

**АОКИ**

Ассоциация Организаций по  
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ  
БЮЛЛЕТЕНЬ №4**

I квартал 2012

МОСКВА 2012

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>SUMMARY</b> .....	3
<b>ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	4
<b>СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ</b> .....	11
<b>СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИДА, ГЕПАТИТА С И ТУБЕРКУЛЕЗА</b> .....	15
<b>ОБЗОР ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ИНИЦИАТИВ</b> .....	19
<b>Предложения Федеральной антимонопольной службы по изменению закона «Об обращении лекарственных средств»</b> .....	19
<b>Проект административного регламента Минздравсоцразвития по выдаче разрешений на проведение клинических исследований</b> .....	20
<b>ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ</b> .....	22

## SUMMARY

В I квартале 2012 г. Минздравсоцразвития выдало 220 разрешений на проведение клинических исследований, из них 91 – на международные многоцентровые (ММКИ). По сравнению с IV кварталом 2011 г. общее число выданных разрешений уменьшилось на 6%, а число разрешений на ММКИ на 25,4%. И если с сентября 2010 г. эффективность работы Минздравсоцразвития от квартала к кварталу только росла, то в начале 2012 г. рост впервые сменился падением.

Сокращение общего числа выданных разрешений произошло в первую очередь за счет резкого уменьшения числа разрешений на ММКИ. В результате в I квартале 2012 г. впервые после принятия закона «Об обращении лекарственных средств» произошли значительные структурные изменения рынка. Так, впервые за время ведения статистики доля ММКИ упала почти до 40%, отклонившись от средней за 8 лет сразу на 18,2%. До этого наиболее низкое значение доли ММКИ (48,2%) наблюдалось в 2004 г.

В то же время произошел существенный рост доли исследований биоэквивалентности. Доля таких исследований отечественных спонсоров выросла до 23,2% (средний показатель - 13,3%). Но наиболее значительный рост отмечен для исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров. Их доля достигла 10,5% (средний показатель - 1,8%). Число выданных разрешений на данный вид исследования в I квартале 2012 г. уже превысил общее число таких исследований за весь 2011 г.

Не вызывает сомнений, что отмеченный рост числа исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров является прямым следствием введения требования регистрационных локальных исследований. Подобные структурные изменения рынка не могут не вызывать беспокойства. Напомним, что в случае с локальными исследованиями речь по большей части идет о повторных, ничем не оправданных исследованиях. Вызывает озабоченность и их качество, что подтверждается, в том числе, результатами проверок Росздравнадзора. Можно констатировать, что негативные последствия принятия закона «Об обращении лекарственных средств», а именно, его нормы об обязательных регистрационных исследованиях, начали в полной мере проявлять себя в I квартале 2012 г.

В этом выпуске бюллетеня мы также представляем результаты мониторинга сроков выдачи разрешений на клинические исследования за 2011 г. Средний срок выдачи разрешения на проведение исследования составил 130 дней (по закону он не должен превышать 57 дней). Существенные нарушения сроков наблюдаются и по другим видам разрешений. Установление четких сроков работы регуляторной системы назывались в качестве одного из основных преимуществ нового закона. Однако результат пока прямо противоположен заявленному. Сроки выдачи разрешений на клинические исследования Минздравсоцразвития на треть превышают наихудшие показатели работы Росздравнадзора.

Темой выпуска стали также инициативы по изменению действующего законодательства. Так, в начале марта 2012 г. ФАС России вышла к участникам рынка с предложением обсудить подготовленные ведомством поправки в закон «Об обращении лекарственных средств». Наиболее значимыми из них представляются предложения по отказу от локальных исследований. Поправки ФАС явились первым реальным шагом в этом направлении. Однако до сих пор Минздравсоцразвития никак не отреагировало на данный проект.

Кроме того в выпуске продолжено обсуждение проекта административного регламента Минздравсоцразвития по выдаче разрешений на проведение клинических исследований и связанной с этим темой дублирования подачи заявления на проведение клинического исследования.

Также в этом номере мы открываем новую рубрику, которая будет посвящена анализу ситуации с клиническими исследованиями в России по отдельным нозологиям. Первый материал рассказывает о ситуации с исследованиями препаратов для лечения ВИЧ/СПИДа, гепатита С и туберкулеза.

## ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В I квартале 2012 г. Минздравсоцразвития выдало 220 разрешений на проведение клинических исследований, из них 91 – на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ).

Сравнивать эти показатели исключительно с I кварталом 2011 г. довольно бессмысленно, год назад система только начала работать, и число выданных за тот период разрешений было еще очень незначительным.

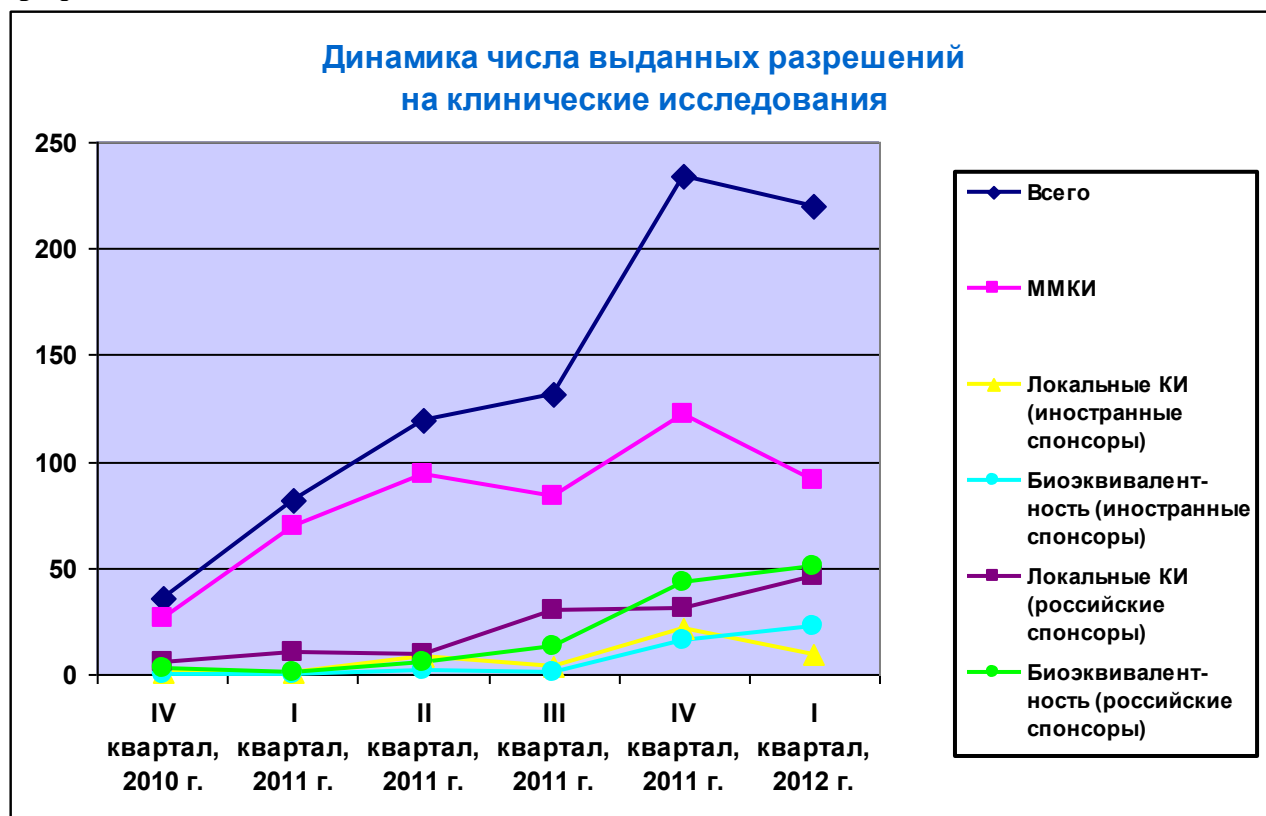
Однако можно сравнить данные I квартала текущего года со всеми квартальными показателями прошлого, прежде всего с предшествующим, IV кварталом 2011 г. (таблица 1, график 1). Так, в сравнении с указанным периодом число выданных разрешений уменьшилось на 6%, а число разрешений на ММКИ – на 25,4%. Более того, как видно из графика 1, если до этого эффективность работы Минздравсоцразвития от квартала к кварталу только росла, то в начале 2012 г. рост впервые сменился падением.

