	57	кардиология, эндокринология	Кемерово
10	Лактионов Константин Константинович	148	81	онкология, хирургия	Москва
11	Решетько Ольга Вилоровна	143	53	ревматология, клиническая фармакология, терапия	Саратов
12	Смолярчук Елена Анатольевна	139	41	ревматология, клиническая фармакология, терапия, офтальмология	Москва
13	Шварц Юрий Григорьевич	133	49	кардиология, нефрология, ревматология, терапия	Саратов
14	Трофимов Василий Иванович	127	33	гастроэнтерология, пульмонология, кардиология, терапия	Санкт-Петербург
15	Орлов Сергей Владимирович	124	54	онкология	Санкт-Петербург
16	Марцевич Сергей Юрьевич	122	8	кардиология, клиническая фармакология, пульмонология, терапия	Москва
17	Моисеенко Владимир Михайлович	121	76	онкология	Санкт-Петербург
18	Шилов Виктор Васильевич	121	7	терапия, токсикология	Санкт-Петербург
19	Мухаметшина Гузель Зиннуровна	120	61	онкология	Казань
20	Строяковский Даниил Львович	118	86	онкология, неврология	Москва
21	Удовица Дмитрий Петрович	117	68	гематология, онкология	Краснодар
22	Симаненков Владимир Ильич	115	41	гастроэнтерология, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
23	Дворкин Михаил Владимирович	112	90	онкология	Омск

24	Фадеева Наталья Владимировна	110	64	онкология	Челябинск
25	Варнакова Наталья Николаевна	106	23	терапия	Нижний Новгород
26	Гладков Олег Александрович	104	59	онкология	Челябинск
27	Един Антон Сергеевич	104	33	дерматовенерология, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
28	Малыгин Александр Юрьевич	104	21	анестезиология-реаниматология, клиническая фармакология	Ярославль
29	Воробьев Артем Юрьевич	100	39	неврология	МО, Серпухов
30	Якусевич Владимир Валентинович	100	28	клиническая фармакология, терапия	Ярославль
31	Лифиренко Игорь Дмитриевич	99	68	онкология	Курск
32	Родоман Григорий Владимирович	99	35	клиническая фармакология, хирургия	Москва
33	Захаров Константин Анатольевич	97	56	инфекционные болезни, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
34	Осипенко Марина Федоровна	97	44	гастроэнтерология, пульмонология, клиническая фармакология, терапия	Новосибирск
35	Осешнюк Родион Александрович	95	12	клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
36	Раскина Татьяна Алексеевна	94	34	кардиология, ревматология, терапия	Кемерово
37	Карасева Нина Алексеевна	92	58	онкология	Санкт-Петербург
38	Попова Вероника Борисовна	90	20	пульмонология, терапия	Санкт-Петербург
39	Чижов Петр Александрович	89	20	кардиология, пульмонология, ревматология, клиническая фармакология, терапия	Ярославль
40	Сардарян Иван Суренович	89	20	клиническая фармакология, педиатрия	Санкт-Петербург
41	Верткин Аркадий Львович	89	6	клиническая фармакология, терапия	Москва
42	Нечаева Марина Николаевна	88	73	онкология	Архангельск
43	Шутова Елена Алексеевна	88	15	кардиология	Иваново
44	Якушин Сергей Степанович	87	32	кардиология, пульмонология, ревматология, нефрология, терапия	Рязань
45	Ребров Андрей Петрович	85	37	кардиология, ревматология, терапия	Саратов
46	Тюляндин Сергей Алексеевич	84	32	онкология	Москва
47	Бородулина Елена Валентиновна	82	17	клиническая фармакология, терапия	Томск
48	Уханова Ольга Петровна	81	39	аллергология и иммунология, оториноларингология, пульмонология, терапия	Ставрополь
49	Чепоров Сергей Валентинович	81	14	онкология	Ярославль
50	Рафальский Владимир Витальевич	80	38	кардиология, клиническая фармакология, терапия	Калининград
51	Кобалава Жанна Давидовна	80	22	кардиология, эндокринология, терапия	Москва
52	Коваленко Надежда Витальевна	79	45	онкология	Волгоград
53	Шуников Виктор Борисович	78	28	кардиология, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
54	Шилкина Наталия Петровна	78	21	гастроэнтерология, ревматология, кардиология, терапия	Ярославль
55	Алексеев Борис Яковлевич	76	54	онкология, урология	Москва

