



**АОКИ**  
Ассоциация Организаций по  
Клиническим Исследованиям

# **ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ №3**

IV квартал и итоги 2011 года

МОСКВА 2012

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>SUMMARY .....</b>	<b>3</b>
<b>ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2011 ГОДУ .....</b>	<b>4</b>
<b>ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2011 ГОДУ .....</b>	<b>12</b>
<b>ВЕДЕНИЕ РЕЕСТРА РАЗРЕШЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>17</b>
<b>ИСТОРИЯ ОДНОЙ ПУБЛИКАЦИИ.....</b>	<b>19</b>

## SUMMARY

Каким бы неожиданным это ни показалось, но итоги 2011 г. для российского рынка клинических исследований можно в целом признать удовлетворительными, а по некоторым показателям – даже позитивными.

Самые острые проблемы, с которыми участникам рынка пришлось столкнуться в 2011 г., были вызваны реализацией закона «Об обращении лекарственных средств» – либо изъянами в самом законодательстве, либо правоприменительной практикой. Все они так или иначе были урегулированы в течение года. Возобновить в полном объеме ввоз зарегистрированных препаратов для клинических исследований и создать условия для страхования пациентов удалось к концу первого полугодия, когда были скорректированы соответствующие постановления Правительства. Ситуацию с аккредитацией медицинских организаций, которая находилась на грани срыва из-за нарушения сроков выдачи аккредитационных сертификатов, удалось переломить незадолго до «часа икс». В повестку 2012 г. перешли нерешенные – в силу самых разных причин – административные проблемы, связанные с работой разрешительной системы, и фундаментальные – заложенные законом «Об обращении лекарственных средств».

Некоторую надежду на возможность развития рынка в 2012 г. дают количественные показатели работы Минздравсоцразвития в прошедшем году. В 2011 г. было выдано 567 разрешений на проведение клинических исследований, из них 370 – на международные многоцентровые исследования. 370 разрешений – рекорд за всю историю ведения статистики международных исследований на российском рынке.

В сравнении с предыдущими годами, по итогам 2011 г. наблюдается кратный рост числа локальных исследований для регистрации иностранных дженериков – скорее всего, как раз из-за требования, введенного законом «Об обращении». В то же время число локальных исследований, проводимых иностранными компаниями для регистрации инновационных препаратов, пока остается незначительным. Возможная причина в том, что решиться на такое исследование сложнее, а реализовать его – дороже. Тем не менее, первые исследования уже начаты. По нашим данным, сейчас в России идет 4 локальных регистрационных исследования инновационных препаратов.

Что касается российских инновационных разработок, то в 2011 г. по сравнению с 2010 г. падение в этом секторе составило 35%. По мнению АОКИ, причина отрицательной динамики в том, что закон встроил эти исследования в систему регистрации и начать их можно, только инициировав процесс регистрации.

Однако в этом выпуске бюллетеня мы не ограничились подведением итогов 2011 г. Отдельной темой стало ненадлежащее ведение реестра клинических исследований. Согласно приказу Минздравсоцразвития, реестровая запись должна содержать название протокола и информацию о клинических базах. Отсутствие этих данных лишает российских пациентов возможности подбирать для себя исследования, а общественность – оценивать исследования, на основании которых был зарегистрирован тот или иной препарат. Кроме того, выбранный министерством способ непрерывной нумерации разрешений (раньше нумерация каждый год начиналась заново) может в будущем привести к сложностям при страховании пациентов – в индивидуальном идентификационном коде для номера разрешения отведено всего три знака.

Наконец, в ноябре 2011 г. российские СМИ растиражировали непроверенные данные о смертности пациентов в клинических исследованиях, опубликованные в британской газете The Independent. Усилия АОКИ, направленные на то, чтобы не допустить широкого распространения этой недостоверной информации, стали еще одним сюжетом этого бюллетеня.

# ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2011 ГОДУ

## Итоги IV квартала 2011 года

В IV квартале 2011 г. Минздравсоцразвития выдало 234 разрешения на проведение клинических исследований, из них 122 – на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) (таблица 1). По сравнению с IV кварталом 2009 г.<sup>1</sup> наблюдается рост числа выданных разрешений по всем видам исследований, кроме локальных исследований российских спонсоров.

**Таблица 1**

<b>Выданные разрешения на клинические исследования: IV кв. 2011 г. vs. IV кв. 2010 и 2009 гг.</b>						
	<b>Всего</b>	<b>ММКИ</b>	<b>Локальные КИ (иностраные спонсоры)</b>	<b>Биоэквивалент- ность (иностраные спонсоры)</b>	<b>Локальные КИ (российские спонсоры)</b>	<b>Биоэквивалент- ность (российские спонсоры)</b>
<b>IV квартал, 2011 г.</b>	<b>234</b>	<b>122</b>	<b>22</b>	<b>16</b>	<b>31</b>	<b>43</b>
<b>IV квартал, 2010 г.</b>	<b>36</b>	<b>26</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>IV квартал, 2009 г.</b>	<b>182</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>26</b>
<b>IV квартал 2011 г. vs. IV квартал 2009 г., %</b>	<b>28,6%</b>	<b>22,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>220,0%</b>	<b>-22,5%</b>	<b>65,4%</b>

Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Как видно из таблицы 2 и графика 1, пока Минздравсоцразвития неуклонно – от квартала к кварталу – наращивает эффективность работы разрешительной системы (она измеряется в том числе и количеством выданных разрешений). В сравнении с III кварталом в IV квартале 2011 г. общее число одобренных клинических исследований увеличилось почти в два раза. Рост числа выданных разрешений по сравнению с III кварталом наблюдается и по каждому виду исследований. А по таким видам исследований, как локальные исследования иностранных спонсоров, а также исследования биоэквивалентности иностранных и российских спонсоров, вклад IV квартала в итоговый годовой результат оказался больше, чем вклад трех первых кварталов.

Значительный рост числа исследований биоэквивалентности к концу года – 23 разрешения за первые три квартала и 59 разрешений в IV квартале – можно объяснить преодолением тех препятствий, которые привели к драматическому сокращению этого сегмента рынка в первом полугодии 2011 г. (подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень №1). Речь идет, в частности, о требовании предоставлять собственные доклинические данные для регистрации дженериков, выполнение которого задержало производителей на определенное время. Стоит также отметить, что 23 ноября 2011 г. был утвержден приказ Минздравсоцразвития № 1413 по формату регистрационного досье. Согласно приказу, теперь генерические производители могут представлять ссылки на опубликованные

<sup>1</sup> Сравнивать итоги IV квартала 2011 г. с итогами IV квартала 2010 г. нецелесообразно, поскольку, как известно, разрешительная система после передачи соответствующих полномочий в Минздравсоцразвития заработала только в середине ноября и количество выданных в последнем квартале 2010 г. разрешений оказалось мизерным (см. таблицу 1).