Таблица 1

Выданные разрешения на КИ: I кв. 2012 vs. IV кв. 2010 - I-IV кв.2011 г.г.						
	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностранн ые спонсоры)	Биоэквивалент- ность (иностранн ые спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалент- ность (российские спонсоры)
I квартал, 2012 г.	220	91	9	23	46	51
IV квартал, 2010 г.	36	26	1	0	6	3
I квартал, 2011 г.	82	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
I квартал 2012 г. vs. I квартал 2011 г., %	168,3%	30%	800%	~	360%	5 000%
I квартал 2012 г. vs. IV квартал 2011 г., %	-6,0%	-25,4%	-59,1%	43,8%	48,4%	18,6%

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

График 1



Глядя на график 1, проанализируем, за счет чего произошло падение общего числа выданных разрешений. В первую очередь за счет резкого (сразу на четверть) уменьшения количества разрешений на ММКИ. Учитывая, что ММКИ исторически занимают наибольшую долю рынка, сокращение числа выданных разрешений на этот вид исследований и стало основной причиной снижения общего показателя. Однако, помимо ММКИ значительно (почти на 60%) уменьшилось и число выданных разрешений на локальные исследования иностранных спонсоров. В то же время число разрешений на другие виды исследований показали рост по сравнению с IV кварталом прошлого года. Так, исследования биоэквивалентности иностранных спонсоров выросли на 43,8%, исследования биоэквивалентности российских спонсоров – на 18,6%, а локальные исследования эффективности и безопасности российских компаний – на 48,4%. Но совокупного роста всех этих видов исследований все равно не хватило, чтобы избежать снижения общего числа выданных разрешений.

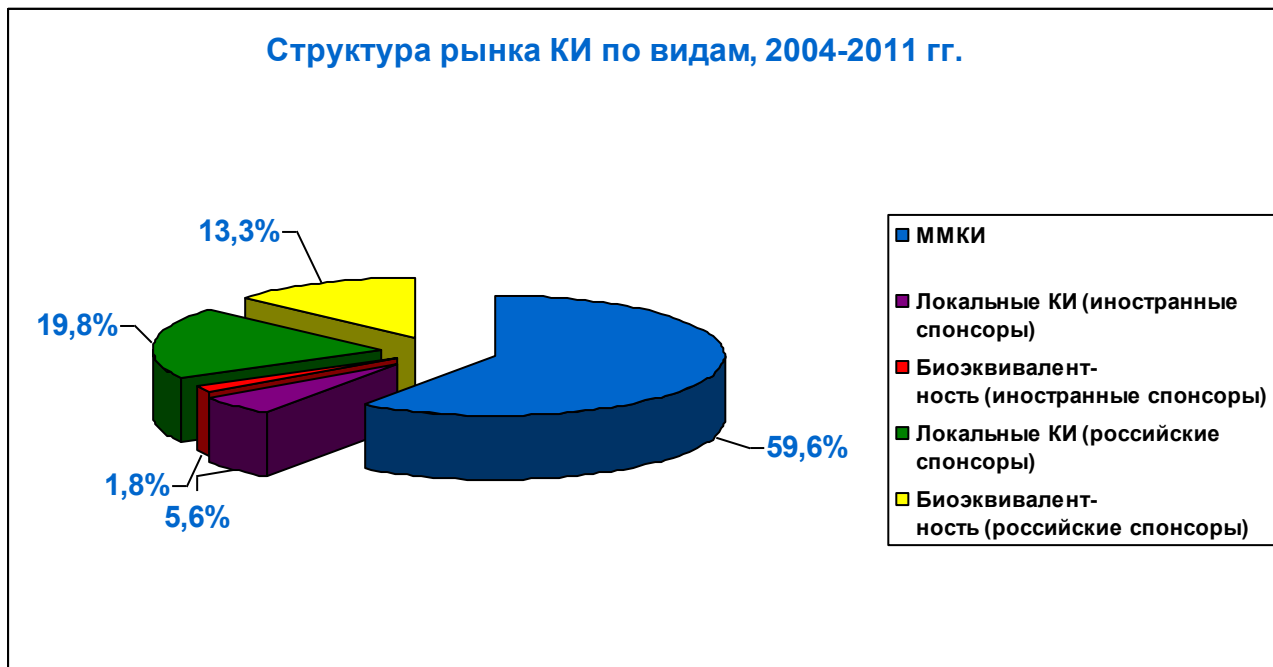
\*\*\*

Для получения более полной картины рынка необходимо также ознакомиться с соотношением долей различных видов исследований. Так, в I квартале текущего года впервые после принятия закона «Об обращении лекарственных средств» произошли значительные структурные изменения рынка. И впервые за все время ведения статистики клинических исследований в России (с 2004 г.) доля ММКИ упала почти до 40%, отклонившись от средней за 8 лет сразу на 18,2% (графики 2, 3). Можно также добавить, что наиболее низкое значение доли ММКИ (48,2%) наблюдалось до этого в 2004 г. (таблица 2).

График 2



График 3



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

В то же время в I квартале этого года произошел существенный рост доли исследований биоэквивалентности. Так, доля таких исследований отечественных спонсоров выросла до 23,2% по сравнению со средним показателем 13,3%. Стоит отметить, что до этого максимальная доля данного сегмента рынка достигала лишь значения 16,3%, и было это также в 2004 г.

Таблица 2

Структура рынка КИ по видам, 2004-2011 гг.										
	ММКИ		Локальные КИ (иностраные спонсоры)		Биоэквивалентность (иностраные спонсоры)		Локальные КИ (российские спонсоры)		Биоэквивалентность (российские спонсоры)	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
2004	252	48,2%	23	4,4%	19	3,6%	144	27,5%	85	16,3%
2005	279	62,4%	29	6,5%	6	1,3%	65	14,5%	68	15,2%
2006	324	63,9%	19	3,7%	9	1,8%	88	17,4%	67	13,2%
2007	369	65,5%	25	4,4%	5	0,9%	101	17,9%	63	11,2%
2008	364	59,2%	45	7,3%	5	0,8%	133	21,6%	68	11,1%
2009	348	60,3%	32	5,5%	8	1,4%	112	19,4%	77	13,3%
2010	246	51,0%	30	6,2%	6	1,2%	123	25,5%	77	16,0%
2011	370	65,3%	35	6,2%	19	3,4%	80	14,1%	63	11,1%
2012, I кв.	91	41,4%	9	4,1%	23	10,5%	46	20,9%	51	23,2%

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

Но наиболее значительный рост отмечен в секторе исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров. Доля этих исследований в I квартале текущего года составила 10,5%, тогда как средний показатель за период с 2004 по 2011 гг. составляет 1,8%, а минимальное (0,8%) и максимальное (3,6%) значения наблюдались в 2008 и 2004 гг. соответственно. Стоит также отметить, что число выданных разрешений на данный вид исследования в I квартале этого года (23) уже превысило общее число этих исследований за весь 2011 г. (19).

Не вызывает сомнений, что отмеченный рост числа исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров является прямым следствием введения требования регистрационных локальных исследований. Всего, по данным реестра Минздравсоцразвития, в этих исследованиях должны принять участие 725 человек.