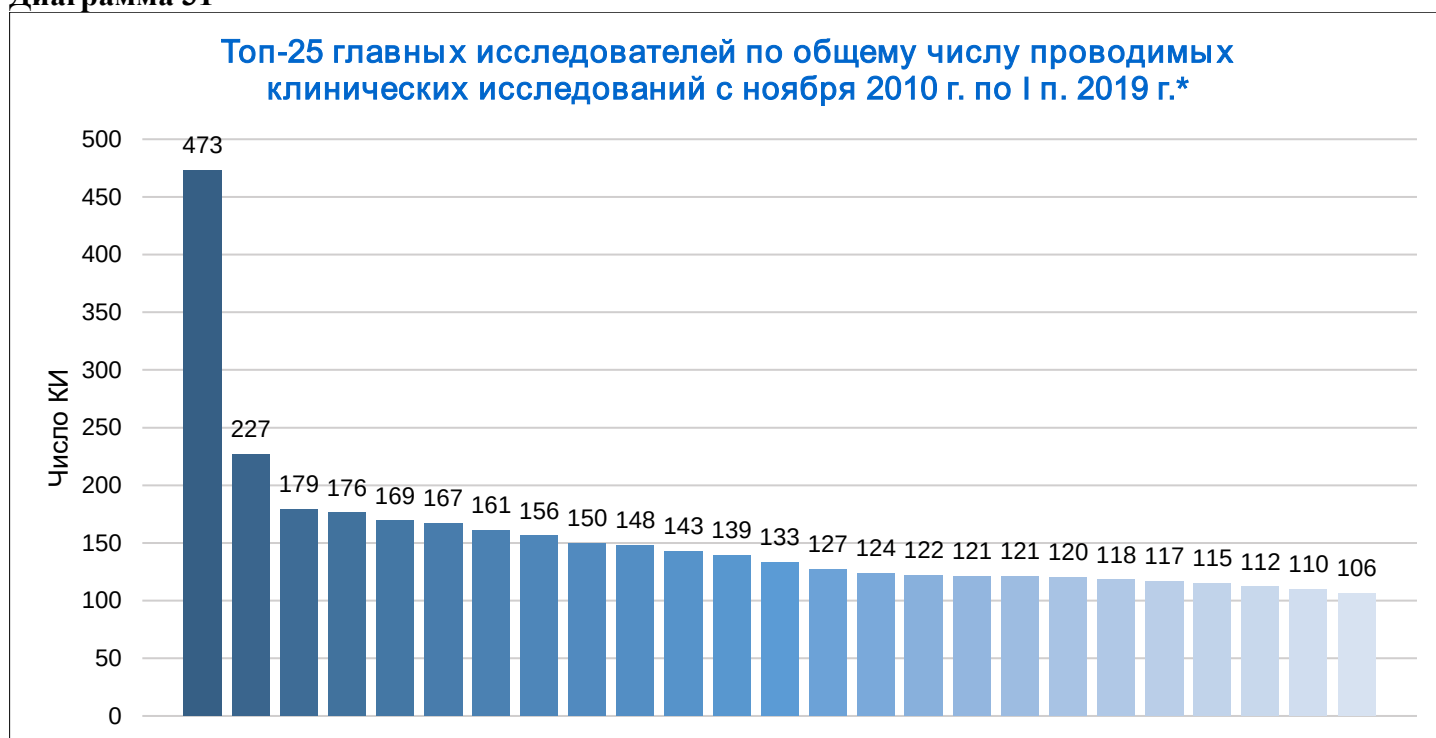
56	Самойлова Ольга Сергеевна	76	52	гематология, онкология	Нижний Новгород
57	Готовкин Евгений Арсеньевич	76	35	онкология	Иваново
58	Шмидт Евгения Исааковна	76	33	ревматология	Москва
59	Манихас Алексей Георгиевич	76	30	онкология	Санкт-Петербург
60	Игнатова Галина Львовна	75	17	пульмонология, терапия	Челябинск
61	Бутрова Ольга Викторовна	71	39	нефрология, ревматология, терапия	Оренбург
62	Липатов Олег Николаевич	71	36	онкология	Уфа
63	Чумакова Галина Александровна	71	31	гастроэнтерология, кардиология, терапия	Барнаул
64	Бяхов Михаил Юрьевич	71	24	онкология	Москва
65	Маслова Наталья Николаевна	71	21	неврология	Смоленск
66	Ширинкин Вадим Борисович	70	44	онкология	Оренбург
67	Сакаева Дина Дамировна	69	42	онкология	Уфа
68	Манихас Георгий Моисеевич	69	30	гематология, онкология	Санкт-Петербург
69	Изможерова Надежда Владимировна	69	25	кардиология, клиническая фармакология, терапия	Екатеринбург
70	Сидоренко Ирина Валентиновна	69	11	аллергология и иммунология, пульмонология	Москва
71	Афанасьев Борис Владимирович	68	37	гематология, онкология	Санкт-Петербург
72	Гордиенко Александр Волеславович	68	35	гастроэнтерология, кардиология, терапия	Санкт-Петербург
73	Мясоутова Лейсан Ильдаровна	68	23	ревматология	Казань
74	Камалов Гадель Маратович	68	14	кардиология, терапия	Казань
75	Арутюнов Григорий Павлович	68	12	авиационная и космическая медицина, кардиология, ревматология, терапия	Москва
76	Проценко Светлана Анатольевна	67	41	онкология	Санкт-Петербург
77	Никуленкова Наталья Евгеньевна	67	29	ревматология	Владимир
78	Ленская Людмила Геннадьевна	67	10	пульмонология, хирургия, клиническая фармакология, терапия	Томск
79	Копп Михаил Валериевич	66	29	онкология	Самара
80	Везикова Наталья Николаевна	66	20	ревматология, терапия	Петрозаводск
81	Еремина Наталья Александровна	66	14	офтальмология, клиническая фармакология, терапия	Нижний Новгород
82	Астафьева Наталья Григорьевна	66	8	аллергология и иммунология, пульмонология	Саратов
83	Иливанова Елена Павловна	65	31	ревматология	Санкт-Петербург
84	Валуйских Екатерина Юрьевна	64	45	гастроэнтерология, терапия	Новосибирск
85	Луфт Александр Валерьевич	64	43	онкология, хирургия	Санкт-Петербург
86	Успенский Юрий Павлович	64	35	гастроэнтерология, терапия, инфекционные болезни	Санкт-Петербург
87	Повзун Антон Сергеевич	64	29	нефрология, ревматология, пульмонология, терапия	Санкт-Петербург
88	Шпагина Любовь Анатольевна	64	20	гематология, кардиология, пульмонология, клиническая фармакология, терапия	Новосибирск
89	Смолин Алексей Владимирович	63	50	онкология	Москва