результаты исследований оригинальных препаратов. Вряд ли этот приказ мог оказать значимое влияние на статистику – более вероятно, что к этому времени какие-то компании уже успели провести «доклинику», представить ее результаты и получить разрешения на клинические исследования. Но это лишь наши предположения - что стало действительной причиной такого роста исследований биоэквивалентности, нам точно не известно.

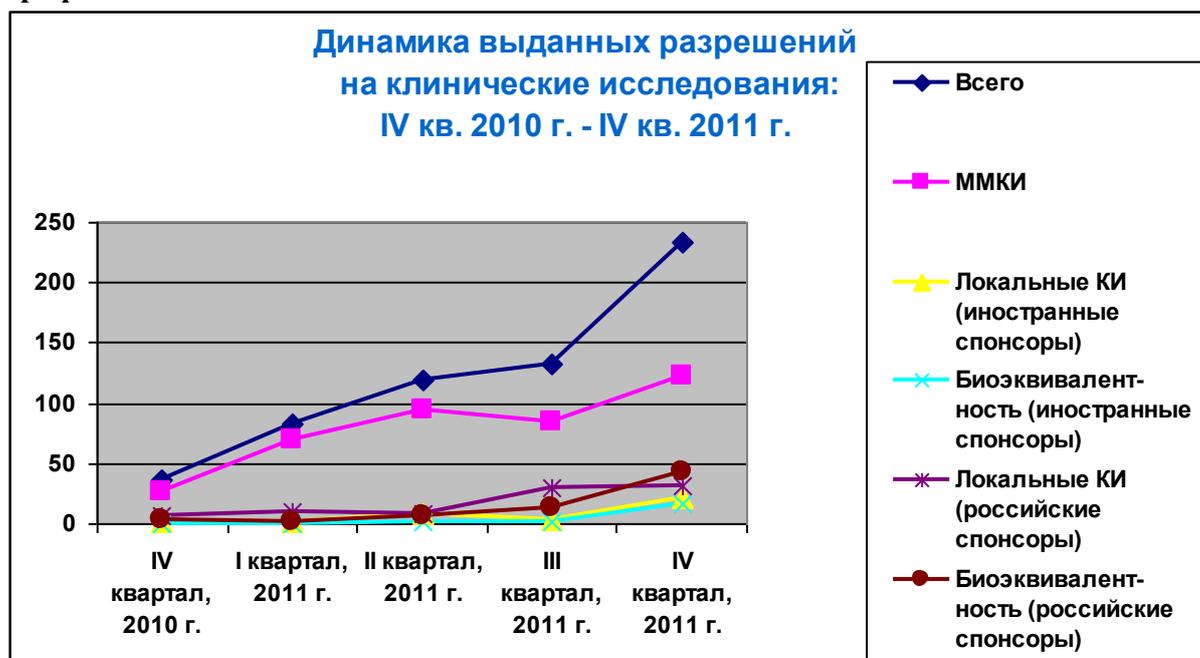
Динамика локальных исследований и исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров будет дополнительно рассмотрена и проанализирована далее, при обсуждении итогов года.

Таблица 2

Выданные разрешения на клинические исследования: IV кв. 2010 г. - IV кв. 2011 г.						
	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалент- ность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (русские спонсоры)	Биоэквивалент- ность (русские спонсоры)
IV квартал, 2010 г.	36	26	1	0	6	3
I квартал, 2011 г.	82 <sup>2</sup>	70	1	0	10	1
II квартал, 2011 г.	119	94	8	2	9	6
III квартал, 2011 г.	132	84	4	1	30	13
IV квартал, 2011 г.	234	122	22	16	31	43

Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

График 1



<sup>2</sup> Одно исследование не было учтено при подведении итогов I полугодия, т.к. на тот момент запись о нем не была внесена в реестр

## Итоги 2011 года

Анализируя итоговые результаты за 2011 г. (таблица 3), можно сделать вывод, что кризис 2010 г., вызванный перестройкой разрешительной системы и передачей полномочий из Росздравнадзора в Минздравсоцразвития, преодолен. За 2011 г. Минздравсоцразвития выдало 567 разрешений на клинические исследования, из них 370 – на ММКИ. Число одобренных в 2011 г. ММКИ стало рекордным за всю историю ведения статистики с 2004 г. До этого лучший результат был показан в 2007 г., когда Росздравнадзор одобрил 369 международных исследований. Что касается общего числа разрешений, то более высокие, чем в 2011 г., результаты были зафиксированы только в 2008 и 2009 гг. (615 и 577 одобренных исследований соответственно). На графике 2 представлены сравнительные данные по общему числу разрешений и разрешениям на ММКИ с 2004 по 2011 гг.

**Таблица 3**

Выданные разрешения на клинические исследования: 2011 г. vs. 2010 и 2009 гг.						
	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалентность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалентность (российские спонсоры)
2011 г.	567	370	35	19	80	63
2010 г.	482	246	30	6	123	77
2011 г. vs. 2010 г.	17,6%	50,4%	16,7%	216,7%	-35%	-18,2%
2009 г.	577	348	32	8	112	77
2011 г. vs. 2009 г.	-1,7%	6,3%	9,4%	137,5%	-28,6%	-18,2%

Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

**График 2**



Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Полагаем, что такие хорошие результаты по ММКИ – следствие усилий сотрудников отдела клинических исследований Минздравсоцразвития. Влияние других факторов - например, требования локальных клинических данных для регистрации препарата в России и, как следствие, необходимости включать Россию в международные программы – на этом этапе вряд ли можно считать существенным. Однако, несмотря на рекордный результат, в работе разрешительной системы по-прежнему немало проблем. Важнейшая из них – несоблюдение сроков выдачи разрешений, которые значительно превышают установленные законом. Результаты годового мониторинга сроков и их анализ мы планируем представить в следующем выпуске бюллетеня.