Более спокойная картина пока наблюдается в секторе локальных исследований эффективности и безопасности, иницируемых иностранными спонсорами. Так, в I квартале этого года было выдано лишь 9 разрешений на такие исследования. Из них 2 представляют собой пострегистрационные исследования IV фазы. Остальные 7 – регистрационные исследования, из которых 4 приходится на дженерические препараты, и 3 – на инновационные лекарственные средства. Один из них предназначен для использования в кардиологии и предполагает участие 158 человек, второй – в гастроэнтерологии (60 человек - детей в возрасте от 1 мес. до 4 лет), а третий в эндокринологии (39 человек). Всего же в разрешенных в I квартале 2012 г. регистрационных исследованиях эффективности и безопасности, спонсируемых иностранными компаниями, должны принять участие 607 человек.

Отмеченные структурные изменения рынка не могут не вызывать беспокойства. Напомним, что в случае с локальными исследованиями речь по большей части идет о повторных и поэтому совершенно излишних и ничем не оправданных исследованиях, проведение которых в развитых странах считается неэтичным (подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень №2).

Вызывает озабоченность и второй немаловажный фактор – качество такого рода исследований. Исторически Россия гордилась высоким уровнем качества международных исследований, подтверждаемым, прежде всего, результатами инспекций FDA и ЕМА. При проведении международных исследований обязательно соблюдение стандарта ICH GCP. Однако этот стандарт не обязателен при проведении локальных исследований и его соблюдение остается на усмотрение спонсора таких исследований. А учитывая, что результаты таких исследований оценивают только российские государственные органы, а контроль за их проведением ограничен, у спонсоров может невольно возникнуть соблазн пожертвовать качеством в угоду экономии времени и средств.

Имеющаяся информация о результатах проверок локальных исследований не может не вызывать беспокойства. В докладе Росздравнадзора на конференции «Фарммедобращение 2011» было озвучено: «начиная с 2010 года, наряду с базами международных исследований в планы проверок включаются медицинские организации, специализирующиеся на проведении локальных, в том числе регистрационных и пострегистрационных исследований лекарственных препаратов отечественного и зарубежного производства. При проверках этих клинических баз были выявлены достаточно грубые нарушения правил клинической практики.». Так, по данным Росздравнадзора за период с 2010 по III квартал 2011 г. было выявлено 28 центров, допустивших грубые нарушения при проведении локальных клинических исследований и 6 при проведении международных исследований. Т.е. частота нарушений в локальных исследованиях почти в пять раз превышает таковую в международных. Среди выявленных нарушений - грубые нарушения протокола исследования, несоблюдение правил учета исследуемого препарата, отсутствие документального подтверждения факта проведения исследования, включение пациентов, не соответствующих критериям включения, и даже проведение исследований без разрешения (2 центра), а также отсутствие информированного согласия и включение пациентов в исследование до подписания ими такого согласия (6 центров).

Подводя итог анализа структуры рынка, можно констатировать, что негативные последствия принятия закона «Об обращении лекарственных средств», а именно его нормы об обязательных регистрационных исследованиях, начали в полной мере проявлять себя в I квартале 2012 г. Как далеко Россия успеет уйти по этому пути, покажет будущее. На конкретных же перспективах изменения законодательства мы остановимся чуть позже.

\*\*\*

Данные о структуре рынка клинических исследований иностранных спонсоров по фазам в I квартале 2012 г. представлены в таблице 3 и на графике 4.

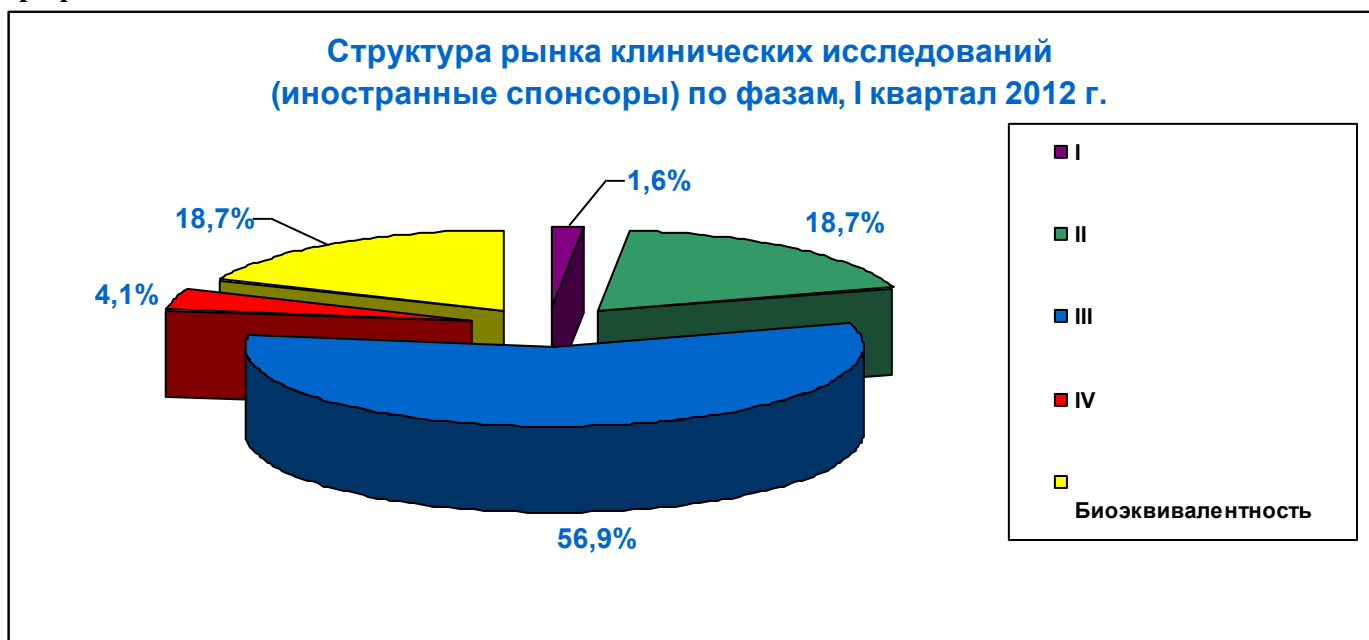
**Таблица 3**

<b>Структура рынка КИ (иностранцы спонсоры) по фазам, I квартал 2012 г.</b>				
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>Биоэквивалентность</b>
<b>2</b>	<b>23</b>	<b>70</b>	<b>5</b>	<b>23</b>

