



АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО–АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ №2**

III квартал 2011

МОСКВА 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	4
СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ	7
СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА МЕЖДУНАРОДНЫХ МНОГОЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ФАЗАМ.....	8
ОБЗОР ПРАКТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ	9
Итоги аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований.....	9
Локальные исследования.....	14
Деятельность Совета по этике при Минздравсоцразвития	21

SUMMARY

В III квартале 2011 г. Минздравсоцразвития выдало 132 разрешения на клинические исследования. Это на 1,5% и 13,7% исследований меньше, чем было одобрено в III квартале 2010 и 2009 гг. соответственно. Таким образом, несмотря на продолжающееся в III квартале падение рынка в абсолютных показателях, темпы этого падения замедлились (напомним, что в I полугодии 2011 г. по сравнению с аналогичным периодом 2010 г. общее число исследований уменьшилось на 35,9%). Улучшением общей ситуации рынок обязан некоторому приросту числа одобренных исследований российских производителей, который мы фиксируем впервые с начала работы новой разрешительной системы.

В то же время впервые за прошедший год по итогам квартала наблюдается не прирост, а снижение числа одобренных международных многоцентровых клинических исследований – в III квартале министерство одобрило всего 84 ММКИ.

Чтобы к концу 2011 г. выйти на уровень хотя бы 2010 г., Минздравсоцразвития должно успеть выдать в IV квартале не менее 150 разрешений. А достичь уровня 2009 г. министерство сможет, если выдаст до конца 2011 г. не менее 245 разрешений, из них не менее 100 - на ММКИ.

Ситуация с аккредитацией медицинских организаций на право проведения клинических исследований, которая летом вызывала наибольшее беспокойство у участников рынка, в последний момент была спасена - во многом ценой невероятных усилий сотрудников Департамента госрегулирования обращения лекарственных средств Минздравсоцразвития. Напомним, что к началу августа 2011 г. было аккредитовано всего 190 клиник. В августе Минздравсоцразвития выпустило один за другим 10 приказов, аккредитовав 465 клиник, что составило 70% от общего числа клиник, аккредитованных за год. К 1 сентября право проводить клинические исследования было у 655 медицинских организаций, что позволило удовлетворить минимальные потребности рынка.

Помимо аккредитации, в этом выпуске бюллетеня мы решили подробнее остановиться на таких проблемах, как требование о проведении локальных регистрационных исследований и деятельность Совета по этике при Минздравсоцразвития.

Требование о проведении локальных регистрационных исследований стало, наверное, наиболее сильным ударом по системе допуска новых препаратов на российский фармрынок за всю его новейшую историю. К 1 сентября 2011 г. Правительство РФ должно было подготовить предложения о внесении изменений в законодательство, предусматривающих возможность признания результатов исследований, проведенных в ЕС и США (то есть по сути об отмене локальных регистрационных исследований). Такое поручение дал Президент России Дмитрий Медведев 2 июня 2011 г. по итогам 24-го заседания Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики. Однако пока никакой надежды на изменение ситуации нет. В этом выпуске бюллетеня представлены история становления нормы о локальных исследованиях, последствия ее внедрения, а также анализ возможных путей выхода из сложившейся ситуации.

Значение этической экспертизы для сферы клинических исследований очень велико. Закон «Об обращении лекарственных средств», коренным образом изменивший систему регулирования российского фармрынка, не обошел вниманием и этическую экспертизу - как следствие, сейчас она находится в стадии становления. Основными проблемами в деятельности Совета по этике, по нашему мнению, являются недоступность его СОПов для общественности, непрозрачность и непредсказуемость процесса проведения этической экспертизы, невозможность отслеживать движение документов внутри системы, большой временной лаг между вынесением решения и получением замечаний, а также отсутствие у заявителей возможности обсуждать эти замечания и отстаивать свою позицию.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В III квартале 2011 г. Минздравсоцразвития выдало 132 разрешения на клинические исследования.

При анализе итогов III квартала 2011 г. перед нами встала проблема выбора адекватного референтного периода. Как известно, перестройка регуляторной системы привела к тому, что с 1 сентября по 12 ноября 2010 г. Минздравсоцразвития не выдало ни одного разрешения на клинические исследования. Поэтому де-факто сравнение III квартала 2011 г. и III квартала 2010 г. - это сравнение *трех* месяцев работы Минздравсоцразвития в 2011 г. с *двумя* месяцами работы Росздравнадзора в 2010 г. Учитывая это, представляется, что методологически более корректно сопоставить итоги III квартала 2011 г. с итогами аналогичного периода не только предшествующего 2010 г., но и ближайшего дореформенного 2009 г.

Итак, за III квартал было выдано 132 разрешения. Это на 1,5% и 13,7% разрешений меньше, чем было выдано в III квартале 2010 и 2009 гг. соответственно (таблица 1, график 1).

Таблица 1

Выданные разрешения на клинические исследования: III кв. 2011 г. vs. III кв. 2010 и 2009 гг.						
	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалент- ность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалент- ность (российские спонсоры)
III квартал, 2011 г.	132	84	4	1	30	13
III квартал, 2010 г. (июль- август)	134	60	13	3	29	29
III квартал, 2009 г.	153	93	7	2	32	19
III квартал 2011 г. vs. III квартал 2010 г., %	-1,5%	40,0%	-69,2%	-66,7%	3,4%	-55,2%
III квартал 2011 г. vs. III квартал 2009 г., %	-13,7%	-9,7%	-42,9%	-50,0%	-6,3%	-31,6%

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

График 1



График 2



Как видно из таблицы 1, снижение общего числа исследований в отчетном периоде продолжилось. Однако его темпы по сравнению с I полугодием 2011 г. замедлились. Напомним, что по итогам I полугодия 2011 г. общее падение рынка составило 35,9%. В III квартале 2011 г. ситуация улучшилась за счет увеличения числа выданных разрешений на исследования российских компаний (таблица 1, график 2). Если по итогам I полугодия 2011 г. число клинических исследований и исследований биоэквивалентности российских спонсоров по сравнению с аналогичным периодом 2010 г. снизилось на 78,4% и 84,4%, то в III квартале 2011 г. по сравнению с III кварталом 2010 г. динамика составила +3,4% и -55,2% соответственно.

Что касается ММКИ, то в III квартале 2011 г. было одобрено 84 международных многоцентровых исследования. Это на 24 исследования больше, чем в III квартале 2010 г., однако уровня 2009 г. достичь пока не удалось.

Если рассмотреть поквартальную динамику общего числа выданных разрешений и разрешений на различные виды исследований начиная с IV квартала 2010 г., когда новая система фактически заработала, то очевидно постепенное увеличение ее продуктивности (таблица 2, график 3).

Таблица 2

Выданные разрешения на клинические исследования: IV кв. 2010 г. - III кв. 2011 г.						
	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалентность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалентность (российские спонсоры)
IV квартал, 2010 г.	36	26	1	0	6	3
I квартал, 2011 г.	81	69	1	0	10	1
II квартал, 2011 г.	119	94	8	2	9	6
III квартал, 2011 г.	132	84	4	1	30	13

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

График 3 показывает, что начиная с IV квартала 2010 г. неизменно растет только общее число выданных разрешений. Международные многоцентровые исследования демонстрировали положительную динамику с IV квартала 2010 г. по II квартал 2011 г., однако в III квартале число разрешений на этот вид исследований вновь снизилось - почти на 10%. Рост общего числа исследований продолжился, но уже за счет увеличения числа одобренных исследований российских компаний – как исследований биоэквивалентности, так и исследований эффективности и безопасности.

График 3

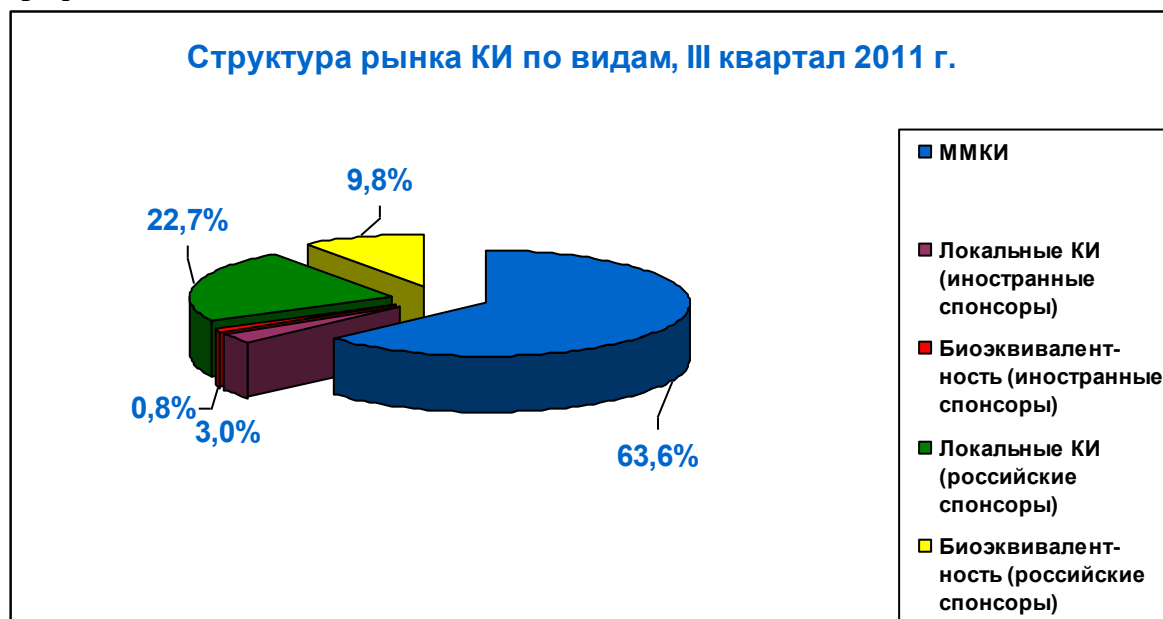


Однако, несмотря на несомненно положительную общую тенденцию, предаваться оптимизму пока еще рано. Чтобы выйти на уровень хотя бы 2010 г., Минздравсоцразвития должно успеть выдать в IV квартале 2011 г. не менее 150 разрешений. А достичь уровня 2009 г. министерство сможет, если выдаст до конца 2011 г. не менее 245 разрешений, из них не менее 100 - на ММКИ.