Также из таблицы 3 можно увидеть, что в 2011 г. по сравнению с предыдущими годами выросло число исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров (19 исследований в 2011 г. по сравнению с 8 и 6 исследованиями в 2009 и 2010 гг. соответственно). Тем не менее, такое число исследований биоэквивалентности не является чем-то необычным – в 2004 г. Росздравнадзор также выдал 19 разрешений на такие исследования (график 3). Очевидно, что причиной роста их числа в 2011 г. стало введенное законом «Об обращении лекарственных средств» требование локальных исследований для регистрации иностранных препаратов в России. Пропорционального роста числа локальных исследований эффективности и безопасности по сравнению с предыдущими годами пока не наблюдается – в 2011 г. Минздравсоцразвития одобрило 35 исследований (в 2009 и 2010 гг. – 32 и 30 соответственно). Это значение также не выбивается из ряда показателей предыдущих лет – в 2004-2010 гг. оно колебалось от 19 до 45 (график 4). Такой результат представляется логичным – принять решение о проведении полноценного клинического исследования гораздо сложнее (а реализовать его – гораздо дороже), чем о проведении исследования биоэквивалентности.

**График 3**



Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Однако положительная динамика по итогам 2011 г. по сравнению с 2009 и 2010 гг. наблюдается только по общему числу исследований и в секторе исследований иностранных спонсоров. Значительный прирост числа российских исследований во втором полугодии так и не смог полностью компенсировать драматическое падение в первом полугодии. По итогам 2011 г. в сравнении с 2009 г. падение в сегменте локальных исследований российских производителей составило -28,6%, в сегменте исследований биоэквивалентности – -18,2%, по сравнению с 2010 г. – -35% и -18,2% соответственно. Тем не менее, как можно увидеть из графика 4, 63 российских исследования биоэквивалентности – гораздо более близкий к значениям предыдущих лет показатель, чем 80 локальных исследований эффективности и безопасности (меньшее значение было зафиксировано только в 2005 г.). Возможно, такое снижение – следствие того, что новый закон встроил локальные исследования в систему регистрации – теперь начать их можно, только инициировав процесс регистрации (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень №1*).

**График 4**



Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

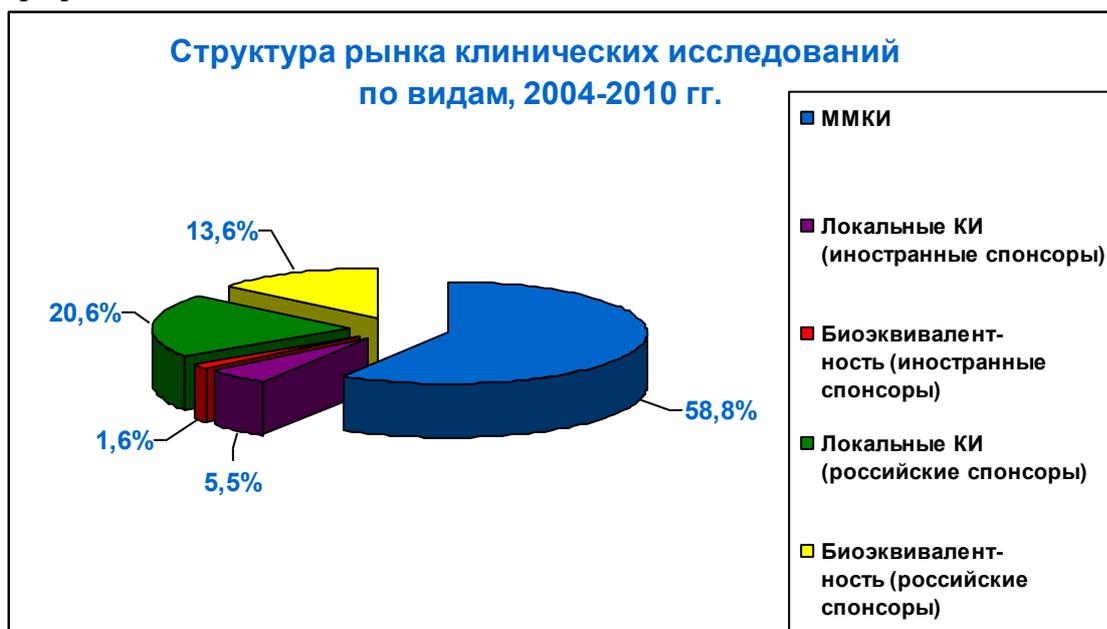
Рассмотрим более подробно структуру такого сегмента, как локальные исследования иностранных производителей. Как свидетельствует график 3, такие исследования проводились и до того, как закон «Об обращении лекарственных средств» ввел требование локальных исследований для регистрации иностранных препаратов. В 2011 г. было одобрено 35 таких исследований. Из них 19 были пострегистрационными исследованиями IV фазы. Остальные 16 – локальные исследования эффективности и безопасности, которые проводятся, судя по всему, по требованию нового закона с целью регистрации (т.н. локальные регистрационные исследования). Среди них мы обнаружили три исследования инновационных препаратов международных компаний, которые уже зарегистрированы в США и ЕС. Два препарата предназначены для лечения гепатита С, третий препарат – для лечения постгерпетической невралгии. Также в России сейчас проводится регистрационное исследование кардиологического препарата американской компании, который пока имеет статус разработки и нигде не зарегистрирован. О том, что это регистрационное исследование, проводимое только в России, говорится на сайте компании-разработчика. 8 исследований – это исследования генерических препаратов (не биоэквивалентности). Исследования эффективности и безопасности дженериков может проводиться либо в силу специфики лекарственных форм, которая делает невозможным проведение исследования биоэквивалентности (мази, гели, растворы для внутривенного введения и пр.), либо в силу каких-либо еще причин. Еще в 4 исследованиях изучаются вакцины, растительные препараты и пр.

Рассмотрим структуру рынка клинических исследований в 2011 г. по видам (график 5). По итогам года доля международных исследований составила 65,3%, что несколько выше среднего за предыдущие семь лет показателя (58,8%, график 6). Как известно, за счет стремительного сокращения всех видов исследований она достигла рекордных значений в первом полугодии (81,5%), а затем постепенно снижалась – до 63,6% в III квартале и, наконец, до 52,1% в IV квартале. Доля исследований российских компаний оказалась ниже средних показателей за последние семь лет. Так, доля локальных исследований отечественных производителей составила по итогам года 14,1%, доля исследований биоэквивалентности – 11,1% (средние за последние семь лет значения – 20,6% и 13,6% соответственно). Почти не изменилась по отношению к референтному показателю (5,5%) доля локальных исследований иностранных спонсоров, составившая 6,2%, но в два раза выросла доля исследований биоэквивалентности – при среднем показателе 1,6% в 2011 году она составила 3,4%.