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

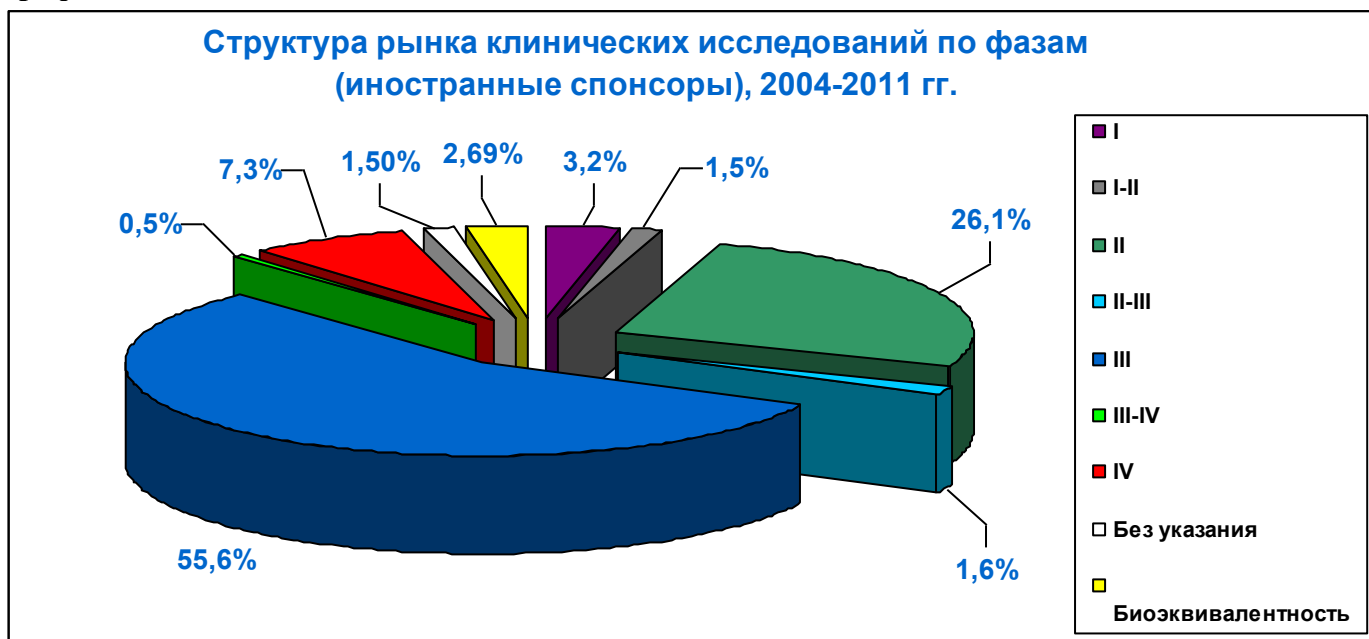


График 4



Сравнивая квартальные данные со средними за последние восемь лет (график 5), можно убедиться, что основную долю по-прежнему занимают исследования третьей фазы. Однако те тенденции, которые были отмечены нами по итогам прошлого года (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень №1, 3*) еще больше усугубились в начале текущего. Так, если в 2011 г. доля исследований биоэквивалентности среди всех исследований иностранных спонсоров составила 4,5%, превысив среднюю за предшествующие годы почти в два раза, то в I квартале 2012 г. она достигла уже 18,7%.

График 5



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

В то же время доля исследований I фазы сократилась еще больше и достигла 1,6% против 3,2% - средней за последние восемь лет (напомним, что по итогам прошлого года она составляла 2,8%). Причина резкого сокращения доли ранней фазы исследований уже неоднократно озвучивалась нами в предыдущих выпусках. Это также последствия принятия закона «Об обращении лекарственных средств», а именно – введения запрета на проведение исследований I фазы для препаратов иностранного производства с участием здоровых добровольцев. Остается только добавить, что оба разрешенных в I квартале 2012 г. международных исследования I фазы – это исследования препаратов для лечения онкологических заболеваний, причем одно из них предполагает участие онкологических пациентов, а второе – специфической группы пациентов с нарушением функции печени различной тяжести.

## СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ

Как и было обещано в предыдущем выпуске информационно-аналитического бюллетеня, АОКИ представляет результаты мониторинга сроков выдачи разрешений на клинические исследования за весь 2011 г.

Итак, по данным годового мониторинга, в 2011 г. средний срок выдачи разрешения на проведение клинического исследования составил 130 дней (таблица 4), тогда как по закону он не должен превышать 57 дней<sup>1</sup>. Разрешение на ввоз лекарственных препаратов выдается в среднем за 30 дней при законодательном сроке 12 дней. Разрешение на ввоз/вывоз биообразцов удается получить в среднем за 34 дня, тогда как срок, установленный законом, - 19 дней. На выдачу разрешений на внесение изменений в протокол уходит 92 дня при отведенных законом 48 днях. Выдача всех остальных разрешений (на продление исследования, на включение дополнительных центров и пациентов и пр.) занимает в среднем 69 дней (необходимый срок - 35 дней). Общий же суммарный срок получения разрешения на исследование достиг по итогам года 164 дней.

**Таблица 4**

<b>Срок выдачи основных разрешений, 2011 г.</b>					
	<b>законодательство: срок (рабочие/календ. дни)</b>	<b>практика: средний срок (календ. дни)</b>	<b>практика: минимальный срок (календ. дни)</b>	<b>практика: максимальный срок (календ. дни)</b>	<b>величина выборки</b>
<b>на проведение КИ</b>	<b>41/57</b>	<b>130</b>	<b>25</b>	<b>338</b>	<b>257</b>
<b>на ввоз препаратов</b>	<b>8/12</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>85</b>	<b>281</b>
<b>на ввоз/вывоз биообразцов</b>	<b>13/19</b>	<b>34</b>	<b>5</b>	<b>103</b>	<b>584</b>
<b>на внесение изменений в протокол</b>	<b>34/48</b>	<b>92</b>	<b>13</b>	<b>237</b>	<b>344</b>
<b>иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)</b>	<b>25/35</b>	<b>69</b>	<b>12</b>	<b>284</b>	<b>513</b>
<b>на проведение КИ + разрешения на ввоз/вывоз</b>	<b>54/76</b>	<b>164</b>	<b>~</b>	<b>~</b>	<b>~</b>

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

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

Несмотря на ожидания, средние сроки выдачи разрешений по итогам всего года ухудшились по сравнению с данными мониторинга за I полугодие 2011 г. (см. Информационно-аналитический бюллетень №1). Так, срок выдачи разрешения на клиническое исследование и суммарный срок получения разрешения на исследования увеличились на 4 дня. Сроки выдачи разрешений на ввоз препаратов - на 2 дня, на внесение изменений в протокол – на 1 день. Не изменились сроки выдачи разрешений на ввоз\вывоз биообразцов. И единственный показатель, по которому отмечено небольшое улучшение, - дополнительные подачи (продление исследования, включение дополнительных центров и пациентов и пр.), где средний срок стал меньше на два дня.

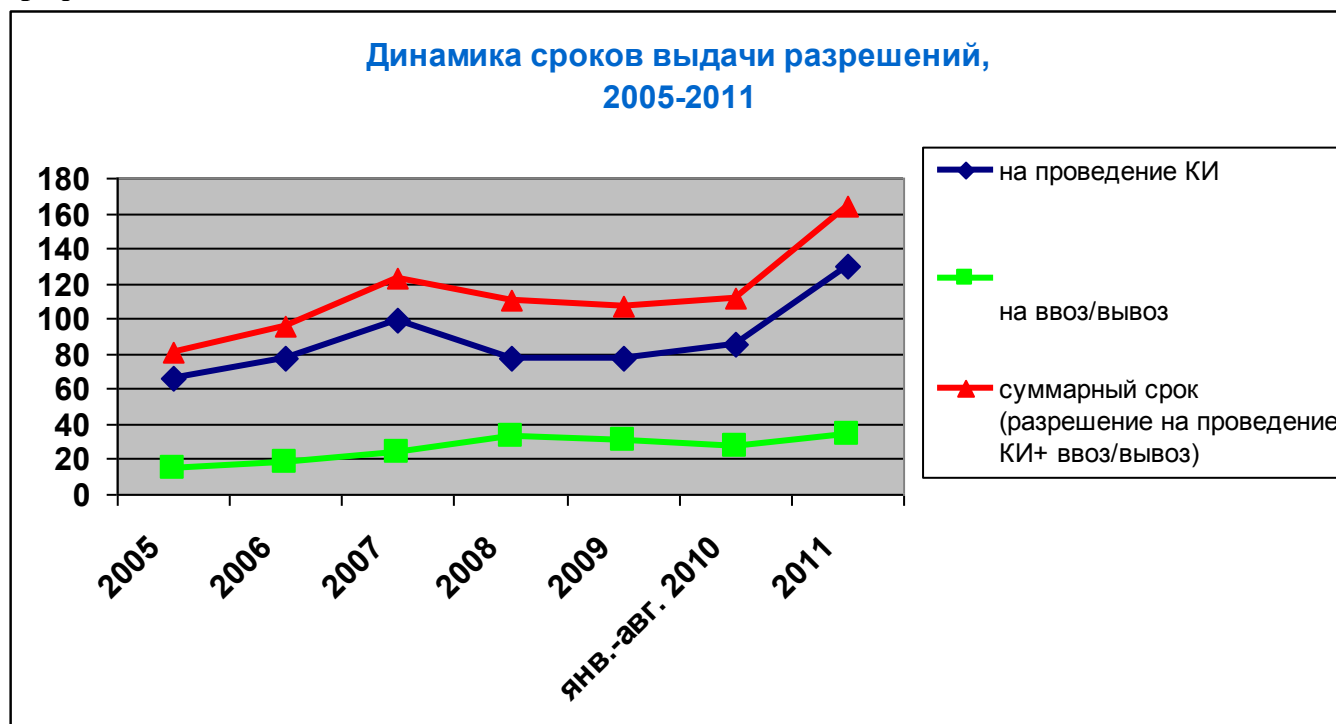
Сравнить сроки выдачи разрешений по итогам 2011 г. со сроками, зафиксированными в предыдущие годы, можно по таблице 5 и графику 6.