90	Чистяков Валерий Михайлович	63	39	онкология, клиническая фармакология, терапия	Пятигорск
91	Алясова Анна Валерьевна	63	36	онкология	Нижний Новгород
92	Алексеева Ольга Поликарповна	63	33	гастроэнтерология, терапия	Нижний Новгород
93	Вишневский Александр Юрьевич	63	26	анестезиология-реаниматология, кардиология	Санкт-Петербург
94	Костенко Виктор Авенирович	62	22	кардиология, терапия	Санкт-Петербург
95	Матвеев Всеволод Борисович	61	41	онкология, урология	Москва
96	Алпендзэ Диана Нодариевна	61	25	эндокринология, терапия	Санкт-Петербург
97	Зражевский Константин Николаевич	61	23	кардиология, терапия	Санкт-Петербург
98	Хабилов Фарит Ахатович	60	27	неврология	Казань
99	Багдасарова Анастасия Александровна	60	15	терапия	Архангельск
100	Ерофеева Светлана Борисовна	60	15	кардиология, терапия, клиническая фармакология	Москва

* Данные приводятся по состоянию на июль 2019 г.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 31



* Данные приводятся по состоянию на июль 2019 г.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 22

Топ-20 главных исследователей в онкологии по числу текущих исследований*					
№ п/п	Ф.И.О. главного исследователя	Число текущих КИ	Общее кол-во КИ	Специальность	Город
1	Дворкин Михаил Владимирович	90	112	онкология	Омск
2	Строяковский Даниил Львович	86	118	онкология, неврология	Москва
3	Лактионов Константин Константинович	81	148	онкология, хирургия	Москва
4	Владимиров Владимир Иванович	76	161	онкология, урология	Пятигорск
5	Моисеенко Владимир Михайлович	76	121	онкология	Санкт-Петербург
6	Нечаева Марина Николаевна	73	88	онкология	Архангельск
7	Удoviца Дмитрий Петрович	68	117	гематология, онкология	Краснодар
8	Лифиренко Игорь Дмитриевич	68	99	онкология	Курск
9	Фадеева Наталья Владимировна	64	110	онкология	Челябинск
10	Мухаметшина Гузель Зиннуровна	61	120	онкология	Казань
11	Гладков Олег Александрович	59	104	онкология	Челябинск
12	Карасева Нина Алексеевна	58	92	онкология	Санкт-Петербург
13	Орлов Сергей Владимирович	54	124	онкология	Санкт-Петербург
14	Алексеев Борис Яковлевич	54	76	онкология, урология	Москва
15	Самойлова Ольга Сергеевна	52	76	гематология, онкология	Нижний Новгород
16	Кислов Николай Викторович	52	59	онкология	Ярославль
17	Смолин Алексей Владимирович	50	63	онкология	Москва
18	Коваленко Надежда Витальевна	45	79	онкология	Волгоград
19	Ширинкин Вадим Борисович	44	70	онкология	Оренбург
20	Луфт Александр Валерьевич	43	64	онкология, хирургия	Санкт-Петербург