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВИДАМ

По итогам III квартала 2011 г. можно предположить, что началось постепенное возвращение российского рынка клинических исследований к своей обычной структуре. Напомним, что в I полугодии 2011 г. за счет резкого сокращения всех видов клинических исследований, кроме ММКИ, доля последних выросла до рекордных 81,5%. В III квартале 2011 г. доля ММКИ в общей структуре разрешенных исследований составила 63,6% (график 4). Это значение находится в пределах обычных за последние семь лет колебаний этого показателя (50-65%). Доли локальных клинических исследований и исследований биоэквивалентности российских спонсоров составили 22,7% и 9,8%, также приблизившись к своим средним значениям (20,6% и 13,6% соответственно).

График 4



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РЫНКА МЕЖДУНАРОДНЫХ МНОГОЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ФАЗАМ

В III квартале 2011 г. Минздравсоцразвития выдало 56 разрешений на исследования III фазы (таблица 3), что составило 62,9% от общего числа разрешений на клинические исследования иностранных спонсоров (график 5). Исследования III фазы традиционно преобладают в структуре международных исследований, проводимых в России. Колебания доли исследований III фазы в 2004-2010 гг. находились в пределах 50-60%. В I полугодии 2011 г. этот показатель незначительно увеличился – до 63,2%, и, как показывают итоги III квартала, пока остается на том же уровне.

Таблица 3

Структура рынка клинических исследований (иностранные спонсоры) по фазам, III квартал 2011 г.						
I	II	II/III	III	IV	Биоэквивалентность	Без указания
3	17	4	56	7	1	1

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

График 5



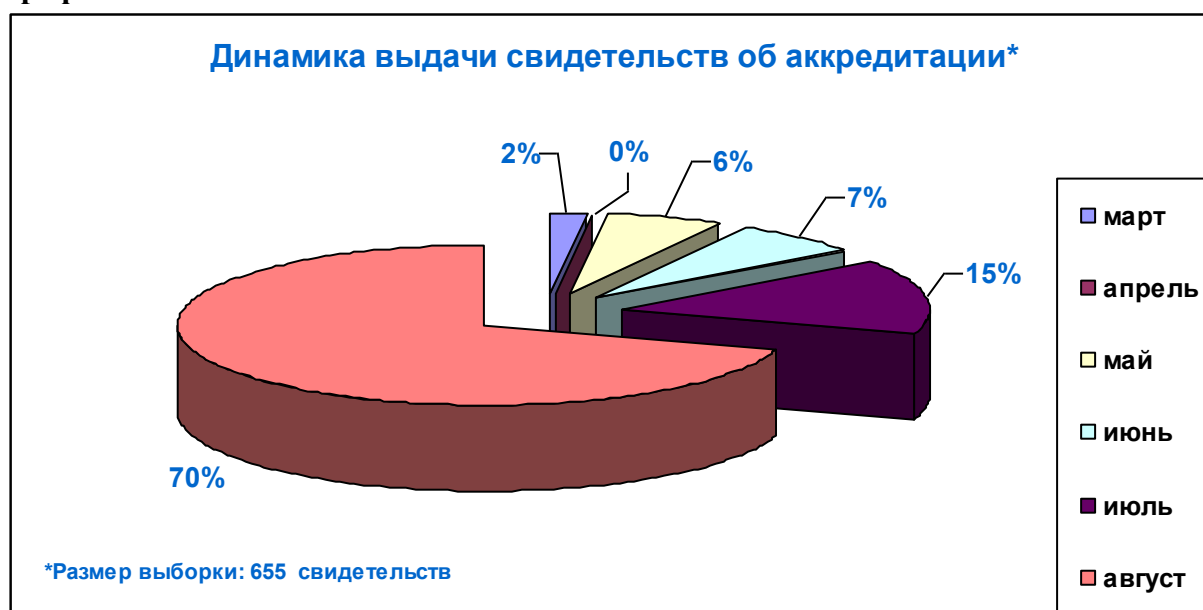
ОБЗОР ПРАКТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ

Итоги аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований

Как известно, согласно постановлению Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. №683, медицинские организации, участвующие в проведении клинических исследований, должны были успеть получить аккредитацию по новым правилам до 1 сентября 2011 г. Это не означало, что после 1 сентября процесс аккредитации останавливался, но текущие исследования могли продолжаться только в тех клиниках, которые получили новое свидетельство. По оценкам экспертов, для нормального функционирования рынка необходимо было переаккредитовать не менее 600-700 клиник. Понятно, что риск не уложиться в указанные сроки вызывал повышенную нервозность у участников рынка, которая все больше усиливалась по мере приближения часа икс.

К началу августа 2011 г. Минздравсоцразвития успело аккредитовать всего 190 медицинских организаций - это немногим более 30% от минимально необходимого числа клинических баз. Ситуация усугублялась тем, что к тому времени все еще не были аккредитованы такие флагманы отечественной медицинской науки, как РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, СПбГМА им. И.И. Мечникова, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, МНИОИ им. П.А. Герцена, Ленинградский областной онкологический диспансер, НИИ пульмонологии ФМБА России, НИИ ревматологии РАМН, Медицинская академия последипломного образования, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Научный центр здоровья детей РАМН. Это не могло не беспокоить участников рынка, поскольку в этих центрах одновременно идут десятки клинических исследований, в которых участвуют тысячи пациентов. Ситуация была спасена в последний момент - во многом ценой невероятных усилий сотрудников Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздравсоцразвития. В августе ведомство один за другим выпустило 10 приказов, аккредитовав за месяц 465 медицинских организаций. Это 70% от общего числа клиник, получивших аккредитацию за год (график 6). Таким образом, к 1 сентября право проводить клинические исследования получили 655 клиник, что позволило удовлетворить минимальные потребности рынка.

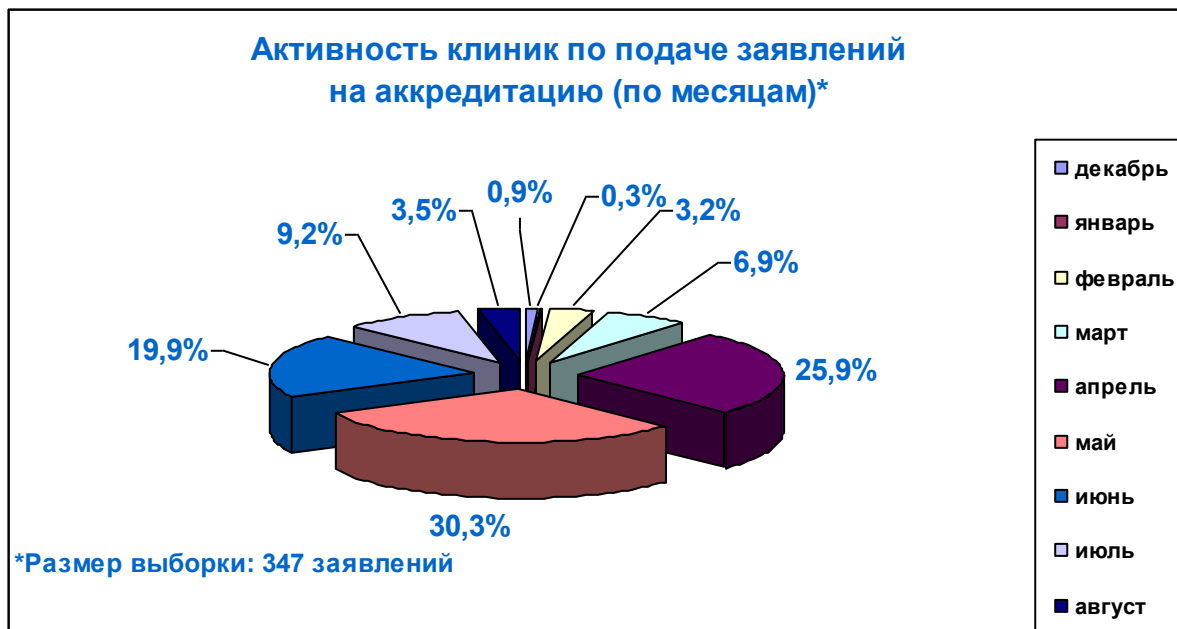
График 6



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Благодаря большой работе по сбору данных, которую АОКИ проводила с помощью компаний-членов в процессе аккредитации, у ассоциации появилась возможность оценить активность клиник по подаче заявлений и средние сроки выдачи аккредитационных свидетельств по месяцам. Для расчета данных показателей было отобрано 347 заявлений, по которым были известны даты подачи в Минздравсоцразвития. Как следует из графика 7, наибольшую активность медицинские организации проявляли в апреле (почти 26%) и мае (более 30%).