Таблица 5

Динамика сроков выдачи разрешений, 2005-2011							
	2005	2006	2007	2008	2009	январь-август 2010 <sup>2</sup>	2011
на проведение КИ	66,3	77,8	98,9	77,6	77,0	85,2	130,0
на ввоз/вывоз	14,9	17,8	23,7	33,1	30,5	26,9	34,0
на проведение КИ+ ввоз/вывоз	81,2	95,6	122,6	110,7	107,5	112,1	164,0

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

График 6



<sup>2</sup> В мониторинг за 2010 г. вошли данные только по август включительно. С сентября вступил в силу новый закон, и до ноября работа разрешительной системы была практически полностью парализована.

Статистика нарушений сроков выдачи разрешительных документов представлена в таблице 6.

Таблица 6

Нарушения сроков выдачи разрешений, 2011 г.							
	Разрешения, выданные в срок	Разрешения, выданные с нарушением сроков					
		всего	менее чем в 1,5 раза	в 1,5-1,9 раз	в 2-2,9 раз	в 3-3,9 раз	в 4 раза и более
на проведение КИ	1,8%	98,2%	4,7%	30,6%	47,1%	12,3%	3,5%
на ввоз препаратов	4,6%	95,4%	12,0%	15,9%	40,7%	17,1%	9,7%
на ввоз/вывоз биообразцов	13,2%	86,8%	18,6%	36,0%	24,9%	5,7%	1,6%
на внесение изменений в протокол	12,7%	87,3%	11,4%	30,0%	40,0%	4,5%	1,4%
иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	15,7%	84,3%	20,8%	19,9%	27,9%	11,5%	4,2%

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

По некоторым видам разрешений доля документов, выданных в срок, увеличилась. Например, если в I полугодии 2011 г. в срок не было выдано ни одного разрешения на проведение исследований, то по итогам года доля своевременно выданных разрешений составила 1,8%. Почти в два раза увеличилась доля выданных вовремя разрешений на ввоз/вывоз биообразцов, - с 7,2% до 13,2%. На доли процента улучшилось также число выданных в установленный срок разрешений по иным подачам (с 15,5% до 15,7%). В то же время доля выданных вовремя разрешений на внесение изменений в протокол несколько уменьшилась – с 13,3% до 12,7%.

Несмотря на то, что общая доля своевременно выданных разрешений увеличилась, одновременно ухудшился другой показатель. Так, по большинству позиций доля разрешений, выданных с нарушением сроков в 4 раза и более, увеличилась по сравнению с I полугодием 2011 г. Например, если в I квартале 2011 г. с нарушением в 4 раза и более выдавалось 1,4% разрешений на клинические исследования, то по итогам года этот показатель вырос до 3,5%. Доля разрешений на ввоз препаратов, выданных с большим запозданием, увеличилась с 7,1 до 9,7%. В I полугодии не было выдано с нарушением в 4 и более раза ни одного разрешения на ввоз и вывоз биообразцов, а также на внесение изменений в протокол, по итогам же года этот показатель составил 1,6% и 1,4% соответственно.

Примечательно, что установление четких сроков работы регуляторной системы озвучивалось Минздравсоцразвития в качестве одного из основных преимуществ нового законодательства. Однако, как можно убедиться на практике, результат пока прямо противоположен заявленному. Так, сроки выдачи разрешений на проведение клинических исследований Минздравсоцразвития пока на треть превышают наихудшие показатели работы Росздравнадзора.

Анализируя основные причины нарушения сроков выдачи разрешений по итогам первого полугодия (см. *Информационно-аналитический бюллетень №1*), мы говорили о трех факторах. Во-первых, это перестройка регуляторной системы. Во-вторых, это направление некоторых документов (в первую очередь различных дополнений к разрешениям) почтой, несмотря на многократные просьбы компаний наладить их выдачу на руки. В-третьих, это требование повторной подачи заявления на проведение исследования после проведения экспертиз.

Что касается направления документов почтой, то здесь произошли некоторые позитивные изменения. Во второй половине 2011 г. по негласному распоряжению Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздравсоцразвития появилась возможность получения на руки документов, направлявшихся ранее почтой. Однако, чтобы использовать этот путь, нужно проактивно просить об этом сотрудников департамента. Кроме того, остается еще достаточное число компаний, которые хотели бы, но так и не получили возможности избежать отправки документов по почте. Но и те компании, которые добились возможности получать документы на руки, находятся далеко не в идеальных условиях. Работа по выдаче готовых разрешений оставляет желать лучшего. В первую очередь - по причине недостаточности человеческих ресурсов, выделенных Минздравсоцразвития на это направление.

Помимо описанных проблем с получением разрешительных документов остается нерешенной еще одна, также влияющая на общий срок, проблема. Это требование повторной подачи заявления на выдачу разрешения после проведения экспертиз (см. *Информационно-аналитический бюллетень №3*). Подробнее на развитии ситуации по этому вопросу мы остановимся в разделе, посвященном анализу законодательных инициатив.

## СИТУАЦИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИДА, ГЕПАТИТА С И ТУБЕРКУЛЕЗА

В этом выпуске АОКИ открывает новую рубрику, которая будет посвящена анализу ситуации с клиническими исследованиями в России по отдельным нозологиям.

Для первого выпуска в качестве объекта для анализа были выбраны клинические исследования препаратов для лечения или профилактики ВИЧ/СПИДа, а также гепатита С и туберкулеза, которые часто являются сочетанными у ВИЧ-положительных пациентов. Выборка клинических исследований формировалась на основании изучаемых показаний к применению (лечение или профилактика ВИЧ/СПИДа, гепатита С и туберкулеза), а не критериев включения пациентов (наличия у пациентов перечисленных заболеваний).

Известный факт, что в целом вовлеченность России в мировой процесс клинических исследований остается очень низкой. Например, по такому показателю, как число активных исследований на 1 млн. населения, наша страна в десятки раз отстает от лидеров. Если в США на 1 млн. человек приходится 46,9 клинических исследования, в Канаде – 72,4, а в Бельгии 82,5, то в России – только 3,4. Принимая за основу емкость рынка клинических исследований в США, можно говорить о том, что потенциал России используется всего на 7%.

Вопрос размещения в России международных многоцентровых исследований препаратов для лечения гепатита С и туберкулеза приобретает особую остроту в связи с двумя обстоятельствами. Во-первых, за последние 20 лет впервые в лечении гепатита С наметился настоящий прорыв. В 2011 году FDA и EMA одобрили два инновационных препарата для лечения гепатита С – Incivo/Incivek (telaprevir) компании Janssen и Victrelis (boceprevir) компании MSD, которые существенно повышают эффективность стандартной терапии рибавирином и пегилированным интерфероном, а также дают шанс на излечение ранее не ответившим на терапию стандартным режимом. В разработке, по сообщениям компаний, находится еще несколько многообещающих молекул. Среди них, в первую очередь, можно выделить daclatasvir от Bristol-Myers Squibb и GS-7977 Gilead Sciences.

Что касается туберкулеза, где всем препаратам уже не один десяток лет, а основной проблемой является преодоление множественной лекарственной резистентности, то в завершающую фазу клинических исследований перешли две новые молекулы. Это bedaquiline (TMC207) and delamanid (OPC6783) компаний Tibotec и Otsuka соответственно. Второе обстоятельство – требование закона «Об обращении лекарственных средств» представлять для регистрации в России данные, полученные с участием российских пациентов. Не включив своевременно Россию в международные программы, компания будет потом вынуждена проводить локальные исследования, что вообще может поставить под вопрос регистрацию препарата. Такие регистрационные исследования, например, уже сейчас вынуждены проходить Victrelis и Incivo, которые в свое время исследовались без участия России.

Рассмотрим подробнее, какие клинические исследования проходили в России по ВИЧ/СПИДу, гепатиту С и туберкулезу с 2004 г.

С 2004 по 1 квартал 2012 гг. в России было инициировано российскими компаниями и размещено иностранными спонсорами 43 клинических исследования препаратов для лечения или профилактики ВИЧ (график 7). Подавляющее большинство (80,5%) – это международные многоцентровые клинические исследования. В этих исследованиях в течение 8 лет исследовалось 17 молекул. 3 исследования были проведены иностранными спонсорами, но только на территории России. Это исследования препаратов Вобэнзим (разработчик - Мукос Эмульсионс), Исентресс (разработчик – MSD) и Маравирок (разработчик - Pfizer). Российскими компаниями за эти 8 лет было инициировано всего 3 исследования – НИИ особо чистых препаратов ФМБА России изучал в I фазе реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцин КомбиВИЧвак и ДНК-4, а Институт иммунологии проводил ограниченные испытания I фазы препарата Вичрепол. Еще один отечественный производитель

инициировал исследование биоэквивалентности препаратов Рибавирин-Верте и Ребетол. I фазы среди исследований иностранных спонсоров не было. Подавляющее большинство ММКИ – это исследования III фазы.

**График 7**



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

Ежегодно число пациентов, которое планировалось включить в исследования препаратов для лечения ВИЧ в эти годы, было крайне невелико и составляло, согласно информации, указанной в реестре, от 101 человека в 2007 году до 388 человек в 2005 году. Для сравнения – ежегодно в международные многоцентровые исследования в России включается порядка 40-45 тысяч человек.

С методологической точки зрения довольно сложно корректно оценить ситуацию с клиническими исследованиями в России относительно мировой ситуации по количественным показателям – например, по числу участвующих пациентов или по числу проведенных исследований. Что касается первого, то количество пациентов, указанное как в российском, так и в международном реестрах, никогда не отражает реально набранное число пациентов – оно может быть как превышено, так и не достигнуто. Более того, очень сложно выделить из зарегистрированных в международном реестре исследований те исследования, которые соответствуют нашему критерию (лечение или профилактика ВИЧ/СПИДа) – из-за огромного массива информации и отсутствия возможности автоматизированного поиска по этому критерию.

Представляется, что в какой-то мере оценить, насколько российские больные имеют возможность получать ранний доступ к новейшим препаратам, можно по двум критериям. Проанализировав, во-первых, какое число из одобренных FDA с 2004 г. препаратов исследовалось в России, а во-вторых, какой процент молекул, находящихся сейчас в разработке, изучается в том числе и в России. С 2004 г. FDA зарегистрировала 6 препаратов для лечения ВИЧ. Это Atrivus (tipranavir), Prezista (darunavir), Isentress (raltegravir), Selzentry (maraviroc), Intelence (etravirine) и Edurant (rilpivirine). Все препараты, кроме планируемого к регистрации в 2012 г. Edurant, уже присутствуют в России. И все эти препараты в свое время исследовались в России, а значит, пациенты получали доступ к терапии, которая в последующем была признана эффективной. В то же время, согласно докладу Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) «Medicines in Development for HIV/AIDS»<sup>3</sup> от 1 декабря 2011 г., на тот момент в разработке находилось 88 молекул и вакцин, предназначенных для лечения и профилактики ВИЧ. В России же, как говорилось выше, за 8 лет исследовалось в 5 раз меньше молекул (17).

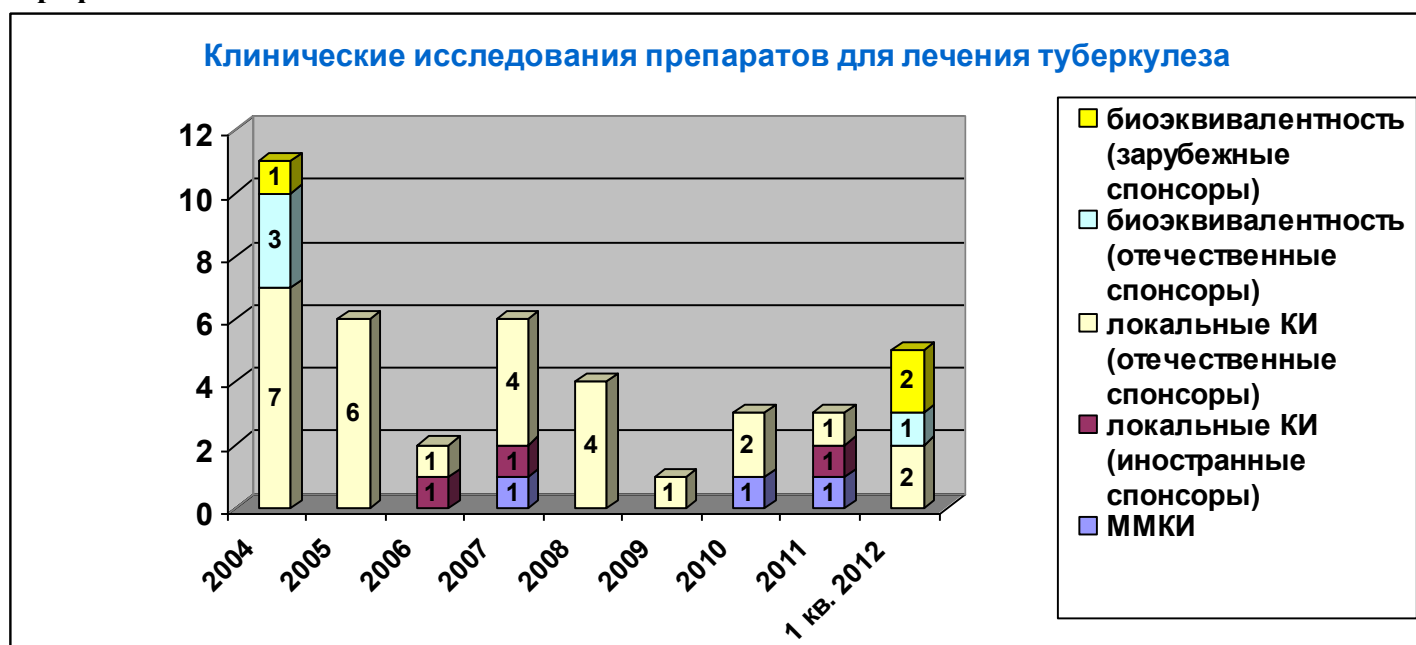
<sup>3</sup> <http://www.innovation.org/index.cfm/FutureofInnovation/NewMedicinesinDevelopment/HIV-AIDS>



Хочется также отметить, что в России, к сожалению, до сих пор не представлена компания Gilead Science, один из ключевых игроков в разработке препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (Тенофовир и его новый продраг, Эмтрива, Трувада, Атрипла, элвитегравир, новый бустер кобицистат, QUAD) и, с недавнего времени, гепатита С (ингибитор полимеразы HCV GS7977). Отсутствие этой компании в России вносит существенный негативный вклад в количество исследований в анализируемом сегменте. Возможно, в ближайшем будущем компания откроет свое представительство в России, и этот пробел будет восполнен.