График 5



График 6



Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Данные о структуре исследований иностранных спонсоров по фазам в 2011 г. представлены в таблице 4. Эта структура, можно сказать, является «постоянной величиной» рынка клинических исследований. Существенных изменений не наблюдалось в ней и по итогам прошедшего года (график 7). Из средних по рынку показателей (график 8) выбивается только доля исследований биоэквивалентности, которая превысила средние за семь лет показатели почти в два раза, составив 4,5% против 2,4%.

**Таблица 4**

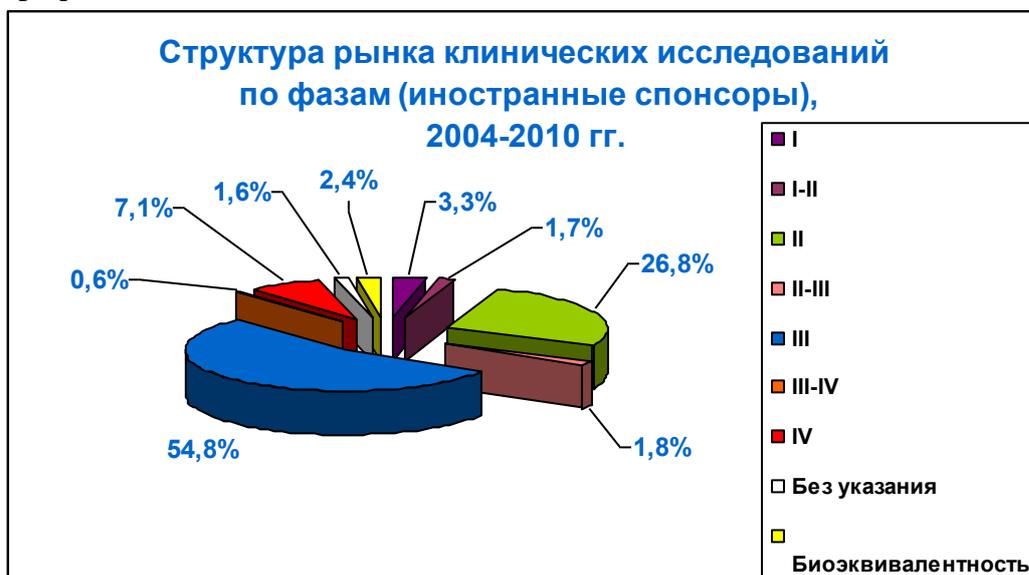
Структура рынка клинических исследований (иностранные спонсоры) по фазам, 2011 г.						
I	II	II/III	III	IV	Биоэквивалентность	Без указания
12	93	4	257	35	19	4

Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)

**График 7**



**График 8**



Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Как известно, закон «Об обращении лекарственных средств» установил запрет на проведение в России исследований I фазы иностранных препаратов с участием здоровых добровольцев. В I полугодии мы зафиксировали падение доли исследований I фазы до 1,7% (по сравнению с 5,7% в 2010 году), особо отметив, что раньше, начиная с 2004 г., этот показатель неуклонно рос. По итогам 2011 г. доля исследований I фазы выросла до 2,8%, приблизившись таким образом к среднему за 2004-2010 гг. показателю (3,3%). Стоит пояснить, что речь идет об исследованиях I фазы с участием пациентов, а не здоровых добровольцев. Среди одобренных исследований I фазы – исследования препаратов для лечения онкологических заболеваний, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, муковисцидоза, гепатита С.

Интересно также рассмотреть структуру исследований иностранных компаний IV фазы. На графике 9 представлена поквартальная динамика локальных исследований и ММКИ в структуре пострегистрационных исследований. Если в течение первых трех кварталов подавляющее число пострегистрационных исследований были международными многоцентровыми, а количество локальных пострегистрационных исследований было незначительным, то в IV квартале распределение изменилось – из 14 одобренных исследований IV фазы только одно было международным многоцентровым. Наверное, небольшой размер выборки пока не позволяет не только делать выводы, но и вообще говорить о наличии какой-то тенденции. Однако этот показатель показался нам интересным, и мы планируем отслеживать его динамику в дальнейшем.

**График 9**



Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)

## ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2011 ГОДУ

Как и следовало ожидать, едва ли не все проблемы, с которыми российский рынок клинических исследований столкнулся в 2011 г., были так или иначе связаны с реализацией закона «Об обращении лекарственных средств».

В 2010 г. (а точнее – всего за пять месяцев) во исполнение закона «Об обращении» было принято четыре постановления Правительства и 12 приказов Минздравсоцразвития, регламентирующих различные аспекты работы рынка клинических исследований. Многие из этих документов утверждались в спешке, без должной проработки и обсуждения с участниками рынка. Как следствие – они не только создавали избыточные административные барьеры и усложняли работу, но иногда, как в случае, например, с первоначальным вариантом постановления по страхованию, и вовсе были технически невыполнимы.

Больше всего беспокойства участникам рынка в 2011 г. доставили три постановления Правительства – о ввозе лекарственных препаратов, о страховании участников клинических исследований и об аккредитации клиник на право проведения исследований.

Причиной восьмимесячной остановки ввоза зарегистрированных препаратов была техническая ошибка в постановлении Правительства и затянувшийся процесс межведомственного согласования поправок в него. В первоначальной версии документа не было учтено, что в клинических исследованиях используются не только незарегистрированные (собственно, изучаемые), но и зарегистрированные препараты (в качестве препаратов сравнения, сопутствующей терапии и пр.). В результате Минздравсоцразвития начало отказывать компаниям в выдаче разрешений на ввоз партий, содержащих зарегистрированные препараты. Это продолжалось до июня 2011 г., когда наконец были приняты поправки в постановление.

Точно оценить ущерб, нанесенный рынку восьмимесячным запретом на ввоз незарегистрированных препаратов, конечно, невозможно. Однако участники рынка переживали эту ситуацию крайне болезненно и оценивают последствия остановки ввоза зарегистрированных препаратов как тяжелые. Россия недосчиталась ряда международных исследований – спонсоры, зная о проблеме ввоза, исключали нашу страну из списка участниц. Кроме того, по многим исследованиям, которые все-таки пришли в Россию и были одобрены Минздравсоцразвития в первой половине 2011 г., компании не могли вовремя начать набор пациентов – в том числе, из-за остановки ввоза (*подробнее о проблеме ввоза зарегистрированных препаратов см. Информационно-аналитический бюллетень №1*).

Новой версии правил страхования - согласованной с измененным законом «Об обращении лекарственных средств» – участники рынка ждали без малого шесть месяцев. Пришлось приложить огромные усилия, чтобы добиться их корректировки. Принятые изменения касались определения страхового случая – и теперь он может быть связан не только с приемом препарата, но и в целом с участием в исследовании. Эти изменения можно только приветствовать, потому что они в большей степени соответствуют международным нормам. Кроме того, была решена важнейшая этическая проблема защиты конфиденциальности персональных данных пациентов.