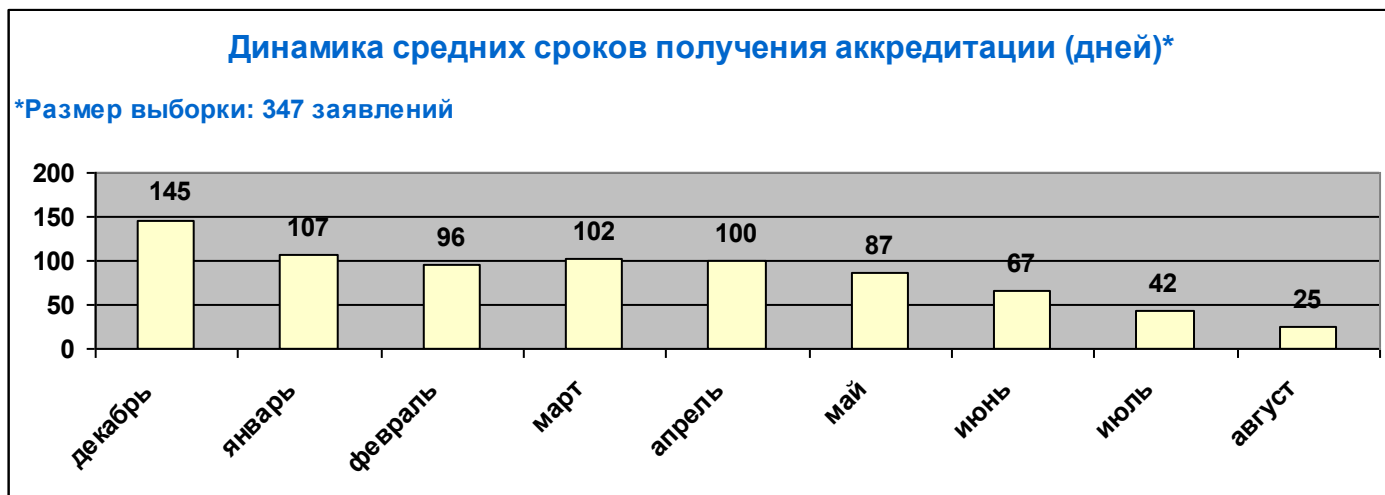
График 7



Источник: база данных АОКИ по аккредитации медицинских организаций

Средний срок получения свидетельства об аккредитации составил 82 дня (напомним, что по закону свидетельства должны выдаваться за 30 дней). Следует отметить, что сроки получения свидетельств постепенно снижались по мере приближения 1 сентября. Если для клиник, подавших заявления в конце 2010 года, средний срок получения аккредитации составлял 145 дней, то клиники, подавшие документы в начале августа, имели шанс получить аккредитацию менее чем за 25 дней (график 8). Очевидно, что ускорение процедуры рассмотрения документов было связано в первую очередь с приближением часа икс.

График 8



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

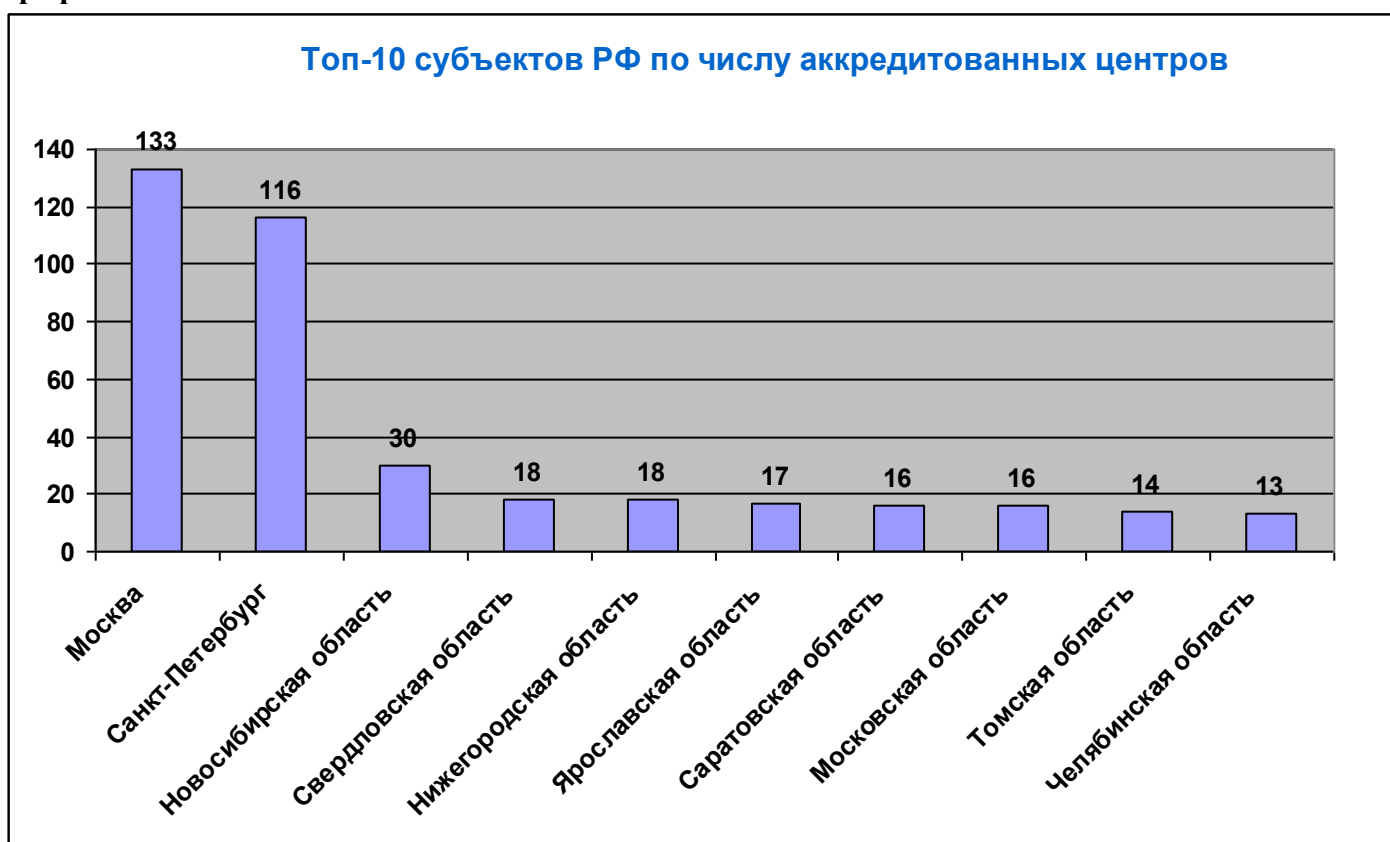
АОКИ продолжает отслеживать ход аккредитации и мониторировать сроки выдачи свидетельств. Надеемся, что в ближайшем будущем будут выпущены новые приказы¹ и сроки аккредитации, нормализовавшиеся к сентябрю, не увеличатся критическим образом.

* * *

Интересно посмотреть, как распределены все аккредитованные медицинские организации по территории России – по субъектам РФ и по федеральным округам. Число аккредитованных клиник в субъектах РФ и федеральных округах является косвенным показателем уровня вовлеченности территорий в международные клинические программы.

Лидерами по числу аккредитованных клиник с большим отрывом являются Москва и Санкт-Петербург – 133 и 116 клиник соответственно. На третьем месте – Новосибирская область, где расположено 30 аккредитованных медицинских организаций (график 9).

График 9

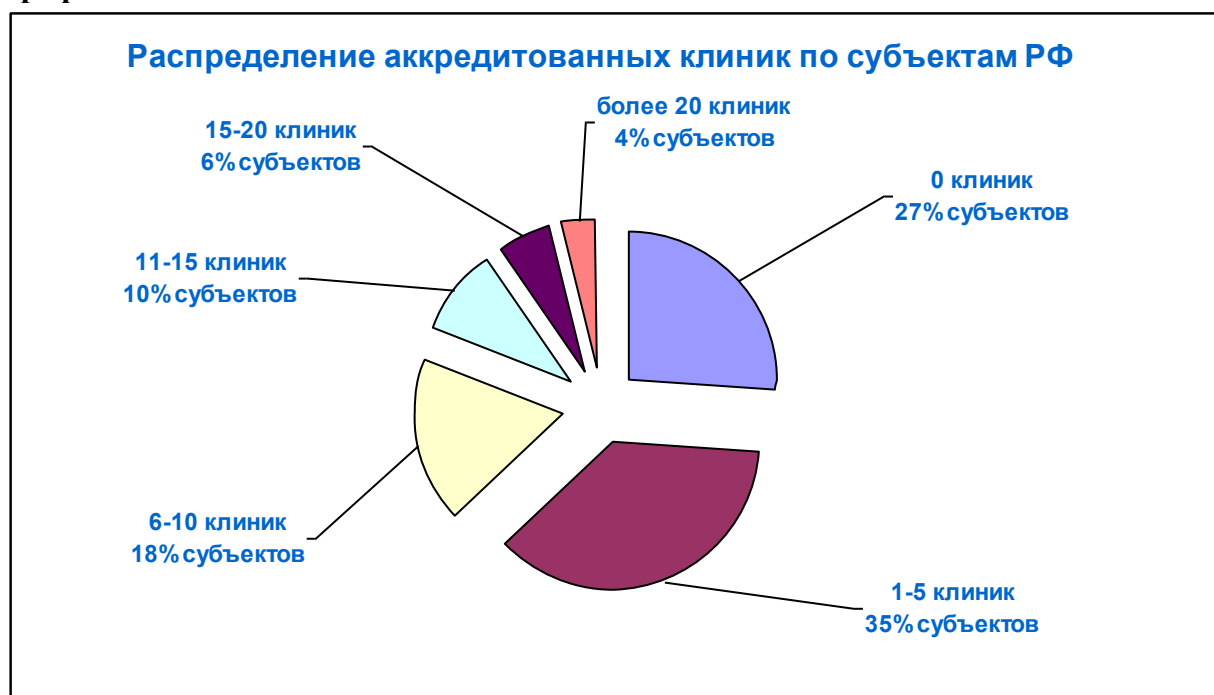


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

¹ На момент выпуска бюллетеня вышел очередной приказ об аккредитации №1317 от 02.11.2011 г. на 21 медицинскую организацию. Данные по этим организациям не вошли в представленный расчет.