Что касается туберкулеза, то с 2004 по 1 квартал 2012 гг. в России было одобрено 41 клиническое исследование препаратов для лечения этого заболевания (график 8). В отличие от исследований препаратов для лечения ВИЧ, где доминируют ММКИ, в этом сегменте, напротив, преобладают исследования эффективности и безопасности или биоэквивалентности генерических или эндемичных для России препаратов, проводимые российскими производителями. За эти годы в России прошло всего три международных исследования, в которых изучался как раз уже упоминавшийся выше препарат bedaquiline компании Tibotec. В эти три исследования планировалось включить 100 пациентов. Второй многообещающий препарат – delamanid компании Otsuka – в России пока не изучался.

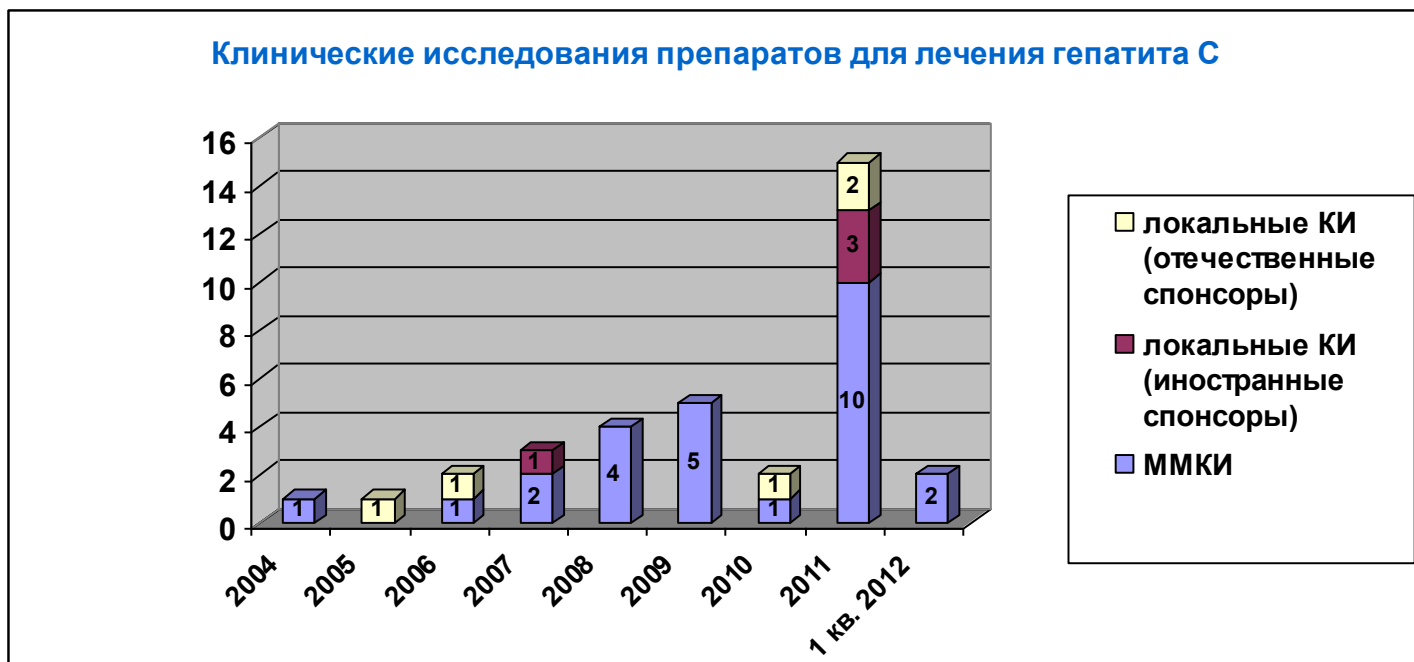
**График 8**



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

Что касается клинических исследований по третьей нозологии, гепатиту С, то с 2004 г. в России было разрешено 35 клинических исследований, подавляющее большинство которых (74,3%) относятся к международным многоцентровым (график 9).

**График 9**



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

За эти годы западные компании разместили в России четыре локальных исследования. Два пострегистрационных исследования препарата Пегасис проводила компания Roche в 2007 и 2011 гг., причем исследование, одобренное в 2011 г., очень большое – на 1 000 пациентов. Еще два локальных исследования были инициированы также в 2011 г. в целях регистрации препаратов Victrelis и Incivo, о чем уже говорилось выше. Всего, согласно реестру, в этих исследованиях могли принять участие более 3,5 тыс. человек. Российские компании за эти годы инициировали 5 исследований, в двух из них изучаются биоаналоги пегинтерферона-альфа2б (разработчики – компании «Фармактивы» и «Биокад»).

В международных и локальных исследованиях с 2004 по 2011 гг. западные компании изучали 18 новых молекул. В тоже время, согласно данным доклада PhRMA «New Medicines in Development for Infectious Diseases 2010»<sup>4</sup>, в разработке на тот момент находилось в три раза больше препаратов – 52.

<sup>4</sup> <http://www.phrma.org/sites/default/files/422/infectiousdiseases2010.pdf>

## ОБЗОР ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ИНИЦИАТИВ

### Предложения Федеральной антимонопольной службы по изменению закона «Об обращении лекарственных средств»

В начале марта 2012 г. Федеральная антимонопольная служба (ФАС) вышла к участникам рынка с предложением обсудить подготовленные ведомством поправки в закон «Об обращении лекарственных средств». Толчком для работы ведомства по этому направлению послужило поручение заместителя Председателя Правительства РФ И.И.Сечина от 19 сентября 2011 г., в соответствии с которым ФАС России и Минздравсоцразвития должны были провести анализ существующей системы регистрации и выдачи разрешений на проведение клинических исследований, а также подготовить предложения по повышению прозрачности принимаемых решений.

В рамках исполнения данного поручения в конце прошлого года ФАС провела проверку практики осуществления Минздравсоцразвития функций по регистрации лекарственных средств и выдаче разрешений на проведение исследований. Общие результаты проведенной проверки и предложения по совершенствованию системы были обнародованы антимонопольной службой в начале текущего года. Выводы были довольно серьезными: в ходе проведенных мероприятий ФАС выявила достаточное количество нарушений сроков выдачи разрешительных документов, а также идентифицировала ряд проблем правового характера. Результатом работы службы стало еще одно правительственное поручение, в рамках которого Минздравсоцразвития и ФАС должны были подготовить свои предложения по изменению действующего законодательства.

Однако никаких предложений от профильного ведомства участники рынка так и не дождались. Зато антимонопольная служба подготовила и вынесла на публичное обсуждение свой вариант поправок. 05 марта 2011 г. состоялось заседание Экспертного совета при ФАС по развитию конкуренции в социальной сфере и здравоохранении, в рамках которого участники рынка смогли не только высказаться по предложенным поправкам, но и внести свои предложения. По итогам обсуждения 11 марта ФАС опубликовала текст предлагаемого законопроекта на своем сайте<sup>5</sup>.

Хотелось бы чуть подробнее остановиться на сути предложенных поправок. Наиболее значимыми из них представляются предложения по отказу от локальных исследований. Положение об обязательности подобных исследований при регистрации лекарственных препаратов является, наверное, наиболее критикуемой нормой действующего закона. Этот вопрос, в том числе, был предметом обсуждения на заседании Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики 2 июня 2011 г., по итогам которого было выпущено поручение Президента России Дмитрия Медведева. Согласно ему Правительство РФ должно было к 1 сентября 2011 г. подготовить предложения об отмене локальных регистрационных исследований. Но никаких поправок к указанному сроку участники рынка так и не дождались.

И вот, предложения ФАС явились первым реальным шагом в этом направлении. Так, ведомство предложило признавать результаты международных исследований, отказавшись от их разделения по территориальному признаку. После консультации с участниками рынка идея была расширена – было предложено разделить процесс клинических исследований и регистрации, как это происходит в международной практике, и как это было в России до принятия закона «Об обращении лекарственных средств». Это означает, что заявитель сначала должен пройти все исследования и тесты (как доклинические, так и клинические), на основании полученных данных об эффективности и безопасности препарата сформировать досье, и только после этого выходить на регистрацию. При этом результаты исследований могут быть приняты только при условии, что они проведены в соответствии с GLP и GCP.

<sup>5</sup> [http://www.fas.gov.ru/legislative-acts/legislative-acts\\_50891.html](http://www.fas.gov.ru/legislative-acts/legislative-acts_50891.html)

Поправками также предлагается уточнить порядок регистрации дженериков и внесения изменений в регистрационное досье, ввести ускоренную процедуру регистрации орфанных препаратов, отказаться от необходимости подтверждения регистрации.

Но помимо регистрации проект ФАС вносит прогрессивные идеи и в сферу клинических исследований. Так, нельзя не приветствовать предложения по отказу от аккредитации медицинских организаций – явно избыточного административного барьера, не используемого в международной практике и существенным образом ограничивающего доступ медицинских организаций к участию в исследованиях. Кроме того ФАС услышала предложения участников рынка по решению иных проблем, усложняющих процесс проведения исследований в России. И в текст поправок был включен отказ от требования пятилетнего опыта участия в исследованиях для главных исследователей (предлагается вернуть норматив, действовавший до принятия нового закона – 2 года) и исключение искусственной классификации клинических исследований по целям.

Подводя итог, можно сказать, что принятие предлагаемых поправок позволило бы решить большое количество существующих проблем, и, несомненно, сблизило бы российское законодательство с международной практикой регулирования сферы.

Как уже говорилось, проект был подготовлен и представлен на суд широкой общественности в начале марта. Тогда же он был направлен в Минздравсоцразвития. Однако профильное ведомство публично никак не отреагировало на предложения. На запросы журналистов звучал дежурный ответ о том, что «Минздравсоцразвития изучает предложения ФАС по изменению закона, как и другие, поступающие в министерство». По-видимому, министерство решило, как это уже бывало ранее, просто-напросто проигнорировать неприятную для себя тему. Тем более, что ситуация подходящая – чем ближе ожидаемые изменения в Правительстве, тем больше в преддверии будущих перемен стихает ведомственная активность. Судя по всему, возвращаться к этой теме придется уже после назначения нового состава Правительства.

### **Проект административного регламента Минздравсоцразвития по выдаче разрешений на проведение клинических исследований**

Мы уже упоминали об одной из практических проблем, влияющих на сроки получения разрешений – требовании о повторной подаче заявлений на проведение клинических исследований. Требование это абсурдно само по себе, и тем более в контексте заявлений Минздравсоцразвития о том, что новое законодательство позволило построить эффективную и прозрачную систему регулирования. Но, несмотря на бесспорную избыточность подачи двух последовательных заявлений для получения одного разрешительного документа, ведомство, похоже, всеми силами пытается сохранить эту практику.

Как уже говорилось в Информационно-аналитическом бюллетене №3, в конце 2011 г. Минздравсоцразвития разработало и направило на согласование проект административного регламента по выдаче разрешений на клинические исследования. В этом проекте был выпущен один из наиболее важных этапов – направление по заданию Минздравсоцразвития документов на проведение экспертиз и принятие решения по их итогам. Как отмечала АОКИ в своих замечаниях к проекту, это грозило, во-первых, закреплением практики повторной подачи заявления, а во-вторых, выпадением из поля правового регулирования важнейшей части процесса выдачи разрешения – экспертизы. Эти опасения были услышаны Минэкономразвития, проработавшим проект в рамках исполнения функции по оценке регулирующего воздействия.

В результате Минздравсоцразвития подготовило новую версию проекта регламента, с которой участники рынка смогли познакомиться в середине февраля. В ней этапы назначения и проведения экспертиз, отсутствовавшие в первоначальной версии, прописаны, однако проблема повторной подачи заявлений так и не была решена. Свои действия после проведения экспертизы Минздравсоцразвития оформило в виде отсылочной нормы к порядку выдачи разрешений на клинические исследования для

регистрационных исследований. Таким образом, предполагается, что на заключительном этапе заявитель все равно должен будет повторно подать заявление на проведение клинического исследования и комплект документов, а Минздравсоцразвития — проверить их комплектность.

Опасения АОКИ в отношении закрепления в нормативном правовом акте порочной практики повторной подачи заявления разделил и Минэкономразвития. Так, в своем заключении на проект регламента от 14 марта с.г. ведомство указало: *«В то же время пунктом 41 проекта регламента уже предусмотрено представление заявителем заявления и документов, указанных в пункте 17 проекта регламента. Обращаем внимание, что часть представляемых документов, указанных в пункте 16, совпадает с документами, указанными в пункте 17. Кроме того, пункт 44 проекта регламента уже предусматривает выполнение проверки полноты и достоверности сведений и согласованности представленной информации. Таким образом, вышеуказанная ссылка на пункты 35-36 проекта регламента приводит к избыточному дублированию действий как заявителя (по подаче заявления и части документов), так и Минздравсоцразвития России (по проверке поступивших во второй раз заявления и документов).».*

В итоге проект вместе с этим и другими замечаниями вновь был направлен на доработку. Участникам рынка остается только ждать очередной версии.

В то же время в начале марта Минздравсоцразвития разместило на своем сайте информацию о доступности новой формы электронного заявления на проведение исследования «в случае наличия заключений экспертных организаций о возможности проведения международных многоцентровых клинических исследований и пострегистрационных клинических исследований.». Оно так и названо в инструкции – Заявление №2. И теперь заявители не смогут утверждать, что второе заявление – точно такое же, как и первое, форма пусть и несущественно, но отличается. Это только лишний раз подтверждает наше предположение о том, что Минздравсоцразвития совсем не спешит избавляться от явно избыточного требования.

## ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ

7 марта 2012 г. Комиссар Еврокомиссии по вопросам здравоохранения и защите прав потребителей Джон Далли выступил на встрече с представителями фармацевтической индустрии с речью «Директива по клиническим исследованиям – идя навстречу потребностям пациентов». Встреча была посвящена планируемому в ближайшем будущем пересмотру европейской директивы по клиническим исследованиям. У нас нет задачи привести здесь речь Комиссара целиком. Однако хотелось бы процитировать отдельные ее моменты, чтобы показать, какое внимание сфере клинических исследований уделяется на уровне европейских стран.

Итак, цитата из выступления Комиссара Джона Далли:

*«В последние годы в Евросоюзе наблюдается снижение количества клинических исследований примерно на 15%<sup>6</sup>. В то же время расходы на бюрократические процедуры и административные издержки удвоились, а задержки возросли на 90%.*

*Такие тренды беспокоят меня, и я уверен, беспокоят вас.*

*Они беспокоят меня как Комиссара, ответственного за здравоохранение. И они беспокоят меня как члена Комиссии, чья деятельность состоит в обеспечении будущего здоровья и благополучия Европы, стимулировании роста и вкладе в создание новых рабочих мест.*

*Клинические исследования жизненно необходимы для создания новых лекарств, равно как и для совершенствования лечения уже имеющимися препаратами.*

*Кроме того клинические исследования вносят ключевой вклад в рост и создание рабочих мест в области общественного здравоохранения. Клинические исследования означают исследования и инвестиции, включая иностранные. Сегодня для Евросоюза клинические исследования означают более 20 млрд. евро инвестиций ежегодно.*

Остается только надеяться, что уровень понимания важности сферы клинических исследований рано или поздно придет и в Россию.

---

<sup>6</sup> Для справки: по данным сайта [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) по состоянию на 18 апреля в Европейских странах проводится 9 448 исследований, из них 2 374 во Франции, 2116 в Германии, 1 715 в Великобритании, 889 в Бельгии. Напомним, что по данным Минздравсоцразвития в 2011 г. в России было выдано 567 разрешений на исследования, из них 370 на ММКИ