* Данные приводятся по состоянию на июль 2019 г.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 23

Топ-20 главных исследователей в клинической фармакологии по числу текущих исследований*					
№ п/п	Ф.И.О. главного исследователя	Число текущих КИ	Общее кол-во КИ	Специальность	Город
1	Хохлов Александр Леонидович	85	473	кардиология, клиническая фармакология, пульмонология, терапия	Ярославль
2	Агафьина Алина Сергеевна	71	169	авиационная и космическая медицина, клиническая фармакология, неврология, терапия	Санкт-Петербург
3	Захаров Константин Анатольевич	56	97	инфекционные болезни, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
4	Решетько Ольга Вилоровна	53	143	ревматология, клиническая фармакология, терапия	Саратов
5	Носков Сергей Михайлович	51	227	ревматология, клиническая фармакология, терапия	Ярославль
6	Галустян Анна Николаевна	49	176	аллергология и иммунология, инфекционные болезни, клиническая фармакология, онкология, педиатрия, пульмонология, терапия	Санкт-Петербург
7	Смолярчук Елена Анатольевна	41	139	ревматология, клиническая фармакология, терапия, офтальмология	Москва
8	Чистяков Валерий Михайлович	39	63	онкология, клиническая фармакология, терапия	Пятигорск
9	Рафальский Владимир Витальевич	38	80	кардиология, клиническая фармакология, терапия	Калининград

10	Родоман Григорий Владимирович	35	99	клиническая фармакология, хирургия	Москва
11	Един Антон Сергеевич	33	104	дерматовенерология, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
12	Якусевич Владимир Валентинович	28	100	клиническая фармакология, терапия	Ярославль
13	Шуныхов Виктор Борисович	28	78	кардиология, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
14	Изможерова Надежда Владимировна	25	69	кардиология, клиническая фармакология, терапия	Екатеринбург
15	Василюк Василий Богданович	23	58	клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
16	Акатова Евгения Владимировна	22	53	кардиология, ревматология, клиническая фармакология, терапия	Москва
17	Малыгин Александр Юрьевич	21	104	анестезиология-реаниматология, клиническая фармакология	Ярославль
18	Чижов Петр Александрович	20	89	кардиология, пульмонология, ревматология, клиническая фармакология, терапия	Ярославль
19	Сардарян Иван Суренович	20	89	клиническая фармакология, педиатрия	Санкт-Петербург
20	Шпагина Любовь Анатольевна	20	64	гематология, кардиология, пульмонология, клиническая фармакология, терапия	Новосибирск

* Данные приводятся по состоянию на июль 2019 г.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 24