Механизм страхования, сформированный после принятия новой версии постановления, можно признать работающим и даже удовлетворительным, но все же чрезмерно громоздким и неудобным для всех сторон. В частности, для защиты данных пациентов был изобретен 33-значный индивидуальный идентификационный код (в международной практике компании обычно используют 6-8-значный). Кроме того, сохранено требование выписки персональных полисов для пациентов, которое ничего не добавляет с точки зрения их страховой защиты. Выписка персональных полисов привела к многократному увеличению и усложнению документооборота - как следствие, увеличился риск ошибок, утери документов и данных. Кроме того, принятая система содержит целый ряд недостатков, которым

еще только предстоит проявиться по мере наработки практики. С большой долей вероятности можно говорить о том, что система страхования потребует серьезной корректировки в будущем (*подробнее о проблеме типовых правил страхования см. Информационно-аналитический бюллетень №1*).

Что касается постановления по аккредитации, то здесь проблема лежала в области не нормотворчества, а правоприменительной практики. Этот вопрос держал в напряжении участников рынка потому, что после 1 сентября 2011 г. клиники, не переаккредитованные по новым правилам, теряли право проводить клинические исследования. На практике процесс шел крайне медленно. К началу августа Минздравсоцразвития успело переаккредитовать всего 190 медицинских организаций - немногим более 30% от минимально необходимого для нормального функционирования рынка числа клинических баз. Зато в августе ведомство выпустило один за другим 10 приказов, аккредитовав за месяц еще 465 организаций. А до конца года было аккредитовано еще 78 клиник. В итоге на сегодняшний день право проводить клинические исследования получили 733 медицинские организации (*подробнее о проблеме аккредитации см. Информационно-аналитический бюллетень №№1, 2*).

Так или иначе, но на сегодня все перечисленные проблемы уже решены. Какие-то, как проблема с ввозом зарегистрированных препаратов, – хочется надеяться, что раз и навсегда. Какие-то, как вопрос аккредитации, – возможно, только на ближайшие пять лет (согласно постановлению Правительства, переаккредитация проводится раз в пять лет). Ну а что касается страхования, то здесь удалось только снять остроту вопроса и создать условия для того, чтобы участники рынка могли страховать пациентов в соответствии с законом.

После того как последняя «горящая» проблема (ситуация с аккредитацией медицинских организаций) была урегулирована к 1 сентября 2011 г., в повестке дня остались административные вопросы, связанные с функционированием разрешительной системы, и фундаментальные проблемы, заложенные нормами закона «Об обращении лекарственных средств».

\* \* \*

Традиционно болезненный в России вопрос – сроки выдачи разрешений. Сроки были неудовлетворительными и при Росздравнадзоре, однако, по результатам полугодичного мониторинга АОКИ, Минздравсоцразвития ухудшило антирекорд Росздравнадзора на 30,5%. Реальные сроки выдачи разрешительных документов в два, а иногда и в четыре раза превышали установленные законом (*результаты мониторинга сроков за I полугодие 2011 г. см. в Информационно-аналитическом бюллетене №1*).

В какой-то степени улучшить эти показатели могли бы две меры. Во-первых, принятие адекватного административного регламента, в котором были бы четко прописаны сроки осуществления всех внутренних процедур, и жесткое его исполнение. Во-вторых, отмена требования повторной подачи заявлений на проведение клинических исследований.

Это требование может показаться абсурдным. Но, как показывает опыт, часто проблемы такого рода и решить бывает сложнее всего. Почему сформировалась такая практика?

Закон «Об обращении лекарственных средств» установил различные процедуры получения разрешений на разные виды клинических исследований. Так, порядок выдачи разрешения на проведение клинического исследования в рамках процедуры регистрации лекарственного препарата установлен статьей 22. А порядок получения разрешений на ММКИ и пострегистрационные клинические исследования регулируется статьей 39.

Различие между этими двумя процедурами – в последовательности осуществления этической и профессиональной экспертиз и подачи заявления на проведение исследований (схема 1).

Схема 1



Если клиническое исследование проводится как часть процесса регистрации, то экспертизы осуществляются на основании заявления о регистрации и до подачи заявления на исследование. При проведении ММКИ и пострегистрационных исследований экспертиза осуществляется после подачи заявления о выдаче разрешения на проведение такого исследования.

При этом закон ничего не говорит о необходимости подачи дополнительного заявления после проведения экспертизы для ММКИ и пострегистрационных исследований. Однако Минздравсоцразвития по-своему истолковало его, применив для этих видов исследований процедуру, предусмотренную для регистрационных исследований<sup>3</sup>. В результате на практике после объявления результата экспертизы заявителей вынуждают к повторной подаче заявления на проведение исследования. Это увеличивает и без того немалые сроки получения разрешений еще на 3-4 недели.

Ситуация усугубляется тем, что в конце 2011 г. Минздравсоцразвития разработало и направило на согласование проект административного регламента по выдаче разрешений на клинические исследования. Этот проект, который, как предполагается, будет действовать для исследований всех видов, тем не менее описывает лишь частный случай – выдачу разрешения на проведение клинического исследования в рамках регистрации. Что касается ММКИ и пострегистрационных исследований, то в проекте не описаны этапы назначения и проведения экспертиз, прямо предусмотренные статьей 39 закона. По нашему мнению, принятие проекта регламента в предложенном виде будет иметь

<sup>3</sup> Согласно статистике за год, доля ММКИ и пострегистрационных исследований составляет 75,3%, тогда как на регистрационные исследования приходится лишь 24,7%

следующие последствия. Во-первых, получив правовую поддержку, закрепится порочная практика повторной подачи заявлений на международные и пострегистрационные исследования. Во-вторых, полностью выпадет из поля административного регулирования наиболее важная часть процедуры оценки планируемого исследования – экспертиза документации.

Добиваться корректировки проекта регламента, а также отмены требования подачи повторных заявлений придется уже в 2012 г.

\* \* \*

В 2011 г. на скорость работы разрешительной системы, помимо дополнительных, искусственно созданных этапов, влияли регулярные технические проблемы и сбои.