График 10 показывает, как распределены аккредитованные медицинские организации по субъектам РФ. В частности, из него видно, что на сегодня в 22 субъектах РФ (27%) вообще нет медицинских организаций, имеющих право проводить клинические исследования. В трети регионов (35%) – аккредитовано от одной до пяти медицинских организаций.

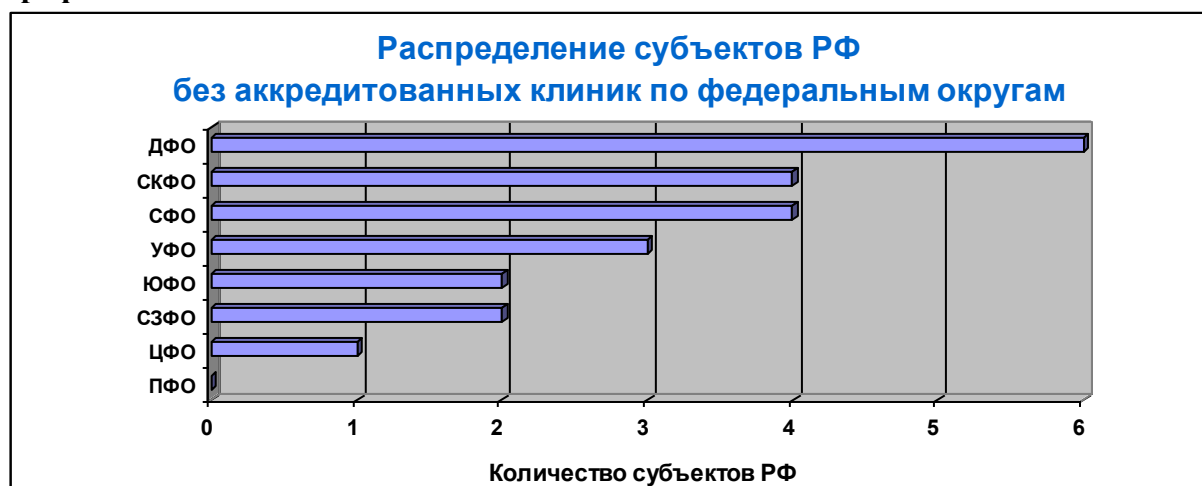
График 10



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

График 11 показывает, как субъекты РФ без аккредитованных клиник распределены по федеральным округам. Наибольшее число субъектов РФ (6), где нет ни одной аккредитованной клиники, приходится на Дальневосточный федеральный округ (ДФО). По четыре субъекта – в Сибирском (СФО) и Северо-Кавказском (СКФО) федеральных округах (Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия и Ингушетия, Северная Осетия, Чечня, Карачаево-Черкессия соответственно). В Уральском федеральном округе (УФО) нет аккредитованных клиник в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком АО и Курганской области, в Южном федеральном округе (ЮФО) - в Адыгее и Калмыкии, в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) – в Вологодской области и Ненецком АО. В Центральном федеральном округе (ЦФО) только одна область без аккредитованных клиник - Костромская. Все регионы вовлечены в клинические исследования только в Приволжском федеральном округе (ПФО).

График 11



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Лидером среди федеральных округов по числу аккредитованных клиник является Центральный федеральный округ – 222 клиники, находящиеся на его территории, имеют право проводить клинические исследования (график 12).

Меньше всего аккредитованных клиник в Дальневосточном федеральном округе – 7, причем все они находятся в трех субъектах (Приморском и Хабаровском краях, а также Амурской области). В Северо-Кавказском федеральном округе аккредитованных клиник чуть больше – 11. Однако этим достижением округ обязан исключительно Ставропольскому краю, в котором находится 9 из 11 аккредитованных медицинских организаций. Из шести северокавказских республик аккредитованные клиники есть только в Кабардино-Балкарии и Дагестане.

График 12



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Локальные исследования

К 1 сентября 2011 г. Правительство РФ должно было подготовить предложения об отмене локальных регистрационных исследований. Такое поручение дал Президент России Дмитрий Медведев 2 июня 2011 г. по итогам 24-го заседания Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики. Полный текст поручения звучит так: «Подготовить предложения по внесению изменений в нормативные правовые акты РФ, предусматривающие возможность признания в РФ результатов проведенных в странах ЕС и США клинических исследований лекарственных препаратов, в том числе предназначенных для применения в педиатрической практике». Но пока нет даже намека на проект поправок, который дал бы участникам фармрынка надежду на перемены в обозримом будущем.

Можно, наверное, утверждать, что требование о проведении локальных регистрационных исследований стало самым сильным ударом по системе допуска новых препаратов на российский рынок за всю его новейшую историю. Конечно, проблема локальных исследований в первую очередь касается системы регистрации, а не клинических исследований как таковых. Но учитывая болезненность этого требования для большей части производителей, мы решили остановиться на этой проблеме подробнее. В этом выпуске бюллетеня вы найдете обзор истории становления этой нормы и последствий ее внедрения, а также анализ возможных путей выхода из сложившейся ситуации.

I.

Как известно, обязательные локальные регистрационные исследования были введены в России законом «Об обращении лекарственных средств». Это требование было закреплено через установление двухэтапной процедуры регистрации. Согласно закону, на первом этапе заявитель подает сформированное регистрационное досье, проводится экспертиза документов на получение разрешения на клинические исследования. При положительном решении вопроса процесс регистрации приостанавливается, и заявитель проводит исследование. На втором этапе регистрация по обращению заявителя возобновляется - оцениваются результаты проведенного исследования и принимается решение о регистрации препарата или отказе в регистрации. В первоначальной версии законопроекта эта схема распространялась на все препараты, вне зависимости от наличия на руках у производителей результатов полноценных международных многоцентровых исследований, даже если Россия в них участвовала. По сути, для регистрации препарата в России производителям предлагалось провести обязательные повторные исследования.

Перспектива введения этого требования вызвала серьезную полемику при обсуждении законопроекта. Возражая против введения локальных исследований, участники рынка приводили следующие аргументы. Во-первых, во всем мире повторные исследования на людях без острой необходимости считаются неэтичными. В частности, в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации говорится, что «медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта может проводиться только тогда, когда важность цели исследования превышает связанные с ним риски и неудобства для субъекта». Директива 2001/83/ЕС гласит: «... соображения общественной политики не позволяют проводить повторные испытания на людях или животных, за исключением случаев, когда для этого существуют причины особой важности». В Директиве 2001/20/ЕС говорится: «В целях обеспечения оптимальной защиты здоровья ни в государствах Европейского Сообщества, ни в третьих странах не будут проводиться исследования с использованием устаревших методов и повторные исследования».

Во-вторых, было очевидно, что требование о локальных исследованиях будет задерживать вывод новых препаратов на несколько лет, а также то, что некоторые международные производители откажутся от регистрации новых препаратов в России, если посчитают, что затраты на проведение локальных исследований не окупятся или будут слишком высоки.

Наконец, стоило ожидать, что никакой новой информации о продукте повторные локальные исследования не дадут. Будучи более ограниченными по выборке в сравнении с ММКИ, они по определению проигрывают им в статистической достоверности получаемых результатов. Прогнозировалось, что доля некачественных, а то и вовсе «нарисованных» локальных исследований вырастет. Ведь цель этих исследований – не получение достоверных данных об эффективности и безопасности препарата, а написание некоего «отчета», который удовлетворит регулятора и позволит преодолеть административный барьер.

Разработчики закона приводили только один аргумент в защиту локальных исследований. Это якобы необходимость учета «популяционных особенностей населения» России. Однако при этом не уточнялось, особенности каких национальностей должны учитываться, а в России, по данным переписи населения 2002 г., проживают представители более 180 национальностей.

Однако ко второму чтению, пойдя на уступки общественному мнению, Минздравсоцразвития ввело в закон два исключения из общего правила. Во-первых, это участие России в международных клинических исследованиях регистрируемого препарата. Во-вторых, это наличие между Россией и страной, где были проведены клинические исследования, договора о взаимном признании их результатов. Однако фактически сейчас действует только одно исключение - норма о взаимном признании пока не заработала. Более того, по нашему мнению, она вообще не может быть реализована, о чем пойдет речь ниже. Стоит отметить, что в отношении договоров о взаимном признании существует отдельное поручение Президента, срок исполнения которого также истек 1 сентября 2011 г.

II.

Пока число локальных исследований не только не выросло, а даже снизилось. По итогам III квартала 2011 г. общее число одобренных локальных исследований, включая исследования биоэквивалентности, оказалось более чем в два раза меньше, чем в дореформенный период. Это объясняется тем, что компаниям требуется время для принятия решения о проведении регистрационного исследования, подготовки всех необходимых документов, получения разрешения. Однако ситуация усугубляется тем, что зачастую заявители не понимают, какой дизайн сможет удовлетворить регулятора, сколько пациентов должно включать исследование, чтобы результаты были приняты при регистрации, и т.д.

По оценкам участников рынка, ориентировочная стоимость локальных исследований эффективности и безопасности - от 100 тыс. до 1 млн. евро и более. Верхняя граница зависит от множества факторов. Например, гораздо дороже обходятся компаниям локальные исследования онкологических препаратов. При этом эту сумму предстоит заплатить не только производителям оригинальных, но и генерических препаратов, поскольку не для всех лекарственных форм применимы исследования биоэквивалентности. А значит, по закону для этих форм придется проводить исследования терапевтической эквивалентности. По сути, а значит, и по стоимости такие исследования для дженериков мало чем будут отличаться от локальных исследований, которые должны проводить оригинаторы. Эксперты констатируют, что сейчас регистрация дженериков инъекционных онкологических препаратов почти остановлена.

Помимо дорогих онкологических препаратов, в зоне риска оказываются препараты с узким рынком сбыта, где продажи могут просто не окупить затраты на проведение локального исследования.