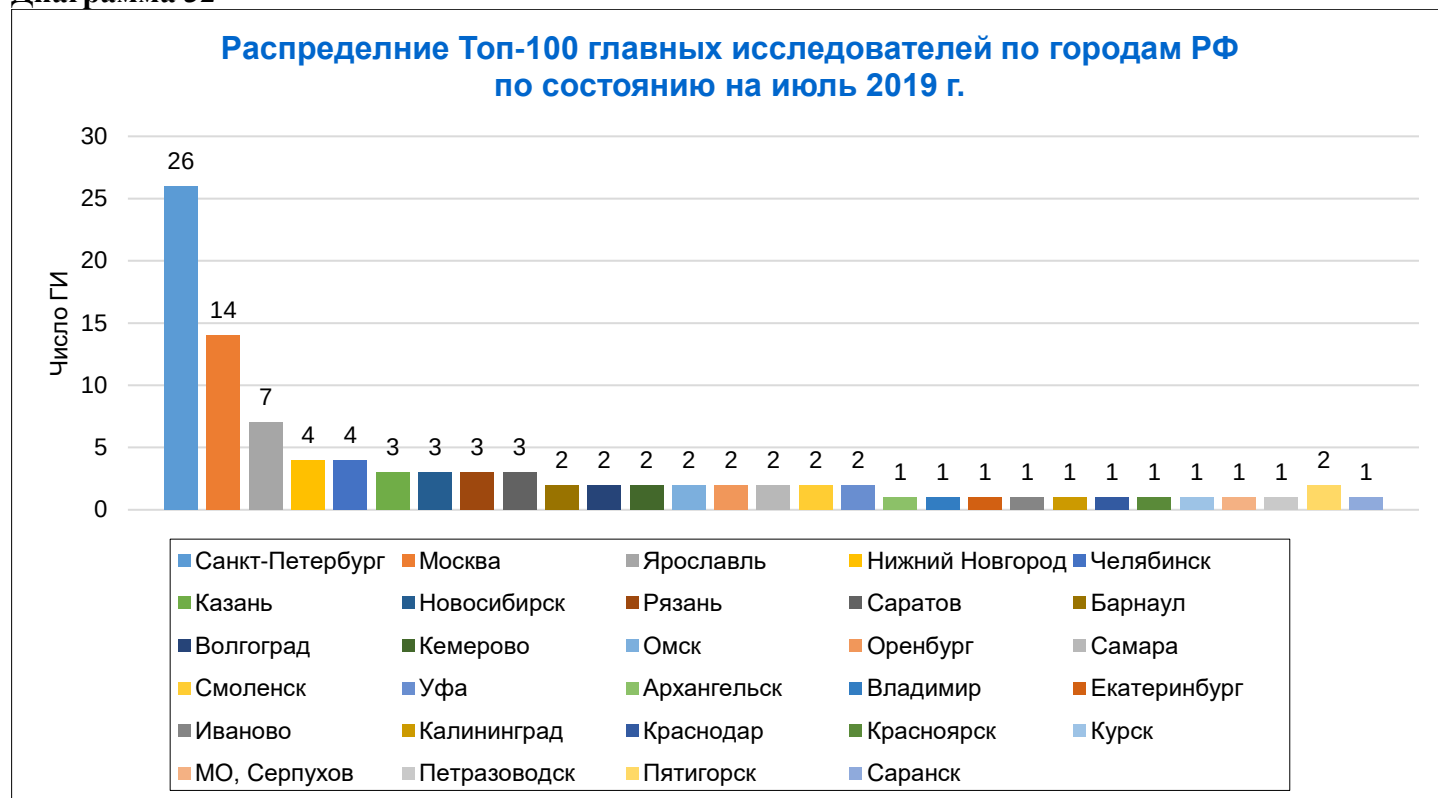
Топ-50 главных исследователей (за искл. онкологов и клинических фармакологов) по числу текущих исследований*					
№ п/п	Ф.И.О. главного исследователя	Число текущих КИ	Общее кол-во КИ	Специальность	Город
1	Станислав Марина Леонидовна	66	167	ревматология	Москва
2	Барбараш Ольга Леонидовна	57	150	кардиология, эндокринология	Кемерово
3	Ершова Ольга Борисовна	56	179	ревматология, кардиология, терапия	Ярославль
4	Шварц Юрий Григорьевич	49	133	кардиология, нефрология, ревматология, терапия	Саратов
5	Валуйских Екатерина Юрьевна	45	64	гастроэнтерология, терапия	Новосибирск
6	Осипенко Марина Федоровна	44	97	гастроэнтерология, пульмонология, клиническая фармакология, терапия	Новосибирск
7	Симаненков Владимир Ильич	41	115	гастроэнтерология, клиническая фармакология, терапия	Санкт-Петербург
8	Гордеев Иван Геннадьевич	40	156	кардиология, терапия	Москва
9	Воробьев Артем Юрьевич	39	100	неврология	МО, Серпухов
10	Уханова Ольга Петровна	39	81	аллергология и иммунология, оториноларингология, пульмонология, терапия	Ставрополь
11	Бугрова Ольга Викторовна	39	71	нефрология, ревматология, терапия	Оренбург
12	Ребров Андрей Петрович	37	85	кардиология, ревматология, терапия	Саратов
13	Несмеянова Ольга Борисовна	36	53	ревматология, терапия	Челябинск
14	Гордиенко Александр Волеславович	35	68	гастроэнтерология, кардиология, терапия	Санкт-Петербург