Например, в течение года участники рынка неоднократно жаловались на длительные сроки регистрации входящей корреспонденции в Минздравсоцразвития. Согласно законодательству, Департамент управления делами Минздравсоцразвития должен регистрировать документы за один день. На практике это занимает гораздо больше времени. Согласно мониторингу сроков за I полугодие 2011 г., на регистрацию поступающих документов уходило в среднем 3,9 дня. В сентябре-октябре ситуация ухудшилась. Согласно данным экспресс-опроса членов ассоциации, средний срок регистрации входящей корреспонденции в эти месяцы увеличился до 6 дней, а в некоторых случаях достигал и 10 дней. Примечательно, что письмо АОКИ в Департамент управления делами с просьбой наладить своевременную регистрацию корреспонденции было зарегистрировано как раз за 6 дней. К слову сказать, оно так и осталось без ответа.

Периодически возникают проблемы с выдачей документов. В конце марта 2011 г. на выдаче работал всего один сотрудник, причем всего два часа в день. Образовались огромные очереди, получить документы можно было только по предварительной записи не менее чем за две недели. Ситуация несколько улучшилась к лету, когда на этот участок был выделен еще один человек и время работы окна было увеличено. Однако к осени ситуация снова обострилась. На выдаче остался один-единственный сотрудник. К тому же был отменен свободный доступ к папке с письмами по гражданскому обороту и сформирована общая очередь на получение разрешительных документов по регистрации и клиническим исследованиям – из-за этого численность представителей фармкомпаний, стоящих за документами, достигала нескольких десятков человек. В конце года положение усугубил ремонт в министерстве. В начале 2012 г. ситуация остается неудовлетворительной.

Длительное время, несмотря на многочисленные просьбы компаний, не решалась проблема выдачи разрешений на руки – часть документов Минздравсоцразвития упорно высылало почтой. Это добавляло в среднем две недели к общим срокам получения разрешений. К концу года этот вопрос был частично решен – для тех компаний, которые проактивно уведомляли министерство о своем желании получать документы на руки.

Что касается ситуации со сроками выдачи разрешений, то уже очень скоро мы сможем оценить, продемонстрировала ли система позитивную динамику во второй половине 2011 г. Сейчас АОКИ проводит мониторинг сроков работы разрешительной системы за 2011 г., его результаты мы планируем включить в следующий номер бюллетеня. Возможно, удручающие показатели IV квартала 2010 г. и I полугодия 2011 г. были обусловлены проблемами становления новой системы и постепенно улучшатся.

\* \* \*

Так или иначе, в 2011 г., пройдя через тяжелейший адаптационный период, рынок клинических исследований выжил. И в целом итоги года можно признать удовлетворительными, а по отдельным показателям – даже позитивными. Что касается числа одобренных ММКИ, то здесь удалось не только превысить уровень 2010 г., когда произошло резкое падение, но и установить рекорд за всю историю ведения статистики. И впереди нас теперь ждет, надеемся, период становления и развития.

Помимо административных вопросов, в долгосрочной перспективе потребуют решения стратегические проблемы, возникшие вследствие реформы. Какие-то из этих проблем так или иначе существовали и раньше, но усугубились после 1 сентября 2010 г. Среди них - искусственное ограничение доступа врачей к участию в клинических исследованиях через введение обязательного стажа работы в них (пять лет вместо двух лет раньше), разрешительный порядок аккредитации для клинических баз (ранее – фактически уведомительный), нарушение сроков выдачи разрешений. Какие-то проблемы – исключительное нововведение закона «Об обращении лекарственных средств». Это, например, личное страхование пациентов вместо страхования гражданской ответственности спонсора и локальные регистрационные исследования. Решение большинства этих проблем также лежит в законодательной плоскости. Надеемся, что рано или поздно они будут урегулированы.

## ВЕДЕНИЕ РЕЕСТРА РАЗРЕШЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Закон «Об обращении лекарственных средств» обязал Минздравсоцразвития вести публично доступный реестр разрешенных клинических исследований. С 2004 г. по 1 сентября 2010 г. такой реестр вел Росздравнадзор, но по собственной инициативе.

Однако, хотя с момента вступления закона в силу прошло уже полтора года, то, как ведется реестр, до сих пор оставляет желать лучшего. Вначале имели место странности с датами и номерами выдаваемых разрешений – это наводило на мысли о возможных нарушениях правил документооборота. Помимо этого, до сих пор при ведении реестра не соблюдается – в части содержания реестровой записи – приказ Минздравсоцразвития от 26 августа 2010 г. N 754н, регламентирующий порядок ведения и публикации реестра.

Если просмотреть реестр, можно увидеть, что в 2010 г. и в начале 2011 г. разрешения не всегда нумеровались в порядке строгой очередности по мере выдачи, как это предписывают правила документооборота и здравого смысла. Например, сразу после разрешения № 21 было выдано разрешение № 25, после № 65 - № 69. Называя в декабре-феврале 2011 года количество выданных разрешений, Минздравсоцразвития на самом деле озвучивало не реальное число подготовленных разрешений, а порядковый номер последнего. Так, 3 февраля представитель министерства заявил, что по состоянию на этот день выдано 69 разрешений. 3 февраля, действительно, было выдано разрешение № 69, однако общее число разрешений на тот момент составляло лишь 45. Пропущенные номера как бы резервировались, а потом распределялись между разрешениями, выданными позднее. Таким образом, разрешение №23 оказалось между разрешениями №№35 и 36, а разрешение №67 – между разрешениями №№90 и 91. Однако до сих пор двадцать один номер так и остался нераспределенным – эти разрешения обозначены как «зарезервированные» и условно датированы 1 сентября 2010 г.

С ведением реестра и порядком выдачи разрешений связана еще одна совсем, казалось бы, пустяковая проблема технического характера. Речь идет о порядковых номерах, которые Минздравсоцразвития присваивает выдаваемым разрешениям. В отличие от Росздравнадзора, который каждый год начинал нумерацию выпускаемых документов заново (то есть с №1), Минздравсоцразвития в 2011 г. продолжило нумерацию, начатую в 2010 г. Таким образом, первым в 2011 г. было выдано разрешение № 55, а последним – № 622. Какое это имеет значение? Согласно типовым правилам страхования, количество знаков номера разрешения, которое может быть использовано при формировании индивидуального идентификационного кода пациента, ограничено тремя и может принимать значение от 001 до 999. На одной из встреч в 2011 г. АОКИ просила представителей Минздравсоцразвития обратить внимание на эту проблему и рассмотреть возможность начать в 2012 г. нумерацию заново. Однако эта просьба услышана не была – первому выданному в новом году разрешению присвоен порядковый номер № 623. Что делать, когда трехзначные номера закончатся, как технически выполнять требование правил страхования – пока, похоже, регулятора не волнует.

Много вопросов и к содержанию реестра. Согласно приказу от 26 августа 2010 г. N 754н, Минздравсоцразвития должно вносить в реестровую запись, помимо прочего, данные о лекарственной форме и дозировке изучаемого препарата, название протокола и его цель, названия и адреса медицинских организаций, в которых идет исследование. Однако Минздравсоцразвития приказ не соблюдает – этой информации в реестре нет.

Страдает ли кто-нибудь от отсутствия этой информации? Чтобы ответить на этот вопрос, надо понять, нужен ли этот российский реестр клинических исследований вообще и если нужен, то кому и зачем. К сожалению, в законе «Об обращении лекарственных средств» и приказе Минздравсоцразвития от 26 августа 2010 г. N 754н ничего не сказано о том, каким целям он служит.

ВОЗ, поддерживающая глобальный реестр клинических исследований, в который экспортируется информация из многих национальных реестров, среди целей регистрации клинических исследований называет такие, как недопущение ненужного дублирования клинических исследований, содействие выявлению пробелов в научном поиске и повышению качества, обеспечение того, чтобы решения в сфере здравоохранения принимались на основании всей полноты информации, содействие развитию сотрудничества между исследователями и пр.

Безусловно, российский реестр вряд ли может внести существенный вклад в достижение таких глобальных целей. Большая часть клинических исследований, представляющих научную ценность, инициируется американскими и европейскими фармкомпаниями, а значит, регистрируется в европейском ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) и американском ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) реестрах. Но означает ли это, что все другие локальные, страновые реестры вообще не нужны?

Несмотря на то что образцовые, самые крупные реестры – американский и европейский – в наибольшей степени способствуют решению задач, описанных ВОЗ, они сами такие цели не декларировали. Например, согласно американскому законодательству, цель [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) – содействовать набору пациентов и создать механизм для отслеживания клинических исследований. Целью открытия публичного доступа к реестру ЕМА, которое произошло 22 марта 2011 года, согласно пресс-релизу, было повышение прозрачности R&D и облегчение поиска исследований для пациентов. Наверное, это и есть две основные функции любого локального реестра.

И реестр Минздравсоцразвития, даже при том минимальном объеме данных в реестровой записи, который утвержден приказом Минздравсоцразвития, мог бы их выполнять. Однако несоблюдение приказа и отсутствие в реестре названия протокола и информации о перечне клиник лишает российских пациентов возможности подбирать по нему подходящие исследования. Международными реестрами многие не могут воспользоваться из-за незнания английского языка. Кроме того, в них часто не указывается перечень клинических баз, где проводится исследование. Не имея этой информации, пациент не сможет найти врача-исследователя и включиться в исследование.

Кроме того, наличие в реестре Минздравсоцразвития информации о протоколе позволило бы сделать процесс регистрации препаратов в России более прозрачным. У медицинских специалистов и общественности была бы возможность оценить исследование, на основании которого был одобрен тот или иной препарат. Если информацию об исследованиях, на основании которых регистрируются препараты зарубежного производства, можно найти в международных реестрах, то информацию о локальных исследованиях российских препаратов ниоткуда, кроме как из реестра Минздравсоцразвития, получить невозможно.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что ведение реестра разрешенных исследований – дело, несомненно, важное и нужное. Но пока к тому, как это делается, есть целый ряд замечаний. Остается надеяться, что перечисленные недоработки, как и большое количество других регуляторных проблем, с которыми приходится сталкиваться участникам рынка, обусловлены «болезнью роста» новой системы и в дальнейшем будут устранены.

## ИСТОРИЯ ОДНОЙ ПУБЛИКАЦИИ

В ноябре в *The Independent* – газете, которая в Великобритании числится по разряду не желтых, а серьезных изданий, – были опубликованы две статьи об использовании Биг Фармой бедных, неграмотных и незащитных жителей развивающихся стран в качестве подопытных кроликов для клинических исследований. Первая статья о многочисленных нарушениях этических стандартов при проведении исследований в Индии (в частности, об отсутствии информированных согласий) появилась 14 ноября ('Without consent: how drugs companies exploit Indian 'guinea pigs'). 15 ноября была опубликована вторая часть диалогии, рассказывающая о проведении клинических исследований с участием жертв Бхопальской катастрофы<sup>4</sup> – часто, как утверждают авторы, также без их ведома и с риском для здоровья. Поскольку статья была посвящена главным образом индийской ситуации, с которой АОКИ не знакома, нам было трудно отвечать на выдвинутые в ней обвинения – это была задача глобальных ассоциаций CRO и фармкомпаний. Например, буквально в день выхода первой статьи, 14 ноября, на нее отреагировала, выступив с ответом, Британская ассоциация фармацевтических производителей ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry). Однако некоторые утверждения не могли оставить без внимания и мы – в частности, информацию об уровне смертности участников клинических исследований, приведенную *The Independent*. Во-первых, потому что такие данные были указаны и для России в том числе. А во-вторых, потому что эта статистика попала в российские СМИ.

Так, *The Independent* утверждала, что всего в Индии с 2007 по 2010 гг. умерло 1730 участников клинических исследований. Журналисты не настаивали на причинно-следственной связи между смертью и участием в клиническом исследовании – напротив, были сделаны приличествующие случаю оговорки. В статье 'Without consent...' отмечалось, что все смерти произошли «во время или после» участия в клинических исследованиях. Однако при этом не указывалось, какой период «после исследования» принимался в расчет – год, пять лет или десять. Также было сказано, что многие из пациентов, которые только и могли быть включены в исследование, потому что были больны, умерли бы так или иначе и что в этих случаях смерть могла наступить и вследствие естественных причин. Общеизвестно, например, что наиболее высокий уровень смертности наблюдается в онкологических исследованиях – большинство пациентов умирают в ходе исследования или некоторое время спустя после его завершения. Однако все эти уточнения были сделаны вскользь и никак не влияли на общее впечатление читателей о том, что число жертв клинических исследований в Индии чрезвычайно велико.

Статья 'Without consent...' сопровождалась картой с всплывающим комментарием: «Жертвы слабого регулирования: участники клинических исследований по всему миру».

### Victims of lax rules: clinical trial participants around the world



Карта, опубликованная в *The Independent*

<sup>4</sup> Авария на химическом заводе Union Carbide в столице штата Мадхья-Прадеш Бхопале 3 декабря 1984 года

Согласно карте, в России «жертвами слабого регулирования» якобы стали 1776 человек. Помимо России, данные о жертвах были указаны еще для 17 стран - преимущественно развивающихся. Скорее всего, именно это побудило СМИ этих стран подхватить «сенсационную новость». Больше всех отличилась Турция, где со ссылкой на The Independent вышел целый ряд публикаций с кричащими заголовками вроде «893 турка умерли в «экспериментах» ведущих фармацевтических компаний». Сюжет на эту тему также вышел на турецком телевидении. Из турецких СМИ новость попала в армянские, украинские и турецкие издания.

Однако в реальности статистика, приведенная на карте The Independent, не имела ничего общего с показателями смертности пациентов в клинических исследованиях. Карта была взята из международного реестра клинических исследований [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) и на самом деле демонстрирует количество проводимых исследований по странам, но никак не количество «жертв».

На это указало Министерство здравоохранения Турции, которое совместно с местной Ассоциацией производителей лекарств вечером 15 ноября выступило с опровержением. В опровержении указывалось на то, что цифра, заимствованная из The Independent, обозначает не количество смертей в ходе клинических исследований, а количество проводимых в Турции исследований по данным международного реестра [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). «По состоянию на ноябрь 2011 г. во всем мире проводилось 116 223 клинических исследования, 87% из них – в США, Канаде и Австралии. Только 893 исследования проводятся в Турции, что составляет менее 1%», - говорилось в опровержении.

Однако к тому времени информация уже попала в российские СМИ – 15 ноября новость под заголовком «The Independent: жертвами клинических испытаний стали 893 гражданина Турции» была опубликована на сайте одной из отраслевых газет. Появились также публикации в новостных лентах ряда украинских и армянских порталов, нескольких сайтов медицинской и фармацевтической тематики и сайтов, освещающих события в Турции.

18 ноября эта история приобрела новый для России сюжетный поворот – новость о жертвах клинических исследований была опубликована на сайте одной из федеральных газет. На этот раз, правда, речь шла не о турецких гражданах, а об общем числе жертв во всем мире – новость вышла под заголовком «От испытаний новых лекарств в мире погибло 120 тысяч человек». В качестве источника информации была указана некая англоязычная – снова турецкая – газета The Hive Daily. The Hive Daily в свою очередь сослалась на The Independent как на источник информации, однако абсолютно некорректно интерпретировала данные, приведенные там. В The Independent речь шла не о числе смертельных случаев по всему миру, а о числе клинических исследований.

После появления новости на сайте федерального издания, посещаемость которого огромна и который включен в RSS-ленты множества новостных агрегаторов, мы поняли, что пора принимать срочные меры.

В этот же день мы обратились в оба издания, ставшие первоисточниками информации в России, с разъяснением ситуации и просьбой удалить недостоверную информацию, вводящую читателей в заблуждение. Редакции обеих газет пошли нам навстречу – через несколько часов статьи были удалены. Благодаря тому, что новость на сайте федерального издания была доступна лишь несколько часов, число перепечаток с него оказалось не столь значительным. В общем и целом, на 18 ноября мы насчитали в русскоязычных электронных средствах массовой информации 19 заметок о жертвах клинических исследований по мотивам публикации в The Independent. Просьбы удалить недостоверную информацию мы решили направить во все издания, где она была опубликована. С этой целью было подготовлено официальное заявление АОКИ.

Анализируя данные, приведенные The Independent, мы обратили внимание еще на один интересный аспект. Так, выяснилось, что, стремясь напугать читателя большим количеством смертей,

издание даже не удосужилось надлежащим образом проверить информацию. В результате тезисы о «смертоносности» клинических исследований и «колониальной эксплуатации» легко опровергаются с помощью статистики самой The Independent. Если верить данным The Independent о количестве смертей в Индии за четыре года (1730) и общем числе участников клинических исследований в этой стране (150 тыс.), то при 432,5 смертельных случаях в год уровень смертности в клинических исследованиях в Индии будет составлять 2,9 случая на 1 тыс. пациентов. В то же время общий уровень смертности в Индии, по данным разных источников<sup>5</sup>, колеблется от 6 до 8 случаев на 1 тыс. населения. Таким образом, если верить статистике, приведенной изданием, получается, что участие в клинических исследованиях не только не увеличивает, а даже снижает риск наступления смерти более чем в два раза.

Заявление АОКИ, включая его английскую версию, было размещено на сайте ассоциации. Мы также предоставляли его по запросам СМИ, которые перепечатали новость о скандале. Мы просили либо удалить информацию как недостоверную, либо предоставить нам право на ответ. Как правило, наши просьбы встречали понимание – после перепроверки информация удалялась либо размещалось опровержение. Редакторы одного из украинских порталов, где было размещено заявление АОКИ, возложили вину на турецких и российских журналистов. Опровержение вышло под заголовком «Из-за незнания английского турецкие журналисты «убили» 120 тысяч человек/Турецкие журналисты, а за ними – и российские, не вчитавшись в первоисточник, «убили» 120 тысяч человек». Примеру украинских журналистов последовало и одно из отечественных изданий. В опровержении было указано, что «турецкие журналисты выпустили ошибочную информацию, неправильно переведя статью британской The Independent и представив сведения об участниках клинических исследований как о числе смертельных случаев», в связи с чем редакция просит читателей извинить своих турецких коллег».

17 ноября АОКИ направила запрос в The Independent, в котором просила авторов материала назвать, во-первых, источник данных о количестве жертв среди участников клинических исследований в России, во-вторых, критерий, на основании которого российское законодательство было оценено как слабое, в-третьих, критерии отбора стран, указанных на карте, и, наконец, причину отсутствия на карте данных по США и Европейскому Союзу. Кроме того, мы просили авторов статьи пояснить, действительно ли, по их мнению, пациент, умерший во время или после завершения клинического исследования по причине развития болезни, все равно является жертвой клинического исследования. К сожалению, запрос АОКИ так и остался без ответа.

---

<sup>5</sup> CIA World Fact Book, United Nations, World Bank

## ВОЗВРАЩАЯСЬ К НАПЕЧАТАННОМУ

### **Case-study: включение в клиническое исследование дееспособных пациентов, страдающих шизофренией**

В Информационно-аналитическом бюллетене №2 мы рассказали о спорном с правовой точки зрения требовании Совета по этике по порядку включения в исследование дееспособных пациентов, страдающих шизофренией. Мы также сообщили, что АОКИ направила в Минздравсоцразвития обращение, чтобы прояснить позицию министерства по этому вопросу, и обещали информировать читателей о продолжении, которое получит эта история. Однако рассмотрение обращения АОКИ несколько затянулось – официального ответа из Минздравсоцразвития пока нет, хотя нам известно, что этот вопрос обсуждается. Надеемся, что в обозримом будущем решение будет принято и мы сможем рассказать о нем в одном из следующих выпусков.