Одна из западных компаний любезно предоставила нам возможность рассказать о своей попытке зарегистрировать по новым правилам расширение показаний к применению хорошо известного препарата, который используется для лечения различных состояний у женщин, включая некоторые патологии беременности. Препарат уже зарегистрирован для применения в I-II триместрах беременности для профилактики спонтанного аборта. Новое показание, намеченное к регистрации, -

предотвращение преждевременных родов в III триместре. Потенциальная популяция беременных женщин для нового показания составляет около 5%. По подсчетам спонсора, минимально статистически оправданное число рандомизированных участниц должно быть не менее 200. Таким образом, чтобы отобрать 200 пациенток, соответствующих критериям включения, нужно провести скрининг около 4 тыс. женщин. Процедуры скрининга для выявления данной патологии относятся к числу весьма дорогостоящих. Длительность исследования должна была составить около двух лет. Расчеты показывали, что стоимость исследования приближается к 1 млн. евро. Чтобы упростить дизайн, компания планировала провести открытое рандомизированное исследование. Предполагалось, что пациентки в контрольной группе будут просто наблюдаться у врача-исследователя (зарегистрированных препаратов по такому показанию в России нет). Между тем, препарат по этому показанию зарегистрирован и рекомендован к применению различными руководствами для врачей в развитых странах, и продвинутые российские врачи знают о нем и часто информируют пациенток о возможности его применения off label (то есть вне зарегистрированных показаний). В итоге женщины, включенные в контрольную группу, оказались бы в заведомо невыгодном положении по сравнению с обычными пациентками – они бы осознанно соглашались подвергнуться более высокому риску наступления преждевременных родов. Помимо этого, в процессе планирования исследования выяснилось, что адекватный скрининг пациенток возможен далеко не во всех медицинских организациях, прежде всего из-за отсутствия аккредитации на право проведения исследований (исследования на беременных женщинах в России не так уж распространены). Как итог – чрезвычайно высокая цена исследования, серьезные сложности в реализации, этические проблемы включения в исследование беременных женщин без острой на то необходимости. И самое главное - все то время, что будет идти исследование, а затем регистрация, пациентки, нуждающиеся в препарате, не будут иметь к нему доступа и не смогут применять его иначе, как off label. Требование локальных исследований для регистрации новых показаний неизбежно будет стимулировать назначение препаратов off label, считают в компании.

В случае с препаратами для лечения редких разновидностей определенных заболеваний исследование сильно дорожает из-за необходимости проводить масштабный скрининг для рандомизации достаточно скромного числа пациентов. Если, например, какая-то разновидность определенной патологии встречается всего у 10% страдающих этой патологией, то при планируемой рандомизации 50 человек необходимо будет провести скрининг 500 пациентов. Все 500 скринируемых пациентов необходимо будет застраховать. Если это исследование III фазы, то обязательное страхование обойдется компании в 776 400 рублей, при этом лечение будут получать всего 50 человек. Если при этом скрининг предполагает дорогие диагностические процедуры (например, МРТ), то стоимость возрастает в разы.

В случае с орфанными препаратами к проблемам сбыта добавляется невозможность сбора статистических данных из-за ничтожно малой популяции таких пациентов.

Уже после вступления закона в силу участники рынка узнали, что требование локальных исследований относится не только к оригинальным, но и к генерическим препаратам. Увеличение спроса на исследования биоэквивалентности привело, по оценкам участников рынка, как минимум к трехкратному росту цен на них. Если до вступления в силу закона «Об обращении лекарственных средств» проведение исследования биоэквивалентности стоило 500-600 тыс. рублей, то сейчас цена достигла 1,5-2 млн. рублей.

Проблема локальных исследований коснулась не только западных, но и отечественных производителей. Встраивание клинических исследований в процедуру регистрации привело к тому, что для российских компаний оказалась затруднена сама разработка новых препаратов. Согласно закону, вне рамок регистрации можно проводить только международные и пострегистрационные исследования, а также исследования биоэквивалентности. Чтобы провести исследование эффективности и безопасности нового препарата, претендующего на звание оригинальной разработки, российский производитель должен либо инициировать процедуру регистрации, либо выдать локальное

исследование за международное и заплатить за него пошлину 200 тыс. вместо 75 тыс. рублей. Так, закономерный вопрос задает коллегам один из пользователей www.regprof.com – независимого форума регистраторов, созданного для взаимопомощи и обмена мнениями после 1 сентября 2010 г.: «Ну, вот вроде как препарат новый, соответственно, ему надо сделать «базовую» клинику для того, чтобы хотя бы в инструкцию показания включить. Я правильно понимаю? Ну, там I фаза, все такое. Как на такие КИ разрешения получать? Все равно вайй досье, вайй доки [документы] на КИ и вместе подавай, а там уже посмотрим? Но ведь в данном случае мы еще не знаем, будем ли мы регистрировать препарат вообще. А вдруг после первой фазы получим такие результаты, что вопрос предстоящей регистрации отпадет сразу?».

Требование о локальных регистрационных исследованиях породило немало абсурдных ситуаций. По словам одного из пользователей форума www.regprof.com, Минздравсоцразвития потребовало проводить клинические исследования при регистрации дополнительной формы в виде преднаполненных шприцев с готовым раствором. При этом препарат уже зарегистрирован в России в форме лиофилизата в комплекте с растворителем. «Доводы о том, что пациент в любом случае получает одну и ту же лекарственную форму - раствор для инъекций (это же не таблетки и раствор для инъекций в качестве дополнительной лекарственной формы) в расчет не берутся». Надо сказать, что сотрудники фармкомпаний иногда и сами проявляют готовность себя высечь. «Нужно зарегистрировать раствор натрия хлористого. Нужно ли проводить КИ или терапевтическую эффективность? Может, кто уже сталкивался?», - спросил коллег участник все того же форума www.regprof.com. «Натрия хлорид (МНН, не ваш конкретный натрия хлорид) разрешен для медицинского применения в РФ уж точно более 20 лет. КИ не требуются!!! По-моему, все с ума посходили с этим законом - готовы проводить КИ чего угодно», - проявил благоразумие другой пользователь.

В представительствах генерических компаний в России до 1 сентября 2010 г. часто не было медицинских отделов, потому что в них не было необходимости. Сейчас такие отделы создаются на скорую руку. Результаты мы уже можем наблюдать. Например, все на том же [regprof.com](http://www.regprof.com) представитель генерической компании спросил у коллег, как проводятся исследования биоэквивалентности цитостатиков – можно ли с участием здоровых добровольцев или обязательно с участием пациентов? Второй участник дискуссии сообщил, что он консультировался в экспертной организации, где ему сказали, что китайские и индийские компании всегда исследуют биоэквивалентность цитостатиков на здоровых добровольцах. Хорошо, что нашелся специалист, который знал, что исследования таких препаратов с участием здоровых добровольцев не проводятся из-за их токсичности. «После цитостатиков человек здоровым остаться не может», - написал он. Еще один участник проконсультировался у коллег: «Я правильно поняла, что согласие [имеется в виду согласие пациента на участие] нужно только для клинических исследований, на биоэквивалентность это не распространяется?»

Высокий спрос на услуги по проведению регистрационных исследований уже вызвал к жизни поросль сервисных компаний, специализирующихся на этом типе исследований и, к сожалению, зачастую не обремененных ни моралью, ни профессионализмом. Позволим себе самоцитату («Обзор российского рынка клинических исследований, 2010 год», «Ремедиум»): «Пока разработчики и производители оригинальных и генерических препаратов мечутся по рынку, пытаюсь понять, что же им нужно представить регулятору, чтобы препарат был зарегистрирован, уже появились новые CRO, готовые ловить рыбу в мутной воде. Например, одно из таких недавно появившихся CRO каждый месяц проводит «распродажи»: предлагает при заказе на проведение исследования то бесплатную разработку протокола и брошюры исследователя, то бесплатное получение разрешения на исследование в Минздравсоцразвития и пр». При этом добросовестные CRO, дорожащие своей репутацией, предпочитают пока регистрационные исследования обходить стороной.

Приведем несколько примеров упомянутых «распродаж»: «Заклучив с нами договор на 10 клинических исследований (оригинальные и генерические препараты) в декабре 2010 года, для 9-ти КИ мы бесплатно разработаем первичный пакет документов для регистрационного досье (протокол КИ,

брошюру исследователя, ИРК), произведем выбор исследовательского центра и главного исследователя, дополнительно для 10-го клинического исследования мы бесплатно выполним статистическую обработку данных, а также мониторинг центров».

По условиям другой акции - «Получение разрешения на КИ/исследование биоэквивалентности» - клиентам, которые в марте 2011 г. заключили договор на клиническое исследование «под ключ», полагался бонус в виде бесплатного получения разрешения в Минздравсоцразвития. Речь шла о формировании заявки на портале министерства, а также работе с Советом по этике и экспертами ФГБУ и МЗиСР «до момента получения разрешения на КИ». Между тем, общение заявителей с экспертами ФГБУ и Совета по этике прямо запрещено законом «Об обращении лекарственных средств»...

К слову сказать, мы не раз слышали, что подобные фирмы в разговоре с потенциальными клиентами непрозрачно намекают на наличие «индивидуальных подходов» к сотрудникам регуляторного органа, что якобы может гарантировать получение разрешения на исследование. Как ассоциация, объединяющая крупнейшие компании, специализирующиеся на проведении клинических исследований, можем ответственно заявить, что много камней можно бросить в огород Минздравсоцразвития, однако этот – не из их числа. Не возьмемся судить о ситуации в системе регистрации, но при получении разрешений на исследования «индивидуальные подходы» сегодня не практикуются. И потенциальные клиенты подобных фирм должны понимать, что подобные утверждения - не что иное, как пример недобросовестной маркетинговой практики.