15	Успенский Юрий Павлович	35	64	гастроэнтерология, терапия, инфекционные болезни	Санкт-Петербург
16	Зонова Елена Владимировна	35	59	гематология, ревматология, терапия	Новосибирск
17	Раскина Татьяна Алексеевна	34	94	кардиология, ревматология, терапия	Кемерово
18	Трофимов Василий Иванович	33	127	гастроэнтерология, пульмонология, кардиология, терапия	Санкт-Петербург
19	Шмидт Евгения Исааковна	33	76	ревматология	Москва
20	Алексеева Ольга Поликарповна	33	63	гастроэнтерология, терапия	Нижний Новгород
21	Бакулин Игорь Геннадьевич	33	59	гастроэнтерология, инфекционные болезни, терапия	Санкт-Петербург
22	Якушин Сергей Степанович	32	87	кардиология, пульмонология, ревматология, нефрология, терапия	Рязань
23	Чумакова Галина Александровна	31	71	гастроэнтерология, кардиология, терапия	Барнаул
24	Иливанова Елена Павловна	31	65	ревматология	Санкт-Петербург
25	Никуленкова Наталья Евгеньевна	29	67	ревматология	Владимир
26	Повзун Антон Сергеевич	29	64	нефрология, ревматология, пульмонология, терапия	Санкт-Петербург
27	Сонин Дмитрий Борисович	28	55	дерматовенерология	Рязань
28	Зиганшин Олег Раисович	28	53	дерматовенерология, урология	Челябинск
29	Капланов Камиль Даниялович	28	50	гематология	Волгоград
30	Хабилов Фарит Ахатович	27	60	неврология	Казань
31	Вишневский Александр Юрьевич	26	63	анестезиология-реаниматология, кардиология	Санкт-Петербург
32	Платонов Дмитрий Юрьевич	26	53	гастроэнтерология, кардиология, ревматология, терапия	Тверь
33	Алпендизе Диана Нодариевна	25	61	эндокринология, терапия	Санкт-Петербург
34	Кречикова Диана Григорьевна	25	54	ревматология	Смоленск
35	Володичева Елена Михайловна	25	51	гематология	Тула
36	Похабов Дмитрий Владимирович	24	53	неврология	Красноярск
37	Варнакова Наталья Николаевна	23	106	терапия	Нижний Новгород
38	Мясоутова Лейсан Ильдаровна	23	68	ревматология	Казань
39	Зражевский Константин Николаевич	23	61	кардиология, терапия	Санкт-Петербург
40	Кобалава Жанна Давидовна	22	80	кардиология, эндокринология, терапия	Москва
41	Костенко Виктор Авенирович	22	62	кардиология, терапия	Санкт-Петербург
42	Самойлова Юлия Геннадьевна	22	53	эндокринология	Томск
43	Шилкина Наталия Петровна	21	78	гастроэнтерология, ревматология, кардиология, терапия	Ярославль
44	Маслова Наталья Николаевна	21	71	неврология	Смоленск
45	Попова Вероника Борисовна	20	90	пульмонология, терапия	Санкт-Петербург
46	Везикова Наталья Николаевна	20	66	ревматология, терапия	Петрозаводск
47	Мацеевская Галина Корнеевна	20	57	ревматология	Санкт-Петербург
48	Смакотина Светлана Анатольевна	20	56	кардиология, ревматология, терапия	Кемерово
49	Повереннова Ирина Евгеньевна	20	55	неврология, онкология	Самара
50	Бойко Алексей Николаевич	20	52	неврология	Москва

* Данные приводятся по состоянию на июль 2019 г.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 32



* Данные приводятся по состоянию на июль 2019 г.

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

СТАТИСТИКА ПО ММКИ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ, 2018 г.

Таблица 25

Распределение ММКИ по терапевтическим областям, 2018 г.			
Терапевтическая область	Число разрешенных ММКИ	Доля от общего числа (%)	Число планируемых участников
Онкология и онкогематология	97	33,8%	6 681
Гастроэнтерология	37	12,9%	2 346
Кардиология и ССЗ	21	7,3%	5 161
Неврология	18	6,3%	1 288
Дерматология	17	5,9%	996
Ревматология	13	4,5%	922
Пульмонология	13	4,5%	894
Инфекционные заболевания (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	11	3,8%	1 644
Гематология	10	3,5%	262
Эндокринология	7	2,4%	584
Нефрология	6	2,1%	525
Офтальмология	6	2,1%	616
Психиатрия	5	1,7%	576
Акушерство/Гинекология	5	1,7%	295
Урология	4	1,4%	647
Аллергология	4	1,4%	314
Оториноларингология	3	1,0%	62
Иммунология	3	1,0%	31
Гепатология	2	0,7%	155
Флебология	2	0,7%	448
Туберкулез	1	0,3%	64
Наркология	1	0,3%	80
Иное	1	0,3%	6
ВСЕГО	287	100,0%	24 597