На сайтах упомянутых компаний можно найти примеры не только незнания нормативной базы, но и непонимания сути клинических исследований. Так, отвечая на вопрос клиента о том, какие документы нужно представить для расчета стоимости и сроков проведения исследования, представитель компании ответил, что, помимо прочего, понадобится «проект инструкции по медицинскому применению с указанием режима дозирования». На форуме регистраторов, видимо, кто-то из клиентов оставил об одной из таких компаний отзыв: «Они клинику делают. Делают плохо – пишут на коленке. При подробном ознакомлении с их «отчетами» по проведенному КИ волосы становятся дыбом от ужаса. Нахальные и жадные».

Какой спрос – такое и предложение. «Коллеги, читая форум, сформировалось мнение, что большинство компаний тупо не проводят клинику. Нет, конечно же, получают разрешения, но отчеты рисуются «на коленке». Надеюсь я не прав? А то как-то страшно становится за потребителей», - сделал вывод один из участников regprof.com. «Слушайте, не надо делать круглых глаз, как будто Америку открыли. Все выживают, кто как может. Население у нас не поэтому болеет. А делать КИ на препаратах по несколько раз - это не малярия? Делать клинику на здоровых людях только из-за того, что мы, дескать, не доверяем исследованиям «проклятых империалистов» - не малярия? И пить при этом по возможности только импортные препараты (это я про законников)», - ответил другой пользователь на этот упрек. Судя по всему, действительно, как сказал один из посетителей форума, «при проведении многих БЭ [исследований биоэквивалентности] в России и странах СНГ не страдает ни одно животное², исследования - бумажные».

III.

Какой же выход существует из сложившейся ситуации? Многие участники рынка ждут скорейшего подписания обещанных международных договоров о взаимном признании результатов клинических исследований. Мы этого оптимизма не разделяем.

Повторим еще раз – п. 5 ст. 3 закона «Об обращении лекарственных средств», устанавливающий, что в России «в соответствии с международными договорами Российской Федерации и (или) на основе принципа взаимности признаются результаты клинических исследований лекарственных препаратов

² Скорее всего, автор в шутку использовал расхожее выражение. Очевидно, что исследования биоэквивалентности проводятся с участием не животных, а людей.

для медицинского применения, проведенных за пределами территории Российской Федерации», является, по нашему мнению, юридическим нонсенсом.

В международной практике понятие договоров между странами о взаимном признании клинических исследований отсутствует³. Такой договор по определению невозможен, поскольку результаты исследований не представляют собой результаты решений (деятельности) госорганов. Исследования проводят не страны, а компании, поэтому результаты клинических исследований не могут быть предметом международного договора о взаимном признании. Развитые страны признают результаты клинических исследований, проведенных в соответствии с международным стандартом ICH GCP. В России действует аналог данного стандарта – национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Более 10 лет Россия успешно участвует в международных клинических исследованиях, и результаты таких исследований с участием российских пациентов признаются другими странами безо всяких международных договоров. Кроме того, не совсем понятно, каким образом наличие международного договора решает проблему необходимости учета популяционных особенностей.

Даже если предположить, что Россия заключит подобный договор, получится, что она автоматически должна будет признавать результаты не только всех исследований, проведенных в другой стране, но и результаты всех «своих» исследований. То есть – если рассуждать логически – начинать регистрировать все российские препараты независимо от качества и результатов проведенных клинических исследований.

Несмотря на всю абсурдность нормы, было предпринято несколько попыток ее реализовать. По итогам встречи в сентябре 2010 г. с еврокомиссаром Джоном Далли в пресс-релизе Минздравсоцразвития говорилось, что «этот пункт вызвал одобрение у господина Далли». Между тем, сам Джон Далли в своем блоге на сайте Еврокомиссии написал, что «обсудил с министром свою озабоченность новым российским законом о лекарствах... и требованиями к клиническим исследованиям». После второй, февральской встречи в Брюсселе Минздравсоцразвития заявил, что «стороны вплотную приблизились к тому, чтобы решить вопросы... в части взаимного признания результатов клинических исследований». «Россия и Евросоюз готовы быстро отработать все вопросы, связанные с подготовкой договора, который установит правила взаимного признания клинических исследований». Не обнаружив на этот раз никакого комментария представителей Еврокомиссии, мы направили туда запрос. 6 апреля пришел официальный ответ: «Договор о взаимном признании клинических исследований не существует. ЕС признает результаты клинических исследований, проведенных в соответствии со стандартом надлежащей клинической практики (GCP)». Еврокомиссия, таким образом, подтвердила именно то, о чем не раз заявляли эксперты. Однако переговоры продолжились. В третий раз эта тема была поднята на встрече с Джоном Далли в Москве 10 октября 2011 г. «Также на встрече речь шла о подготовке в перспективе соглашения, которое бы урегулировало вопрос взаимного признания клинических исследований», - сообщила министр Татьяна Голикова на брифинге для журналистов по итогам встречи.

Предложение заключить договор о взаимном признании клинических исследований делалось не только ЕС, но и Индии. Об этом российским журналистам сообщил министр здравоохранения этой страны Гулам Наби Азад, приехавший в конце апреля 2011 г. в Москву на Первую глобальную министерскую конференцию по здоровому образу жизни. Никаких комментариев по этому поводу на сайте Минздравсоцразвития России не было. По словам г-на Азада, он передал российскому министру жалобы индийских компаний на задержки с регистрацией препаратов. Предложение

³ Правда, один пример такого договора имеется. Это соглашение о развитии сотрудничества в области производства и взаимопоставки лекарственных средств между Россией и Белоруссией, заключенное в 2007 г. Согласно ст. 6 этого соглашения, Россия и Белоруссия обязуются взаимно признавать результаты доклинических и клинических исследований. Минздравсоцразвития отказывается признавать это соглашение в качестве действующего, ссылаясь на отсутствие единого стандарта для проведения исследований.

Минздравсоцразвития и было ответом на эти жалобы - мол, давайте заключим договор о взаимном признании исследований, чтобы сэкономить время и деньги российских и индийских компаний.

Таким образом, подтверждений того, что Минздравсоцразвития активно поднимает вопрос о взаимном признании на встречах с представителями органов здравоохранения других стран, немало. Но каковы в реальности перспективы подобных переговоров? К сожалению, наше мнение остается прежним: договоры о взаимном признании невозможны, а разговоры о них – не более чем политическая игра. На наш взгляд, единственным выходом из этой ситуации остается признание Россией результатов исследований, проведенных по общепризнанному международному стандарту. Россия, конечно, может подписать для этого внешнее соглашение, закрепляющее мнение сторон о том, что GCP – это хорошо. Но на самом деле и этого не требуется - надо лишь четко прописать в разделе по регистрации закона «Об обращении лекарственных средств», что Россия принимает при регистрации результаты исследований, проведенных в соответствии с ICH GCP, вне зависимости от страны их проведения. И отказаться, наконец, от требования о локальных исследованиях.

Деятельность Совета по этике при Минздравсоцразвития

Существенное воздействие на ситуацию с клиническими исследованиями в России оказывает этическая экспертиза. Работа Совета по этике, созданного, в соответствии с законом «Об обращении лекарственных средств», при Минздравсоцразвития, влияет как на количество разрешенных в России исследований, так и на то, какие именно исследования получают окончательное одобрение Минздравсоцразвития.

Совет по этике был создан приказом Минздравсоцразвития РФ от 31 августа 2010 г. №774н. Согласно утвержденному Положению, основными принципами его деятельности являются независимость, гласность, справедливость, соблюдение прав и свобод человека и гражданина, прав юридических лиц, объективность, компетентность, ответственность экспертов за проведение и качество этической экспертизы.

Исторически сложилось так, что подавляющее число действовавших в разное время в России комитетов по этике, заключения которых учитывались при выдаче разрешений на проведение исследований, были частью государственной разрешительной системы. Трудно представить иное, ведь и по старому закону «О лекарственных средствах», и по новому закону «Об обращении лекарственных средств» комитет/совет по этике создается при основном регуляторе. Этим российская система отличается от системы многих других, признающих нормы ИСН стран, где этическая экспертиза независима и действует параллельно разрешительной. Но раньше, даже будучи элементами разрешительной системы, российские комитеты по этике - в большей или меньшей степени - старались следовать в своей деятельности общепризнанным международным нормам этической экспертизы ИСН GCP и рекомендациям ВОЗ. В результате принятия закона «Об обращении лекарственных средств» этическая экспертиза оказалась полностью встроена в разрешительную систему. И это создало массу трудностей не только концептуального, но и вполне практического характера.

* * *

Прежде всего, такие практические трудности связаны с нормой, согласно которой Совет по этике не может проводить экспертизу по обращению непосредственно к нему организаций или физических лиц. Заказчиком экспертизы является Минздравсоцразвития, и формально заключения предназначены только для него. Возможно, законодатель, ограничивая общение Совета с заявителями, предполагал, что только таким образом сможет добиться независимости этической экспертизы. В результате наша страна оказалась святее всех святых – во всем мире этическая экспертиза предполагает прямое обращение и общение комитетов по этике с заявителями. Нововведение закона «Об обращении лекарственных средств» привело к построению излишне громоздкой и неповоротливой схемы, которая усложнила процедуру и увеличила сроки рассмотрения дел.

Между тем, этическая экспертиза – всегда живой процесс. В ряде случаев у экспертов могут возникнуть вопросы, ответить на которые могут только заявители. Поэтому нормальной практикой считается приглашать их на заседания, если комитету нужно получить уточнения или разъяснения по протоколу. В других случаях у экспертов могут появиться несущественные замечания, снять которые можно довольно быстро – внося все необходимые изменения в рабочий порядок. В случае с Советом по этике это исключено – все документы идут по полному кругу. Заявитель подает их в Минздравсоцразвития, на Рахмановский переулок, откуда они перемещаются в другое здание ведомства – на Ильинку. Там они сначала проходят через Департамент управления делами, затем поступают в Департамент госрегулирования обращения лекарственных средств и лишь после оформления задания на экспертизу пересылаются в Совет по этике. По дороге, бывает, исчезает часть документов, компакт-диски и пр... Обратный путь - такой же. Заявители, возможно, и рады бы побыстрее учесть недочеты и подать документы заново. Но получить выписку с замечаниями в разумные сроки невозможно. Сначала выписка идет в Минздравсоцразвития (опять через Рахмановский на Ильинку, там из одного департамента в другой), после чего ведомство оформляет сопроводительное письмо и лишь после этого

направляет выписку заявителю. В результате компания получает возможность ознакомиться с замечаниями Совета лишь через месяц-полтора после заседания. Отработав замечания, заявитель вынужден отправлять ответ тем же круглым путем. В итоге переписка по довольно пустячному вопросу может занять несколько месяцев. А ведь речь идет в том числе о международных исследованиях, где сроки, учитывая конкуренцию между странами, имеют особенное значение. Пока компания в России получает разрешение, в других странах набор уже может закончиться и тогда все усилия окажутся напрасными - наша страна уже не сможет принять участия в исследовании.

Особенно остро компании переживают потерю времени, когда замечания неоднозначны, а то и вовсе не имеют никакого отношения к этике. Например, в первые месяцы своей работы Совет по этике начал массово отправлять заявителей на второй круг, требуя переименования Информации для пациента и Формы информированного согласия в Листок пациента. Да, наш законодатель действительно решил обозвать этот пятнадцати-, а иногда и двадцатистраничный документ, состоящий, в свою очередь из двух (информации и подписываемой субъектом формы), «листом», проигнорировав то, как он называется во всем мире. Возможно, понимая, что главное не вывеска, а содержание, Минздравсоцразвития, в функции которого по закону как раз входит проверка комплектности пакета подаваемых документов, без замечаний принимало Формы информированного согласия. А Совет по этике начал отказывать в одобрении таких исследований, хотя название документа, казалось бы, никак не влияет на степень защищенности пациентов. Требование менять «форму» на «листок» на тот момент нигде не озвучивалось, поэтому под раздачу попало большое количество заявлений, скопившихся за сентябрь, когда система еще не работала. На получении отказа и переподаче компании теряли еще полтора-два месяца. Чуть позже Совет по этике решил, что информационный листок в обязательном порядке должен содержать запись о том, что пациент получит на руки полис страхования (этим пояснением предполагалось дополнить уже имеющийся в документе раздел с условиями страхования и компенсации). Некоторые компании, только-только переделавшие Информацию для пациента в Информационный листок, вновь были отправлены на переподачу.

Вправе ли Совет выносить подобные рекомендации? Наверное, вправе. Хотя особого смысла в этом дополнении нет - невыдача полиса является прямым нарушением. Зачем спонсору идти на это, если он уже полностью оплатил страховку? В принципе процесс дополнения информации для пациента разного рода сведениями может быть бесконечным. Общие требования к содержанию информации для пациента есть в законодательстве - далее начинается вкусовщина. Например, известно, что один из кураторов Совета любит делать замечания о необходимости включения в информационный листок контактной информации компании-организатора исследования (то есть CRO), чего нет нигде в мире. Информация для пациента действительно должна содержать контакты лиц, к которым он может обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и о своих правах. Как правило, это телефон врача-исследователя, который сможет ответить на медицинские вопросы, и локального комитета по этике либо иного лица, которое может дать квалифицированный ответ по правам субъектов исследования. Спонсоры исследований и CRO, как правило, никогда напрямую не контактируют с пациентами, предпочитая работать исключительно через исследователя. Более того, они стараются воздерживаться от получения любой персональной информации об участниках. У компании, которой сделали упомянутое замечание, уже были указаны 4 других вида контактов. Теперь она вынуждена давать и свой контактный телефон. Но никто не гарантирует, что в следующий раз Совет не потребует указать телефон, например, приемной Уполномоченного по правам человека, а вслед за ним - Страсбургского суда. Еще к вопросу о дополнениях - одного из заявителей заставили перечислить страны, в которых уже зарегистрирован исследуемый препарат. Компания не возражает против этого - лишь удивляется, как два других протокола, по сути идентичных рассматриваемому, прошли экспертизу без указанного замечания. И подобные случаи - не единичны. На разность в подходах к одному и тому же тексту жалуются многие компании. Два-три исследования могут пройти без замечаний, а четвертое может быть не одобрено из-за какого-то пустяка. То, что вчера было хорошо, сегодня, оказывается, никуда не годится? Причина этого явления нам ясна: разные эксперты - разные мнения. Другое дело, что объяснить штаб-квартире такую переменчивость суждений одного и того же комитета бывает очень сложно.

Мы никоим образом не хотим поставить под сомнение полномочия этических комитетов делать подобные замечания. Но представляется, что замечания должны быть категоричными лишь тогда, когда ситуация бесспорная. А замечания Совета по этике категоричны всегда – даже если это редакционная правка или несущественные дополнения. Они бы не вызывали недовольства у заявителей, если бы все это не выливалось в неоправданные временные потери. В международной практике в таких случаях часто используется механизм «одобрения под условие» - окончательное одобрение выдается в рабочем порядке, если заявитель учтет высказанные замечания. Исправленные документы не направляются на новую экспертизу и не рассматриваются полным составом комитета на заседании, а могут быть проверены даже секретариатом комитета, который и выдаст финальное одобрение. К слову сказать, наш Совет по этике тоже иногда использует форму «одобрения в рабочем порядке» - правда, очень редко. В опубликованных материалах Совета по этике мы нашли лишь 12 таких случаев на 462 первичных подачи (то есть менее 3%). Все остальные замечания сопровождаются вердиктом «не одобрено» и влекут за собой необходимость переподачи по общей схеме.

Вообще же создается впечатление, что Совет по этике гордится высоким процентом неодобренных исследований. Вероятно, по мнению представителей Совета, это должно свидетельствовать о высоких стандартах этической экспертизы в нашей стране. Согласно информации, озвученной представителем Совета на пресс-конференции 20 мая 2011 г., с октября 2010 г. по март 2011 г. было рассмотрено 636 досье, при этом доля отклоненных дел составила 21,7%, в том числе при первичной подаче - 34,7%, при повторной - 12%.

Мы решили сравнить эту статистику с теми данными, которые можно получить из немногочисленных размещенных на сайте Минздравсоцразвития материалов Совета (результаты рассмотрения дел опубликованы по итогам только 7 из 28 заседаний). На этих 7 заседаниях было рассмотрено 462 первичных дела, из которых 280 (65,7%) - было одобрено, 12 (2,8%), как уже говорилось выше, - «одобрено в рабочем порядке», 134 (31,5%) – не одобрено. Но, возможно, такой высокий процент отказов в одобрении связан с большим количеством локальных протоколов? Ведь на разработку документов для ММКИ, как известно, тратятся гораздо более серьезные ресурсы, к ней привлекаются ведущие ученые и специалисты компании из целого ряда стран. Однако соотношение положительных и отрицательных решений по ММКИ оказалась таким же, если не хуже: из 179 протоколов ММКИ только 114 (63,7%) получили одобрение при первичном рассмотрении, 8 (4,5%) - были «одобрены в рабочем порядке», 57 (31,8%) - не были одобрены (таблица 4).

А как обстоят дела в международной практике? Нам удалось получить информацию от одного из наиболее опытных и авторитетных комитетов Германии - Фрайбургского независимого этического комитета (ФЕКІ). В течение трех последних лет из каждых 100 дел, поданных на экспертизу, комитет отклоняет только одно (т.е. 1%). Примерно 30% исследований проходит с требованием внесения изменений (т.е. одобряются «под условие»), причем после внесения необходимых изменений окончательное решение выдается в течение двух недель. Может быть, именно поэтому в Германии, население которой почти в два раза меньше населения России, проводится в два раза больше клинических исследований?

Таблица 4

Результаты этической экспертизы			
	Одобрения	Одобрения «под условие»	Отказы в одобрении
Совет по этике, первичное одобрение, все виды КИ*	65,7%	2,8%	31,5%
Совет по этике, первичное одобрение, ММКИ*	63,7%	4,5%	31,8%
Фрайбургский независимый этический комитет (FEKI)**	69,0%	30,0%	1,0%

* по данным 7 заседаний с марта по октябрь 2011 г., результаты которых опубликованы на сайте Минздравсоцразвития

** из расчета на 100 исследований, одобренных в течение последних трех лет

Еще одна жалоба, которую часто приходится слышать от заявителей, – недоступность СОПов (стандартных операционных процедур) Совета по этике для общественности. Единственный СОП, опубликованный на момент выпуска бюллетеня, – СОП №1. Он был размещен на сайте Минздравсоцразвития только 7 ноября 2011 г., тогда как в качестве даты его утверждения указано 24 ноября 2010 г. Наличие доступных СОПов – требование ICH GCP и рекомендаций ВОЗ комитетам по этике. Без них заявитель не может ориентироваться в требованиях и условиях рассмотрения дел. Например, в одном из последних протоколов Совета в поле «решение» появилась загадочная запись о том, что «рассматривается вопрос о независимом эксперте». Попытки заявителя узнать в секретариате Совета, что это означает и на какой срок откладывается экспертиза, ничем не увенчались. Были также случаи, когда обсуждение дел переносилось из-за того, что «на заседании не присутствовал профильный эксперт». Но ведь это этическая, а не профессиональная экспертиза! И даже если для уточнения каких-то профессиональных аспектов Совету требуется консультация специалиста, представляется, что она должна быть получена не в ущерб срокам рассмотрения дел. Кстати, выяснилось, что по одному из двух исследований, к обсуждению которых Совет посчитал необходимым привлечь независимых экспертов, Россия уже исключена из списка участниц как раз из-за срыва сроков получения разрешения (документы были поданы 7 месяцев назад).

Хочется также сказать несколько слов по поводу гласности – одного из основных принципов работы Совета по этике. Согласно п. 24 Положения о Совете, информация «о планах работы Совета по этике размещается в форме сообщения в соответствующем разделе на сайте Министерства в сети Интернет и поддерживается в актуальном состоянии», а «информация о текущей деятельности Совета по этике размещается в форме сообщения в соответствующем разделе на сайте Министерства в сети Интернет в течение трех рабочих дней со дня проведения заседания Совета по этике».

Однако на сайте Минздравсоцразвития нам удалось обнаружить график заседаний только на первое полугодие 2011 г. Из 28 заседаний Совета, проведенных на момент подготовки данного бюллетеня, по 12 нет никакой информации – не опубликованы ни повестки, ни итоги заседаний. По 9 заседаниям опубликованы повестки, но не представлены итоги голосования. И только по 7 заседаниям опубликованы итоги (да и те почему-то обозначены как «предварительные решения»).

Итоги голосования часто публикуются с нарушением трехдневного срока, установленного приказом Минздравсоцразвития. Так, итоги заседания от 30 марта были опубликованы только 25 апреля, итоги заседания от 10 августа – 14 сентября. Данные по размещению информации о деятельности Совета на сайте Минздравсоцразвития приведены в таблице 5.

Таблица 5

Публикация информации о деятельности Совета по этике			
№ заседания	дата заседания	Опубликован список дел к рассмотрению	Опубликованы результаты рассмотрения
1	n/a	-	-
2	n/a	-	-
3	06.10.2010	+	-
4	20.10.2010	+	-
5	10.11.2010	+	-
6	24.11.2010	+	-
7	08.12.2010	-	-
8	22.12.2010	-	-
9	19.01.2011	-	-
10	26.01.2011	-	-
11	09.02.2011	+	-
12	02.03.2011	-	-
13	16.03.2011	+	-
14	30.03.2011	+	+
15	20.04.2011	+	+
16	27.04.2011	-	-
17	11.05.2011	-	-
18	25.05.2011	+	+
19	08.06.2011	-	-
20	22.06.2011	+	+
21	06.07.2011	-	-
22	20.07.2011	+	-
23	10.08.2011	+	+
24	24.11.2011	-	-
25	07.09.2011	+	-
26	21.09.2011	+	-
27	05.10.2011	+	+
28	19.10.2011	+	+
всего заседаний	28	16	7
% от общего числа заседаний	100,0%	57,1%	25,0%

Case study

Ну и напоследок - о совершенно неожиданной позиции, занятой Советом по этике по простому, казалось бы, вопросу. Речь шла об одобрении международного исследования с участием пациентов, страдающих шизофренией. В исследовании предполагалось участие только дееспособных пациентов. Ничего необычного в дизайне исследования не было - исследования, подобные этому, проводятся в России уже много лет. Подав дело на рассмотрение, спонсор получил от Совета по этике рекомендацию включить в информированное согласие наряду с подписью самого пациента подпись законного представителя. Но у лиц, не лишенных дееспособности (а лишены ее они могут быть только по решению суда), по определению не может быть законных представителей. О чем спонсор и написал в своих пояснениях к полученному замечанию. В следующей выписке, полученной компанией из Совета по этике, говорилось уже о необходимости получить наряду с подписью пациента подпись «ближайшего родственника». Попытка выполнения этого требования означала бы не только нарушение норм закона «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» и Гражданского кодекса, но и посягательство на одно из основных конституционных прав - право дееспособного лица на самостоятельное осуществление в полном объеме своих прав. Это требование компания не могла выполнить не из упрямства, что и попыталась объяснить Совету. Однако, столкнувшись с невозможностью донести до экспертов всю серьезность вопроса, была вынуждена обратиться за помощью в АОКИ. Попытавшись уточнить в Совете причины появления этого требования, мы получили устный ответ, что эксперт, который смотрел дело, в своей медицинской практике всегда получает подпись родственников. Еще больше ужаснувшись состоянию дел, мы были вынуждены письменно обратиться в Совет за разъяснением.

Ответ на письменный запрос, полученный от Совета по этике, подтвердил его позицию – Совет настаивал на подписи ближайших родственников наряду с подписью самого пациента. Дальше - больше. Считая, по-видимому, попытку разобраться в данном вопросе посягательством на честь своего мундира, представители Совета по этике бросились отстаивать свою точку зрения, в том числе во время публичных выступлений (например, на семинаре для локальных этических комитетов, который прошел в конце сентября). Возможно, понимая слабость своей позиции с правовой точки зрения, представители Совета начали смещать акцент на эмоциональную составляющую. Так, при описании спорного случая делался упор на «неадекватность и беспомощность больных шизофренией, находящихся в состоянии острого психоза». Те, кто не знаком с подробностями протокола, таким образом заведомо были введены в заблуждение. На самом деле отклоненный протокол предполагал участие амбулаторных пациентов, самостоятельно приходящих на визиты к врачу. Но даже не это главное. Главное, что при проведении любого клинического исследования, не только в области психиатрии, оценка текущего психического состояния потенциального субъекта исследования, его адекватности в оценке окружающей действительности и способности дать осознанное и добровольное согласие на участие является прямой обязанностью врача-исследователя. В случае проведения исследования в области психиатрии это делает профессиональный врач-психиатр. Если при проведении этической экспертизы исследования у Совета по этике возникают сомнения в отношении психического состояния потенциальных субъектов, он должен ставить вопрос о надлежащей квалификации врача-исследователя, а не требовать дублирования согласия пациента подписью третьих лиц, не являющихся законными представителями пациента.

Мы не отрицаем, что в качестве теоретических рассуждений при проведении этической экспертизы попытки заочной оценки психоэмоционального состояния потенциальных субъектов имеют некоторое право на жизнь. Однако приоритет в данном вопросе, на наш взгляд, остается за требованиями законодательства - никто не может быть ограничен в дееспособности иначе, как в случаях и в порядке, установленных законом.

Представляется необходимым особо подчеркнуть важность этого в следующем контексте. В историческом прошлом нашей страны зафиксированы многочисленные случаи злоупотреблений в

психиатрической практике, использования психиатрии в немедицинских целях. С тех пор усилиями многочисленных правозащитных организаций удалось достичь значительного прогресса в надлежащей оценке карательной психиатрии и защите общества от ее проявлений. Действующее сегодня гражданское законодательство, а также специальное законодательство в области психиатрической помощи формировалось под несомненным влиянием гражданского общества и служит цели защиты прав человека и гражданина. Попытки ограничения основополагающих гражданских прав могут вызвать широкий общественный резонанс и повлечь за собой весьма серьезные последствия.

Понимая все это, а также то, что, согласно Положению, Совет по этике должен прежде всего руководствоваться Конституцией РФ и федеральными законами (т.е. Совет по этике не может быть над законом), мы решили опротестовать непонятную и, на наш взгляд, совершенно необоснованную позицию Совета. Сама компания к тому моменту уже почти потеряла надежду одобрить исследование (документы подавались в ноябре прошлого года, и затянувшийся спор практически поставил крест на его проведении). Однако нас как ассоциацию в данном случае волнует даже не конкретное исследование (хотя потеря любого международного исследования для нашей страны сама по себе обидна), а созданный прецедент. Учитывая, что конечную ответственность за принятое решение о возможности проведения исследований несет Минздравсоцразвития, мы обратились к министерству как к третейскому судье, чтобы выяснить его позицию по этому вопросу. Пока наше письмо находится на рассмотрении. Скорее всего, история получит продолжение, рассказать о котором мы сможем в одном из будущих выпусков бюллетеня.

* * *

Подводя итоги, можно выделить следующие основные проблемы этической экспертизы в России, которые, впрочем, взаимосвязаны:

- недоступность СОПов Совета по этике для общественности;
- непрозрачность этической экспертизы и ее непредсказуемость по срокам и результатам;
- невозможность отследить движение документов внутри системы и большой временной лаг между вынесением решения и получением замечаний;
- отсутствие у заявителей возможности обсуждать замечания и отстаивать свою позицию.

Если не все, то многие из обозначенных проблем можно было бы решить в рабочем режиме. В этом случае не возникла бы необходимость в этой публикации. Однако на сегодняшний день индустрия лишена такой возможности из-за отсутствия какого бы то ни было общественного диалога с Советом по этике. Объем публично доступной информации о деятельности Совета также пока очень скуден. В итоге в представлении участников рынка Совет оказывается таким «черным ящиком», от которого неизвестно чего стоит ожидать. Поскольку поток дел очень большой, то можно и «проскочить». Но если вдруг зацепит лопастью, то исследование может быть обречено. Складывается впечатление, что, по мнению Совета по этике, компании, проводящие «опыты на людях», по определению не могут быть правы. По сути спрятавшись за спиной Минздравсоцразвития, Совет не хочет ничего знать о проблемах сферы клинических исследований. А эксперты Совета, вооружившись такими беспроблемными козырями, как Этика и Забота о пациенте, и чувствуя свою исключительность, рискуют полностью оторваться от реальности. Стоит ли напоминать, что представление о собственной исключительности часто влечет за собой вседозволенность? Чем еще можно объяснить тот факт, что процент не одобренных российским Советом по этике протоколов в тридцать (!) раз превышает тот же показатель у их западных коллег и что исследования, одобренные в США и европейских странах, получают отрицательные заключения у нас? Давайте вспомним, что цель этической экспертизы во всем мире - защита прав и интересов субъектов исследования, а не защита пациентов от исследований. Конечно, как известно, нет лучшего решения проблемы, чем устранение ее причины. Но как тогда быть с требованием локальных исследований? Если препарат не пройдет исследования в России, он не будет зарегистрирован. А если он не будет зарегистрирован, с чем завтра останутся наши пациенты?