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 26

Распределение ММКИ в онкологии и онкогематологии, 2018 г.			
№	Вид заболевания	Число ММКИ	Число заявленных субъектов
1	Опухоли легких и плевральной полости	19	1 462
2	Опухоли молочной железы	12	1 935
3	Лейкоз	11	282
4	Опухоли мочеполовой системы	10	1 112
5	Опухоли без указания локализации	8	447
6	Опухоли ЖКТ	7	676
7	Опухоли женской половой системы	7	599
8	Множественная миелома	6	347
9	Меланома	6	148
10	Опухоли печени	4	161
11	Опухоли головы и шеи	4	141
12	Лимфома	3	335
	ВСЕГО	97	7 645

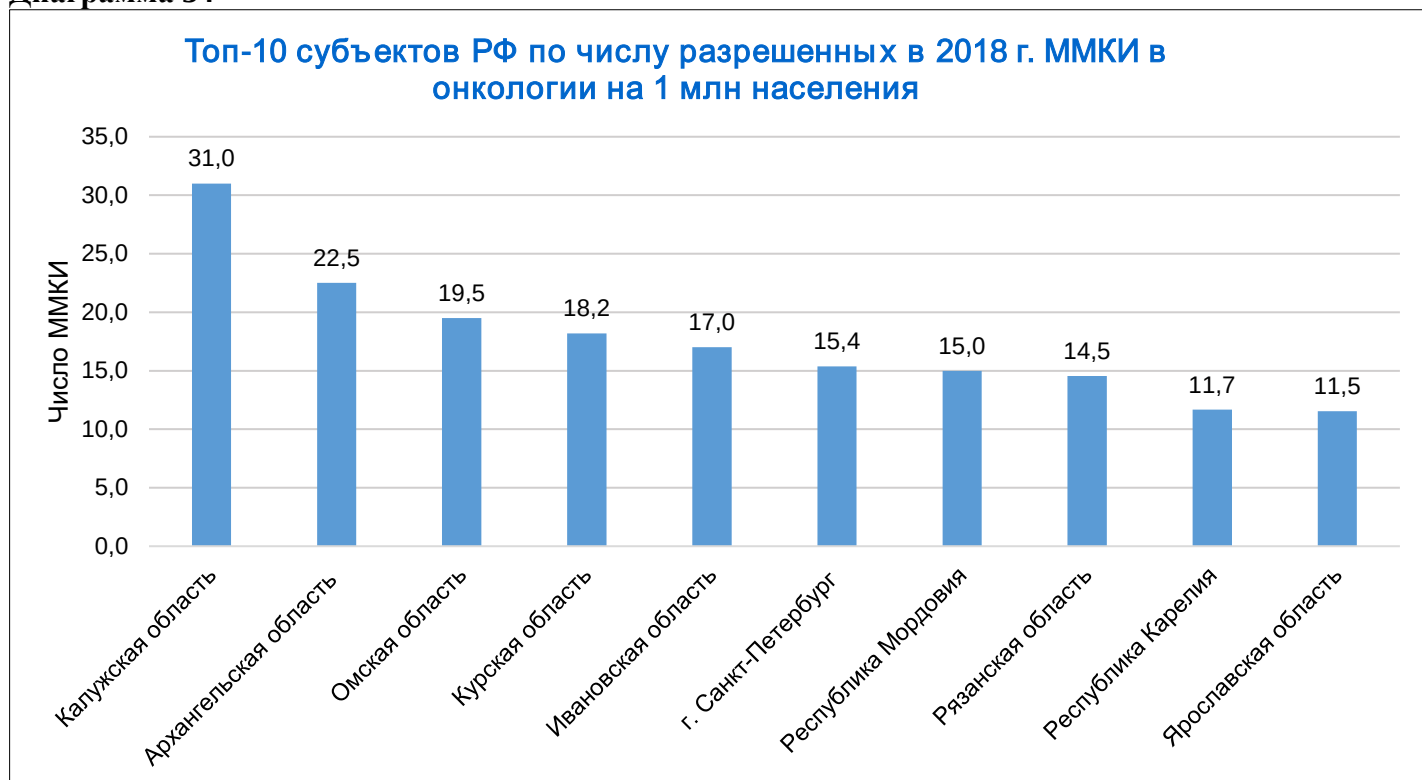
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 33



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 34



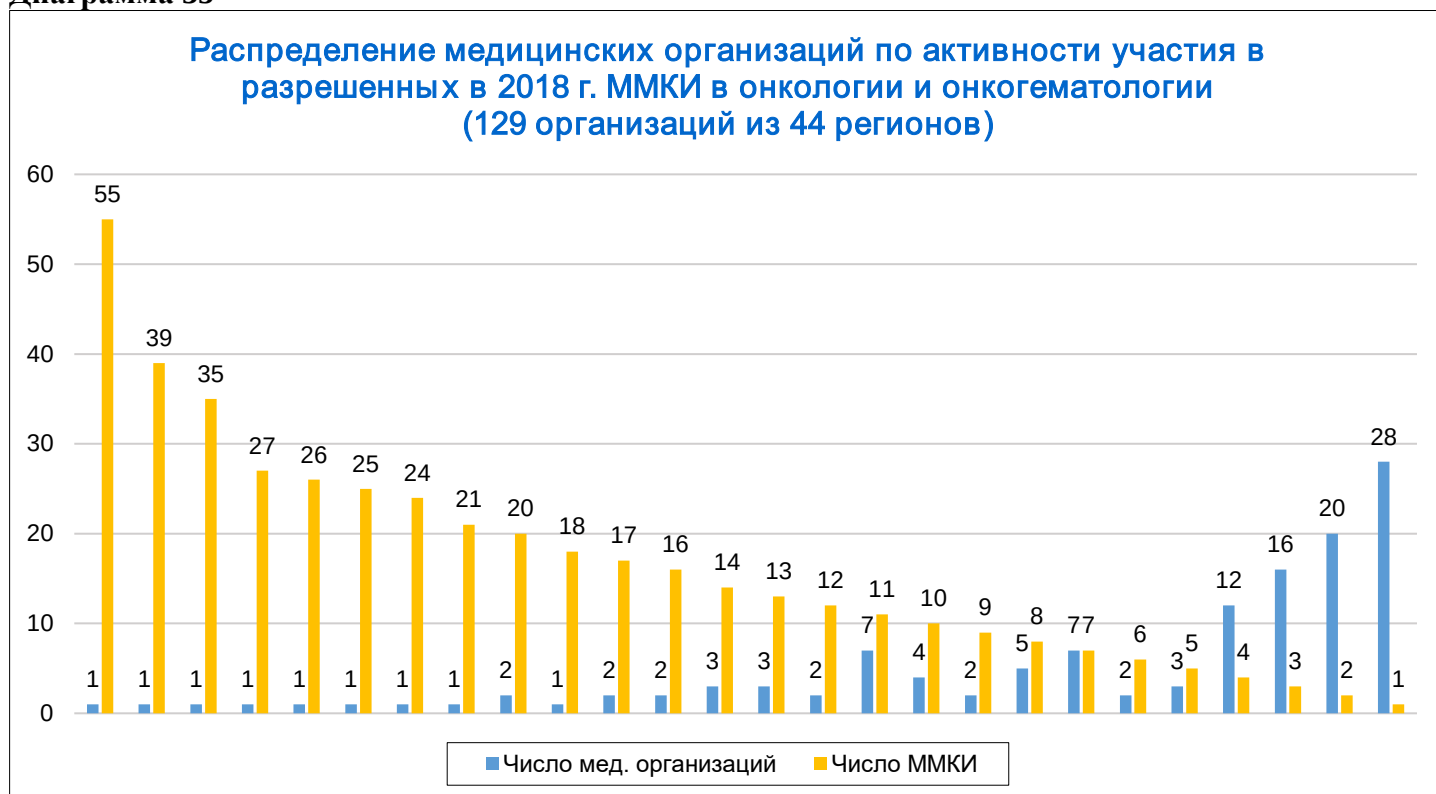
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Таблица 27

Топ медицинских организаций по активности участия в ММКИ в онкологии и онкогематологии, разрешенных в 2018 г.			
Место в рейтинге	Наименование медицинской организации	Число ММКИ, разрешенных в 2018 г. с участием мед. организации	Число центров, одобренных в 2018 г. для проведения ММКИ
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва	55	58
2	БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск	39	46
3	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург	35	35
4	ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск	27	27
5	ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург	26	28
6	ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань	25	25
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск	24	31
8	СПб ГБУЗ "Городской клинический онкологический диспансер", г. Санкт-Петербург	21	21
9-10	ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург	20	22
9-10	ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» комитета здравоохранения Курской области, г. Курск	20	20

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Диаграмма 35



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru