

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ №5**

II квартал и итоги I полугодия 2012 года

МОСКВА 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	4
СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ	12
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СОВЕТА ПО ЭТИКЕ ПРИ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ.....	16
ОБЗОР ОСНОВНЫХ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	24
Требования к квалификации главного исследователя	24
Аккредитация медицинских организаций на право проведения клинических исследований ..	27
Страхование	28
ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ	33

SUMMARY

Выпуск очередного бюллетеня АОКИ совпал с открытием новой странички в истории фармрынка в России. Весной произошли кадровые перестановки и изменения в структуре профильного ведомства – Минздравсоцразвития было реформировано в два самостоятельных министерства – Минздрав и Минтруда. Такие перемены неизбежно влекут за собой изменения регуляторной системы. Поэтому мы решили не ограничиваться итогами II квартала и I полугодия текущего года, а посвятить выпуск, в том числе, подведению итогов работы прежней регуляторной системы.

Первый раздел бюллетеня традиционно посвящен статистическим показателям - объему и динамике рынка клинических исследований. Так, во II квартале 2012 г. Минздравсоцразвития выдало 228 разрешений на клинические исследования, что почти в два раза больше, чем во II квартале прошлого года (119 разрешений). В то же время число разрешений на международные исследования (ММКИ) оказалось таким же, как и в прошлом – 94. А число локальных исследований иностранных спонсоров даже уменьшилось на три (5 против 8). Число локальных исследований отечественных спонсоров выросло и составило 35 разрешений против 9, выданных в прошлом году.

Но наибольший рост наблюдался в секторе исследований биоэквивалентности. По сравнению с аналогичным периодом прошлого года число таких исследований отечественных производителей возросло почти в 11 раз (65 разрешений против 6), а иностранных – в 14,5 раз (29 против 2).

Результатом стало существенное изменение ранее стабильной структуры рынка. Так, по итогам I полугодия 2012 г. доля ММКИ снизилась до уровня 41% (против среднего за 8 предыдущих лет показателя в 59,6%). В то же время совокупная доля исследований биоэквивалентности иностранных и отечественных спонсоров выросла и составила 38% против среднего 15,1%. Таким образом, доля исследований биоэквивалентности практически сравнялась с долей ММКИ. Вряд ли подобное соотношение на рынке клинических исследований можно назвать предметом национальной гордости. Остается лишь добавить, что эти изменения - следствие закона «Об обращении лекарственных средств», в первую очередь его нормы об обязательности проведения локальных регистрационных исследований.

По результатам мониторинга сроков выдачи разрешительных документов можно сказать, что работа Минздравсоцразвития в I полугодии 2012 г. улучшилась по сравнению с показателями предыдущего года. Так, средний срок выдачи разрешений на проведение исследований составил 118 дней против 130 дней в прошлом году. Средний срок выдачи разрешений на ввоз препаратов и на ввоз/вывоз биообразцов составил 21 день, что на 9 дней меньше прошлогоднего показателя для ввоза препаратов и на 13 дней для ввоза/вывоза биообразцов. Суммарный срок, требующийся заявителю на получение необходимых для начала исследования разрешений, уменьшился в среднем на 25 дней и составил 139 дней против 164 дней в 2011 г. Кроме того, улучшился процент разрешений, выдаваемых в установленный законом срок. Однако он все еще остается недопустимо низким – 2% для разрешений на проведение исследований, 13,3% для разрешений на ввоз исследуемых препаратов и 43,6% для разрешений на ввоз/вывоз биообразцов.

Следующей темой выпуска стал анализ ситуации в области этической экспертизы. К сожалению, деятельность Совета по этике при Минздравсоцразвития вызывает много вопросов, связанных с недостаточной прозрачностью процесса этической экспертизы, ее непредсказуемостью по срокам и результатам. Требования, выдвигаемые Советом, носят не всегда логичный, а в ряде случаев противоречивый характер. Возникают вопросы и в части соответствия этих требований действующему законодательству. Остается надеяться, что Минздрав при формировании нового состава Совета по этике уделит необходимое внимание анализу обозначенных нами проблем.

Наконец, в этом выпуске мы решили подробнее остановиться на наиболее проблемных для сферы клинических исследований положениях законодательства: требованиях к квалификации главных исследователей, аккредитации медицинских организаций и страховании.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прежде чем перейти к описанию состояния рынка во II квартале 2012 года, мы хотели бы дать два важных, на наш взгляд, комментария.

Первое. Вплоть до начала июля выход очередного выпуска бюллетеня, во всяком случае его основного, статистического раздела, находился под вопросом. Дело в том, что в начале мая из публично доступной части реестра разрешенных исследований, размещаемого на сайте www.grls.rosminzdrav.ru, исчезла практически вся значимая информация, позволявшая оценивать данные по выданным разрешениям. Например, исчезли номера и названия протоколов, без которых невозможно определить, о каких исследованиях идет речь. Попытки обсудить этот вопрос с представителями Минздравсоцразвития оставались безуспешными вплоть до ухода со своего поста Директора департамента гос. регулирования обращения ЛС Марата Сакаева. После этого удалось достичь понимания с министерством по вопросу важности ведения реестра в соответствии с их собственным приказом. Еще какое-то время потребовалось на техническое решение проблемы, и в самом начале июля реестр, наконец, был дополнен необходимой информацией. Теперь в нем отражена вся требуемая по законодательству информация, включая центры, в которых проводятся исследования. Это особо значимо в первую очередь для пациентов, которые получили-таки долгожданную возможность поиска центров по интересующим их исследованиям.

Второе. Обработав данные за II квартал в начале июля, мы обнаружили, что реестр продолжает дополняться разрешениями за июнь, а именно, за 27 и 29 июня. Объяснение оказалось простым – у министерства возникли проблемы с получением новых бланков для разрешений, и ведомство, надо отдать ему должное, постаралось сделать все, чтобы предотвратить остановку процесса выдачи разрешений. Включив данные по этим разрешениям во II квартал, мы тем самым впоследствии испортили бы статистику следующего, что было бы неправильно. Чтобы не исказить реальные показатели работы Минздрава нового состава, мы исключили из расчета разрешения, датированные 27 и 29 июня (их оказалось 28), планируя в дальнейшем дополнить ими статистику III квартала.

Итак, во II квартале 2012 г. Минздравсоцразвития выдало 228¹ разрешений на проведение клинических исследований, из них 94 – на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ). Эти данные практически повторяют результат I квартала (таблица 1). Общее число выданных разрешений увеличилось лишь на восемь (3,6%), число разрешений на ММКИ - на три (3,3%). Более значительные изменения по сравнению с I кварталом наблюдаются в других видах исследований. Так, уменьшилось число локальных исследований эффективности и безопасности как иностранных, так и отечественных спонсоров (на 44,4% и 23,9% соответственно), и в то же время увеличилось число исследований биоэквивалентности (на 26,1% и 27,5% соответственно).

Но гораздо интереснее сравнить результаты II квартала текущего года с аналогичным периодом прошлого. Так, общее число выданных разрешений выросло почти в два раза (228 против 119). При этом число разрешений на ММКИ в этом году оказалось таким же, как и в прошлом - 94. А число локальных исследований иностранных спонсоров даже уменьшилось на три (5 против 8). Таким образом, почти двукратный рост общего числа выданных разрешений объясняется значительным ростом других типов исследований. Так, число локальных исследований отечественных производителей увеличилось почти в 4 раза (35 против 9). Но наибольший рост наблюдается в секторе биоэквивалентности. По сравнению с аналогичным периодом прошлого года число таких исследований отечественных производителей возросло почти в 11 раз (65 против 6), а иностранных - в 14,5 раз (29 против 2).

¹ Еще одно разрешение не вошло в расчет, поскольку речь шла не о клиническом исследовании, а об обеспечении пациентов, ранее принимавших участие в клиническом исследовании, препаратом до его регистрации в России.

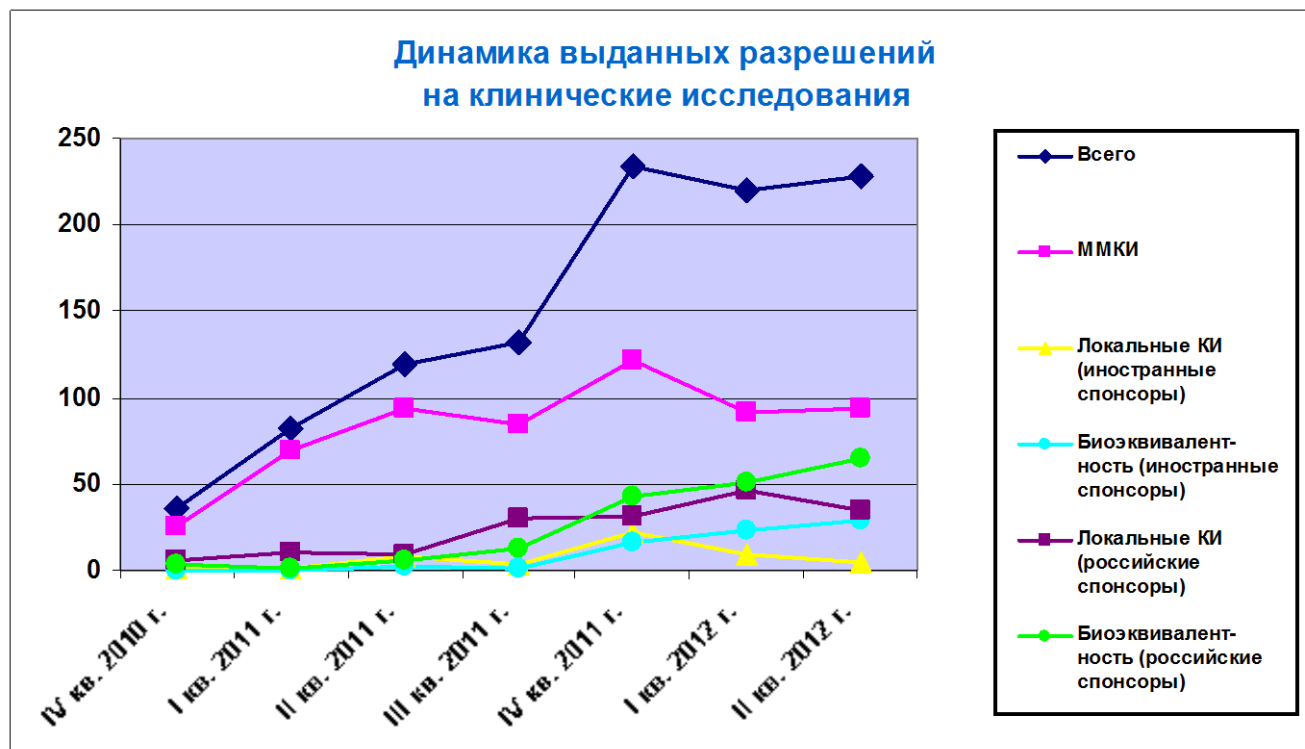
Таблица 1

Выданные разрешения на клинические исследования: IV кв. 2010 - II кв. 2012 г.г.						
	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалент- ность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (русские спонсоры)	Биоэквивалент- ность (русские спонсоры)
II квартал, 2012 г.	228	94	5	29	35	65
I квартал, 2012 г.	220	91	9	23	46	51
IV квартал, 2011 г.	234	122	22	16	31	43
III квартал, 2011 г.	132	84	4	1	30	13
II квартал, 2011 г.	119	94	8	2	9	6
I квартал, 2011 г.	82	70	1	0	10	1
IV квартал, 2010 г.	36	26	1	0	6	3
II квартал 2012 г. vs. I квартал 2012 г., %	3,6%	3,3%	-44,4%	26,1%	-23,9%	27,5%
II квартал 2012 г. vs. II квартал 2011 г., %	91,6%	0,0%	-37,5%	1350,0%	288,9%	983,3%

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

По графику 1 можно наглядно проследить поквартальную динамику выдачи разрешений на различные виды исследований начиная с момента вступления в силу закона «Об обращении лекарственных средств».

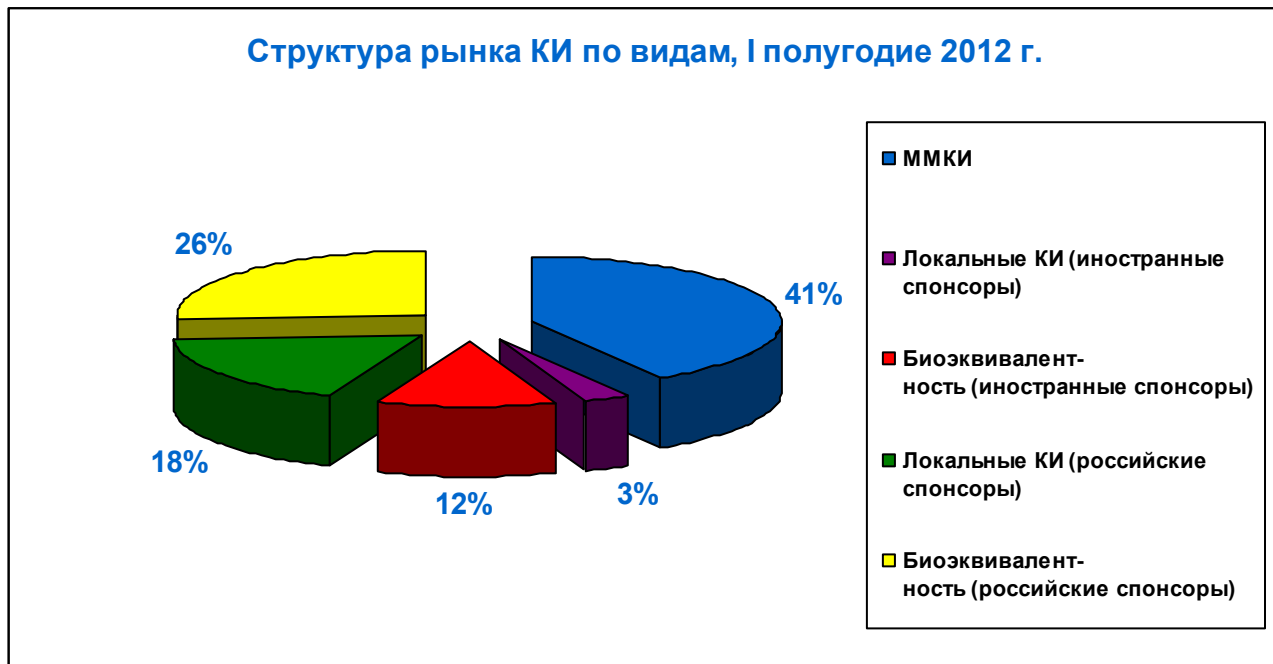
График 1



В прошлом выпуске бюллетеня мы уже отмечали, что начало 2012 г. впервые с момента вступления в силу закона «Об обращении лекарственных средств» ознаменовалось значительными структурными изменениями рынка (см. *Информационно-аналитический бюллетень №4*). Впервые за все время ведения статистики доля ММКИ в общем объеме рынка упала в I квартале 2012 г. почти до уровня 40%. В то же время наиболее значительный рост был отмечен в секторе биоэквивалентности. Так, доля исследований биоэквивалентности отечественных спонсоров в I квартале 2012 г. выросла до 23,2% (по сравнению со средним показателем за последние восемь лет в 13,3%), а доля тех же исследований иностранных спонсоров увеличилась с 1,8% до 10,5%. Напомним, что ранее в течение многих лет структура рынка оценивалась как стабильная, колебания долей отдельных сегментов которой можно было считать несущественными.

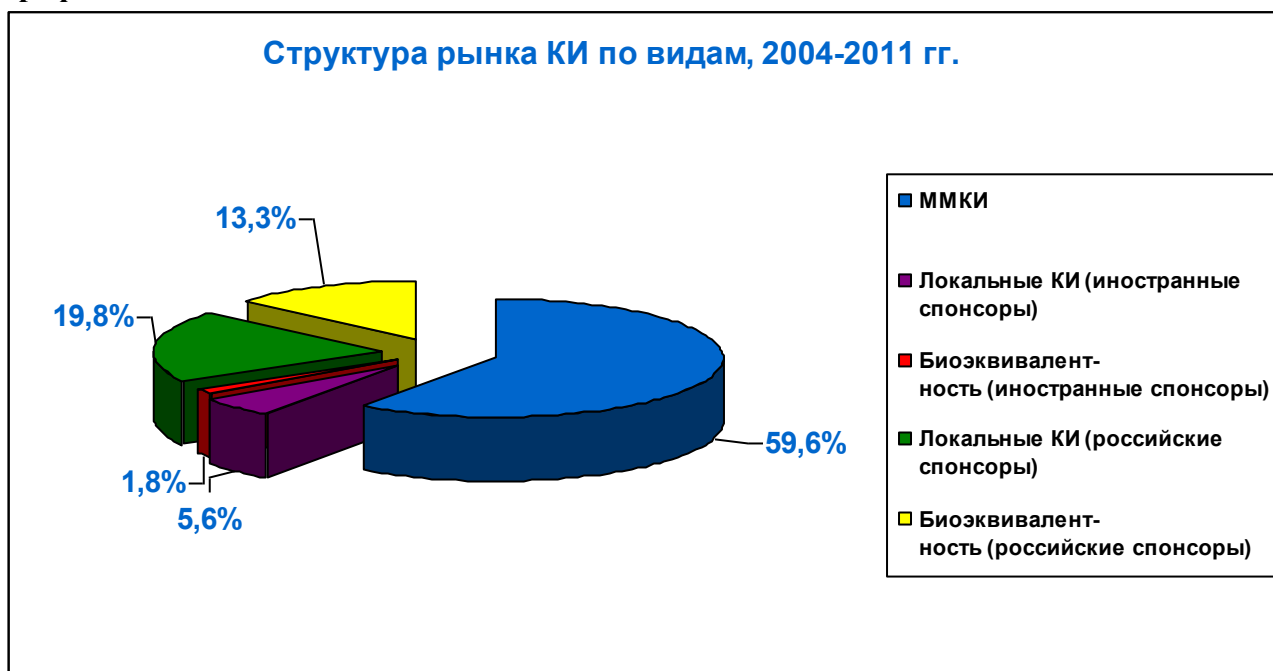
По итогам II квартала можно констатировать, что зафиксированный в начале года тренд закрепился, и это отразилось на полугодовой статистике. На графике 2 представлена структура рынка клинических исследований по видам за I полугодие 2012 г. Для сравнения приведен также график 3, отражающий среднее соотношение различных видов исследований за восьмилетний период, предшествовавший принятию закона «Об обращении лекарственных средств» и характеризовавшийся стабильным доминированием ММКИ над всеми иными видами исследований.

График 2



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

График 3



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

Можно увидеть, что по итогам I полугодия практически не претерпела изменений лишь доля локальных исследований отечественных производителей.

Доля международных исследований снизилась до уровня 41% (против среднего за восемь предыдущих лет показателя в 59,6%).

Доля локальных исследований эффективности и безопасности иностранных спонсоров, как это не покажется на первый взгляд странным, также снизилась по сравнению с «дореформенным» уровнем и составляет сейчас всего 3% против среднего показателя 5,6%.

Напомним, что в I квартале было получено лишь 9 разрешений на исследования данного вида, причем 2 из них приходились на пострегистрационные исследования, 4 – на исследования дженериков, и 3 на оригинальные препараты (фактор роста, панкреатин и комбинацию двух известных веществ). Во II квартале было выдано 5 разрешений на локальные исследования иностранных спонсоров, 4 из которых представляют собой исследования дженериков, а пятое – исследование препарата растительного происхождения.

Малая доля локальных исследований иностранных спонсоров означает, что компании, в первую очередь представители инновационного сектора, по тем или иным причинам продолжают воздерживаться от проведения локальных регистрационных исследований, идя на них лишь в самом крайнем случае. Это, несомненно, хорошо, учитывая избыточность и ненужность таких исследований. Однако это также означает, что, возможно, целый ряд инновационных препаратов, которые уже могли быть зарегистрированы, неизвестно когда окажутся доступными для российских пациентов.

Но самым ярким показателем последствий принятия нормы об обязательном проведении регистрационных исследований являются структурные изменения в секторе исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров. Так, по итогам I полугодия доля таких исследований выросла по сравнению со средним показателем в шесть с лишним раз и составила 12% против 1,8%.

По итогам двух кварталов отмечен рост и в секторе исследований биоэквивалентности отечественных производителей. Доля исследований этого вида выросла по сравнению со средним показателем почти вдвое и составила 26%.

В общей сложности в I полугодии было выдано 168 разрешений на исследования биоэквивалентности отечественных (116 разрешений) и иностранных (52 разрешения) спонсоров, что в совокупности составило 38% рынка клинических исследований. В них планируется задействовать 4175 добровольцев. При этом среднее число участников в исследованиях иностранных спонсоров составило 30,8 человек, а в исследованиях отечественных производителей - 22,2 человека.

Понятно, что такой резкий рост числа исследований данного вида не мог не породить роста цен на них. И если до вступления в силу закона «Об обращении лекарственных средств» стоимость исследования биоэквивалентности составляла в среднем 500-600 тыс. рублей, то сейчас по оценкам участников рынка она поднялась до 1,5-2,2 млн. рублей, то есть до 2-3 тысяч долларов США в расчете на одного пациента. Можно сказать, что сегодня стоимость самого простого и краткосрочного вида исследования генерического препарата в России фактически сравнялась со стоимостью полноценного клинического исследования оригинального препарата.

Мы решили посмотреть, как распределяются исследования биоэквивалентности по клиническим центрам. Все разрешенные в I полугодии исследования данного типа распределились на 57 центров. При этом подавляющая часть исследований (78%) пришлось лишь на 11 из них. Распределение исследований по этим центрам приведено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение исследований биоэквивалентности по центрам			
Организация здравоохранения	Общее число исследований в центре	Число исследований иностранных спонсоров	Число исследований отечественных спонсоров
Федеральное государственное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития, г. Москва	22	17	5
Муниципальное учреждение здравоохранения клиническая больница №2, г. Ярославль	21	8	13
Федеральное бюджетное учреждение науки "Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья" Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург	18	2	16
Муниципальное учреждение здравоохранения «Люберецкая районная больница № 2», Московская область, г. Люберцы	15	1	14
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития, г. Москва	11	1	10
Муниципальное автономное учреждение «Центральная городская клиническая больница г. Реутов», Московская область, г. Реутов	10	5	5
Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр биомедицинских технологий РАМН, г. Москва	9	3	6
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова Росздрава", г. Санкт-Петербург	7	0	7
Учреждение Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт фармакологии Сибирского отделения РАМН», г. Томск	6	5	1
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздравсоцразвития, г. Санкт-Петербург	6	4	2
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль	6	3	3

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

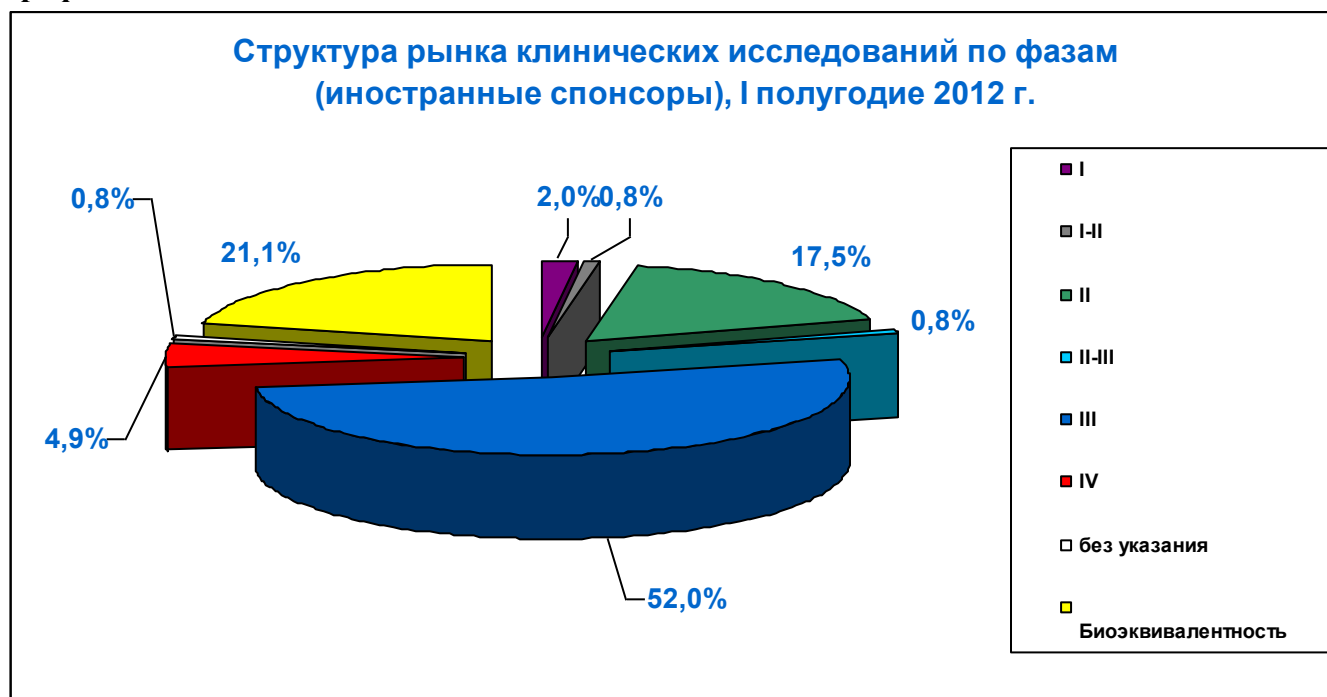
Данные о структуре исследований иностранных спонсоров по фазам в I полугодии 2012 г. приведены в таблице 3 и на графике 4.

Таблица 3

Структура рынка клинических исследований (иностранные спонсоры) по фазам, I полугодие 2012 г.								
	I	I-II	II	II-III	III	IV	без указания	Биоэквивалентность
I квартал 2012 г.	2	~	23	~	70	5	~	23
II квартал 2012 г.	3	2	20	2	58	7	2	29
Итого за I полугодие 2012 г.	5	2	43	2	128	12	2	52

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

График 4



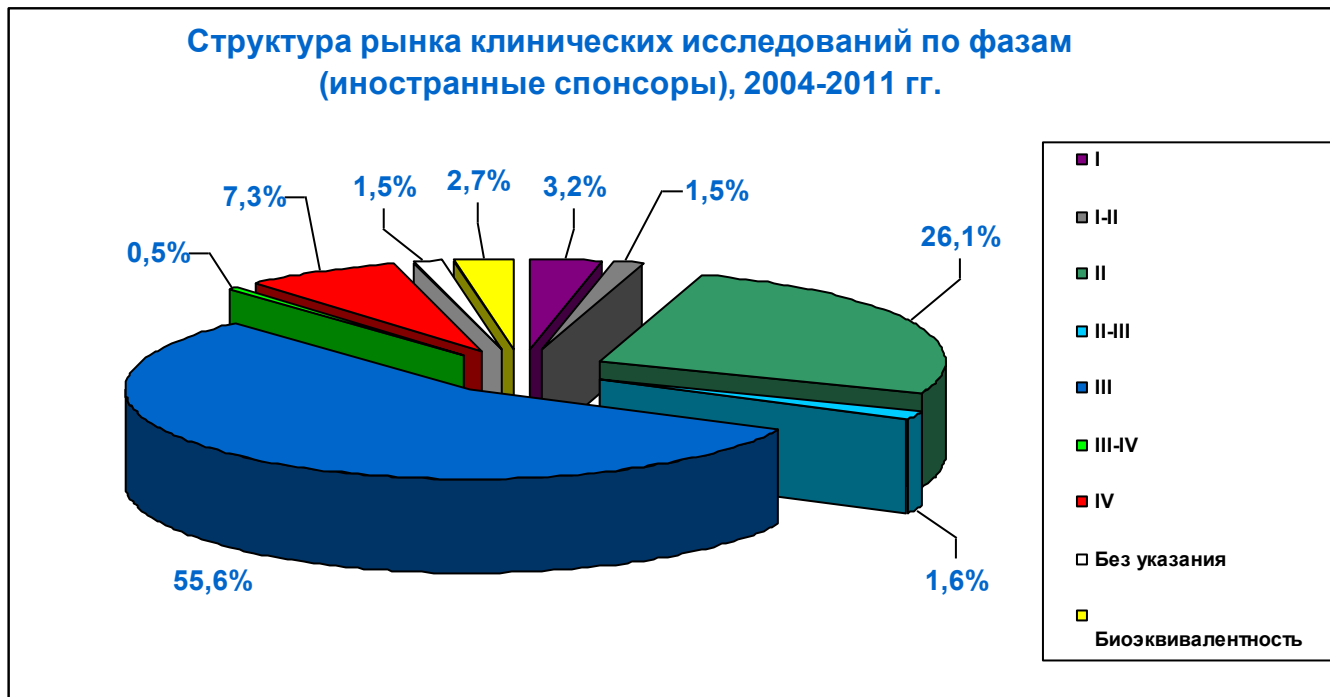
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На графике 5 приведены средние данные по структуре рынка исследований иностранных спонсоров за последние восемь лет (с 2004 по 2011 г.). При сравнении графиков видно, что в I полугодии 2012 г. отмечается несколько отклонений от средних показателей.

Самые значительные изменения по уже описанным нами причинам наблюдаются в доле исследований биоэквивалентности (21,1% против средней 2,7%). Столь существенный рост доли исследований данного типа и явился основной причиной снижения долей во всех остальных секторах.

Однако это снижение не вполне пропорционально. Наименьшее уменьшение доли наблюдается для исследований III фазы (52% против средней 55,6%). А наибольшее - для исследований I фазы (2% против средней 3,2%). Это также понятно, поскольку вторым фактором, обусловившим снижение доли исследований в этом секторе, остается уже неоднократно описанный нами в предыдущих выпусках бюллетеня законодательный запрет на проведение исследований I фазы для препаратов иностранного производства с участием здоровых добровольцев.

График 5



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

СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ

Согласно данным проводимого АОКИ мониторинга сроков, работа Минздравсоцразвития в I полугодии 2012 г. улучшилась по сравнению с показателями предыдущего года (см. *Информационно-аналитический бюллетень №4*). Так, средний срок выдачи разрешений на проведение клинического исследования составил 118 дней (таблица 4). Это на 12 дней меньше показателя 2011 г. (таблица 5). Но все еще на 60 дней больше законодательно установленного срока.

Наблюдался прогресс и по другим видам подач. Средний срок выдачи разрешений на ввоз препаратов и на ввоз/вывоз биологических образцов составил 21 день, что на 9 дней меньше прошлогоднего показателя для ввоза препаратов и на 13 дней меньше для ввоза/вывоза биологических образцов. Таким образом, суммарный срок, требующийся заявителю на получение необходимых для начала исследования разрешений, сократился в среднем на 25 дней и составил 139 дней против 164 дней в 2011 г.

Трехнедельный прогресс (20 и 21 день соответственно) наблюдался также при получении разрешений на внесение изменений в протокол и на иные подачи (разрешения на продление исследований, одобрение дополнительных центров, увеличение количества пациентов и пр.).

Таблица 4

Срок выдачи основных разрешений, I полугодие 2012 г.²					
	законодательство: срок (рабочие/календ. дни)	практика: средний срок (календ. дни)	практика: минимальный срок (календ. дни)	практика: максимальный срок (календ. дни)	величина выборки
на проведение КИ	41/57	118	16	410	101
на ввоз препаратов	8/12	21	8	54	143
на ввоз/вывоз биообразцов	13/19	21	7	47	337
на внесение изменений в протокол	34/48	71	15	246	176
иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	25/35	48	9	148	301
на проведение КИ + разрешения на ввоз/вывоз	54/76	139	~	~	~

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

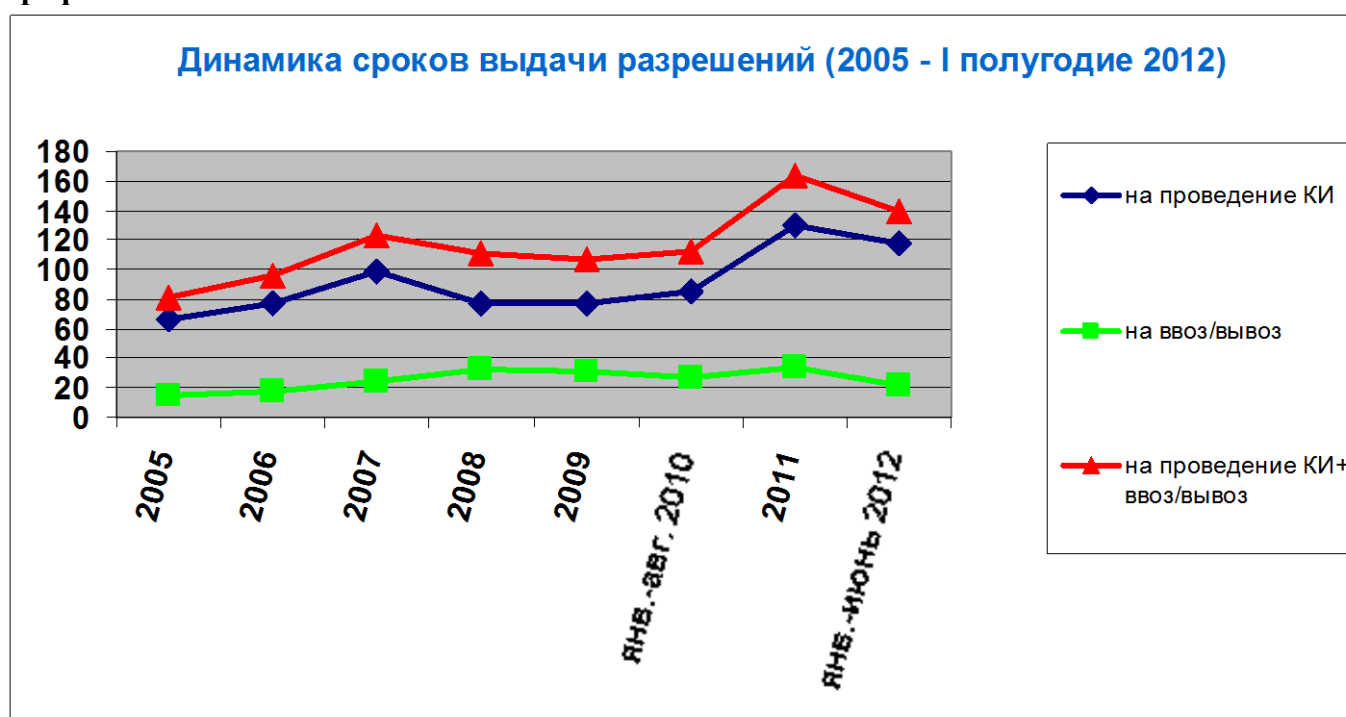
² При подсчете законодательных сроков мы переводили рабочие дни в календарные, а также добавляли от 1 до 4 дней (в зависимости от вида подачи) на регистрацию заявления и выдачу готового документа на руки заявителю, несмотря на то, что законом данные этапы отдельно не оговариваются, а значит, должны включаться в общий срок рассмотрения. Более подробно об использованной системе подсчета сроков см. сайт АОКИ www.acto-russia.org

Таблица 5

Динамика сроков выдачи разрешений, 2005-2012 (I полугодие)								
	2005	2006	2007	2008	2009	январь-август 2010 ³	2011	январь-июнь 2012
на проведение КИ	66,3	77,8	98,9	77,6	77,0	85,2	130,0	118,0
на ввоз/вывоз	14,9	17,8	23,7	33,1	30,5	26,9	34,0	21,0
на проведение КИ+ ввоз/вывоз	81,2	95,6	122,6	110,7	107,5	112,1	164,0	139,0

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

График 6



К сожалению, ударная работа Минздравсоцразвития в I полугодии текущего года так и не дала ведомству возможности достичь дореформенных показателей, демонстрировавшихся Росздравнадзором, за исключением сроков получения разрешений на ввоз/вывоз препаратов и биобразцов.

Остается также надеяться, что очередная реструктуризация и связанные с ней сбои в работе Министерства здравоохранения нового состава не приведут в очередной раз к значительным ухудшениям сроков.

В таблице 6 представлены данные по нарушениям сроков выдачи разрешительных документов, наблюдавшимся в I полугодии 2012 г. в сравнении с теми же показателями прошлого года.

³ 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.

Таблица 6

Нарушения сроков выдачи разрешений, I полугодие 2012 г. vs. 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	янв.-июнь 2012 г.	2,0%	98,0%	12,9%	46,5%	23,7%	11,9%	3,0%
	2011 г.	1,8%	98,2%	4,7%	30,6%	47,1%	12,3%	3,5%
на ввоз препаратов	янв.-июнь 2012	13,3%	86,7%	29,4%	32,8%	18,2%	4,9%	1,4%
	2011	4,6%	95,4%	12,0%	15,9%	40,7%	17,1%	9,7%
на ввоз/вывоз биообразцов	янв.-июнь 2012 г.	43,6%	56,4%	40,9%	13,1%	2,4%	0,0%	0,0%
	2011 г.	13,2%	86,8%	18,6%	36,0%	24,9%	5,7%	1,6%
на внесение изменений в протокол	янв.-июнь 2012 г.	21,0%	79,0%	36,9%	19,9%	19,9%	1,7%	0,6%
	2011 г.	12,7%	87,3%	11,4%	30,0%	40,0%	4,5%	1,4%
иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	янв.-июнь 2012 г.	28,9%	71,1%	33,2%	24,3%	10,3%	3,0%	0,3%
	2011 г.	15,7%	84,3%	20,8%	19,9%	27,9%	11,5%	4,2%

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

Налицо улучшение по всем показателям. Это касается не только выросшего процента документов, выдаваемых в срок, но также и увеличения доли документов, выдаваемых с меньшими сроками нарушений и, соответственно, уменьшение доли разрешений, где превышение сроков было значительным.

Говоря о нарушении установленных сроков выдачи разрешений, надо также сделать небольшое пояснение. Дело в том, что мы неоднократно получали комментарии от представителей ведомства, что данные, демонстрируемые АОКИ, не совпадают с данными самого министерства. Мы проанализировали возможные причины этого и пришли к выводу, что они связаны, скорее всего, с

расхождением в методике подсчета. Дело в том, что Минздравсоцразвития использовало для начала отсчета срока дату регистрации заявления (что логично с позиции исполнителя, принимающего документ в работу). Однако для заявителя течение срока начинается с момента сдачи документа в канцелярию ведомства. Согласно п.16 Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти, входящий документ должен регистрироваться в день его поступления. На практике этого не происходит. Средний срок на регистрацию входящей корреспонденции в I полугодии 2012 г. составил 3 дня (но среди зафиксированных нами сроков были как двухнедельные, так и трехнедельные задержки в регистрации⁴).

Такая же ситуация наблюдается и с окончанием срока. Для чиновника течение срока заканчивается официальной датой, проставленной на подготовленном разрешении. А для заявителя – с фактической даты, когда он смог получить документ на руки. Разница в этих двух датах составляла в I полугодии 2012 г. в среднем 10-13 дней. Конечно, можно обвинить компанию, которая вовремя не получила готовое разрешение. Но всегда ли это так? Вот пример из жизни. Заявление на включение дополнительных центров в исследование было подано в первой половине мая. В конце июня выяснилось, что исполнитель ушел в отпуск. Компания активно мониторировала вопрос путем регулярных звонков в департамент, и вот, наконец, 19 июля получила информацию о том, что документ готов. Каково же было удивление, когда получив разрешение на руки, она обнаружила, что датировано оно 21 июня. К сожалению, такой случай далеко не единичен. И подобная практика была достаточно распространена в Минздравсоцразвития, в первую очередь в регистрации лекарственных средств. Виноватым в этой ситуации оказывается, конечно, регуляторный менеджер. Как объяснить руководству, что ты столько времени получал готовый документ? Выход из этой ситуации может быть лишь один – введение ведомством внутреннего контроля за исходящей корреспонденцией, который позволит пресекать практику датирования документов «задним числом». Однако готов ли будет вновь сформированный Минздрав пойти на такую меру? Это покажет время.

⁴ Подробные данные по мониторингу сроков см. на сайте АОКИ www.acto-russia.org

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СОВЕТА ПО ЭТИКЕ ПРИ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ

Поскольку тематика настоящего выпуска бюллетеня так или иначе связана с подведением итогов деятельности Минздравсоцразвития, сложно обойти вниманием такой немаловажный аспект, как этическая экспертиза клинических исследований. Как мы знаем, после вступления в силу закона «Об обращении лекарственных средств» функция такой экспертизы была возложена на Совет по этике при Минздравсоцразвития.

Отдельные аспекты деятельности данного органа, а также практические проблемы, с которыми приходится сталкиваться заявителям, уже были предметом нашего рассмотрения (*см. Информационно-аналитический бюллетень №2*).

Тогда же мы выделили основные проблемы этической экспертизы:

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

К сожалению, последняя из названных проблем не может быть решена до того момента, пока в закон не будут внесены соответствующие изменения, которые сделают этическую экспертизу самостоятельной функцией (а не частью процесса получения разрешения государственного органа) и позволят заявителю напрямую обращаться в Совет по этике. Напомним, что на сегодняшний день Совет проводит экспертизу не по заявлениям компаний, а исключительно по заданиям, полученным от министерства. Такая модель уникальна с точки зрения мирового опыта, что, впрочем, не помешало законодателю в ее установлении.

Описанная проблема неразрывно связана и является одной из причин следующей названной нами – невозможностью отследить движение документов внутри системы и большим временным лагом между вынесением решения и получением замечаний. По сути, заявитель, как субъект правоотношений, для Совета по этике не существует. Он не имеет права не только обращаться в Совет с заявлением о проведении экспертизы, он также лишен возможности предоставлять напрямую ответы на замечания и свои возражения. Все общение осуществляется исключительно через государственный орган исполнительной власти. Заявитель зачастую даже не может поинтересоваться текущим состоянием своего дела – стоит ли оно в повестке или по каким-то причинам снято, прошло ли его рассмотрение и каковы результаты. Совет просто-напросто игнорирует такие запросы, отсылая за информацией в министерство. Время, затрачиваемое на получение замечаний Совета, отправленных таким «кружным» путем, подчас играет судьбоносную для международных исследований роль. Мало того, что сроки проведения экспертизы не соответствуют установленным – 83 календарных дня против 30 рабочих или 42 календарных по закону⁵. И это лишь по делам, рассмотрение которых не сопровождалось дополнительными вопросами и замечаниями. Возникшие же при проведении экспертизы замечания могут идти до заявителя месяц и больше: сначала готовится выписка из протокола, затем она направляется в министерство, министерство готовит свое письмо, которое и получает заявитель. То же самое, но в обратном порядке, с ответом компании на замечания. А еще нужно дождаться, чтобы ответ попал в повестку очередного заседания Совета. В итоге теряется минимум полтора-два месяца. Для ММКИ такие сроки зачастую неприемлемы, и есть живые примеры того, как западные спонсоры, так и не дойдя до конца этого бюрократического лабиринта, отзывали исследование из России.

⁵ Согласно данным мониторинга сроков АОКИ. Подробнее см. сайт АОКИ www.acto-russia.org

Следующая поднятая нами год назад проблема касалась недоступности стандартных операционных процедур (СОП) Совета по этике для общественности. Попросту говоря, в течение года с начала работы Совета они вообще отсутствовали, за исключением СОПа №1 «Правовая основа деятельности Совета по этике», принятого 24 ноября 2010 г.

СОП №2 «Процедура проведения этической экспертизы информационного листка пациента» появился лишь 23 ноября 2011 г. Два следующих, СОП №3 «Клинические исследования с участием детей. Требования к информированию ребенка, а также родителей/усыновителей» и СОП №4 «О порядке рассмотрения документов, содержащих изменения в протокол разрешенного клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» были приняты 29 февраля 2012 г. И последний существующий на сегодняшний день, СОП №5 «Клинические исследования с участием психиатрических пациентов. Требования к информированию пациентов», вышел в свет 28 марта 2012 г.

Можно было бы сказать, что пожелания индустрии в части наличия и доступности СОПов были удовлетворены. Однако давайте остановимся на содержании принятых документов. Как следует из самого названия, СОП должен описывать процедуру, т.е. порядок деятельности самого Совета по этике. Так, соответствующий раздел ICH GCP, посвященный СОПам этических комитетов, прямо указывает, что этический комитет должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, определяющие, в том числе, порядок назначения и организацию заседаний, порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию, порядок ускоренного рассмотрения и одобрения незначительных изменений и пр.

При ближайшем рассмотрении документов, принятых Советом по этике, понимаешь, что это никакие не стандартные операционные процедуры. Лишь СОП №1 действительно касается деятельности самого Совета. Все остальные, несмотря на присутствующие в названии фразы типа «процедура проведения этической экспертизы» и «о порядке рассмотрения документов» содержат отнюдь не регламент деятельности экспертного органа, а требования к заявителю: к содержанию предоставляемых им документов, к порядку получения информированного согласия и пр. Для этого, казалось бы, есть закон. Но Совет по этике посчитал иначе. В результате родились непонятные по своему правовому статусу документы, требования которых заявитель, тем не менее, вынужден выполнять под угрозой неполучения разрешения на проведение исследования.

Положения некоторых СОПов Совета по этике противоречат не только друг другу, но и действующему законодательству. Приведем несколько примеров. Так, согласно СОПу №2, информационный листок пациента должен включать название исследования (полное название протокола, его номер). В то же время СОП № 5 содержит требование о том, что в клиническом исследовании с участием пациентов с диагнозом шизофрения в информационном листке пациента должен быть указан диагноз – «психотическое расстройство». Как можно одновременно выполнить оба указанных требования? Ведь, как известно, название протокола включает, в том числе, название заболевания, в отношении которого проводится исследование. И пациент все равно увидит свой диагноз. Да и как можно в принципе назвать этичным требование о заведомом сокрытии истинного диагноза? При том, что пациент должен быть в полной мере проинформирован обо всех аспектах планируемого исследования. Это уже не говоря о том, что данное положение СОПа №5 прямо противоречит положениям статей 19 и 22 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», согласно которым пациент имеет право на получение информации о состоянии своего здоровья, в том числе сведений о наличии заболевания и об установленном диагнозе. Исключения составляют лишь несовершеннолетние и граждане, признанные по суду недееспособными. В этом случае информация о состоянии здоровья предоставляется их законным представителям, но и тогда она должна быть достоверной и не вводить в заблуждение.

Не меньше вопросов вызывает другое положение СОПа №5, согласно которому, «при включении в исследование пациентов с психическим расстройством, при котором возникают сомнения в способности больного выразить свое полностью осознанное (т.е. способность правильно оценить

содержание и риски) и добровольное согласие на участие в исследовании, необходима подпись информационного листка не только самим больным, но и его близким родственником, осуществляющим уход за больным». На первый взгляд требование кажется логичным и несущим в себе заботу о пациенте. На самом деле это далеко не так, и, по мнению АОКИ, это положение создало предпосылки для нарушения сразу двух охраняемых законом прав человека.

Предыстория появления этого пункта такова (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень №2*). На экспертизу в Совет по этике поступили документы по ММКИ в области шизофрении. В исследовании предполагалось участие лишь дееспособных пациентов. Более того, не пребывающих в стационаре, а самостоятельно приходящих к врачу. Однако в замечаниях по результатам этической экспертизы было указано, что информированное согласие помимо самого пациента должно подписываться его законным представителем. Компания пояснила, что в исследование не предполагается включать пациентов, признанных недееспособными. Но по каким-то причинам Совет не захотел признавать допущенную ошибку, и после повторного рассмотрения дела компания вновь получила замечания, где требование предусмотреть подпись законных представителей было заменено на требование подписи ближайших родственников. Попытка объяснить, что никто не вправе ограничивать лицо в дееспособности, в том числе в его праве на самостоятельное осуществление в полном объеме своих прав, за исключением суда, что ближайшие родственники не являются законными представителями, не возымела никакого действия. Совет настаивал на том, что форму согласия помимо самого пациента должен подписывать и его родственник. Компания никак не могла пойти на это, поскольку в этом случае, по ее мнению, нарушались права человека. От исследования пришлось отказаться.

Однако джин уже был выпущен из бутылки. Придя к собственному пониманию вопроса, Совет начал включать это требование в замечания к другим компаниям. Не все спонсоры оказались столь щепетильны, и некоторые из них пошли на изменение формы информированного согласия. Примечательно, что специалист, с которого, собственно говоря, и началась эта история, прежде был членом Федерального этического комитета, действовавшего при Росздравнадзоре. Но потому ли, что в состав комитета входили наряду с ним и другие психиатры, либо по иным причинам, ранее таких вопросов по исследованиям в этой области не возникало. Как, впрочем, не возникало их и никогда ранее за более чем пятнадцатилетнюю историю проведения клинических исследований в России.

Учитывая, что речь шла не только о противоречии с нормами закона «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» и Гражданского кодекса РФ, но и о посягательстве на одно из основных конституционных прав - право дееспособного лица на самостоятельное осуществление в полном объеме своих прав, к делу подключилась АОКИ. Ассоциация направила запрос в Минздравсоцразвития с целью выяснить его позицию по данному вопросу. На что ведомство, как это обычно бывало, отделалось отпиской, уйдя от ответа на вопрос о собственной позиции и сославшись на решение Совета.

Вскоре после этого и появился СОП № 5. Видимо с целью оправдать занятую позицию, было внесено уточнение - требование о дублировании подписи больного подписью его родственников должно применяться к случаям, когда «возникают сомнения в способности больного выразить свое полностью осознанное и добровольное согласие». Здесь и кроется второе нарушение. Дело в том, что если пациент в силу своего психического состояния не может выразить свое полностью осознанное и добровольное согласие, и при этом он в установленном порядке не признан недееспособным, он вообще не может включаться в исследование. Ответственность врача-исследователя как раз и состоит в том, чтобы оценить состояние больного и его способность принимать осознанное решение об участии. А не прикрываться в таких случаях подписью «близких родственников», не имеющих, согласно действующему законодательству, права в принятии решения о включении в исследование.

Но вернемся к СОПам. Как уже было продемонстрировано, положения ряда из них вызывают серьезные вопросы. А неопределенность правовой природы их как документов порождает сложности в обжаловании. Будь это ведомственный нормативный акт, существовала бы возможность обращения в Минюст или в суд. Но поскольку это документ экспертного органа, который в принципе не может устанавливать обязательные требования для хозяйствующих субъектов, он по определению не подлежит применению. И любой суд откажется принимать заявление, сославшись на необязательность СОПа. На практике же заявитель не может не выполнить требование Совета по этике – иначе у него нет никакого шанса одобрить исследование. Особенно остро стоит эта проблема для ММКИ, где у спонсора просто нет времени ждать. Понимая, что любой спор ведет к задержке, а значит проведение исследования в России может стать неактуальным, компания оказывается в безвыходной ситуации.

Остается только добавить, что со своей стороны АОКИ не планирует оставлять описанную ситуацию без внимания. В ближайшее время мы намерены продолжить дискуссию по вопросу применения спорных требований СОПов уже с новым министерством и вновь создаваемым Советом по этике.

Следующей обозначенной нами год назад проблемой этической экспертизы была ее непрозрачность. С самого начала работы Совета по этике заявители жаловались на недостаток гласности в его работе. Так, из 28 заседаний, проведенных с сентября 2010 по октябрь 2011 г., лишь по 16 (57,1%) были опубликованы повестки со списком дел, подлежащих рассмотрению. И лишь по 7 (25%) были опубликованы результаты рассмотрения.

Надо сказать, что по данному вопросу произошли явные изменения в лучшую сторону. Так, из 16 заседаний, прошедших со времени нашей публикации на эту тему, лишь два не нашли отражения на сайте Минздравсоцразвития. Итоги остальных, пусть порой и с нарушением установленного для этого трехдневного срока, все же были опубликованы. Данные по размещению информации о деятельности Совета по этике на сайте Минздравсоцразвития приведены в таблице 7.

Таблица 7

Публикация информации о деятельности Совета по этике							
№ заседания	дата заседания	Список дел к рассмотрению	Результаты рассмотрения	№ заседания	дата заседания	Список дел к рассмотрению	Результаты рассмотрения
1	n/a	-	-	23	10.08.2011	+	+
2	n/a	-	-	24	24.11.2011	-	-
3	06.10.2010	+	-	25	07.09.2011	+	-
4	20.10.2010	+	-	26	21.09.2011	+	-
5	10.11.2010	+	-	27	05.10.2011	+	+
6	24.11.2010	+	-	28	19.10.2011	+	+
7	08.12.2010	-	-	29	09.11.2011	+	+
8	22.12.2010	-	-	30	23.11.2011	-	-
9	19.01.2011	-	-	31	07.12.2011	+	+
10	26.01.2011	-	-	32	21.12.2011	+	+
11	09.02.2011	+	-	33	18.01.2012	-	-
12	02.03.2011	-	-	34	08.02.2012	+	+
13	16.03.2011	+	-	35	29.02.2012	+	+
14	30.03.2011	+	+	36	14.03.2012	+	+
15	20.04.2011	+	+	37	28.03.2012	+	+
16	27.04.2011	-	-	38	11.04.2012	+	+
17	11.05.2011	-	-	39	16.05.2012	+	+
18	25.05.2011	+	+	40	30.05.2012	+	+
19	08.06.2011	-	-	41	13.06.2012	+	+
20	22.06.2011	+	+	42	27.06.2012	+	+
21	06.07.2011	-	-	43	11.07.2012	+	+
22	20.07.2011	+	-	44	25.07.2012	+	+
Всего заседаний					44	11	4
% от общего числа заседаний					100,0%	26,2%	9,5%

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

Почему так важна информация о деятельности Совета? Публикация итогов заседаний дает возможность заявителям узнать, было ли рассмотрено их дело и с каким результатом. Как уже говорилось выше, Совет отказывает в предоставлении такой информации по запросу компаний.

Но не менее важна эта информация и общественности. Благодаря обнародованию появляется возможность оценить статистические показатели работы Совета по этике и отследить имеющиеся тренды. Так, в прошлом году мы уже оценивали статистику одобренных и не одобренных дел по тем заседаниям, которые были опубликованы на сайте Минздравсоцразвития. И сегодня мы можем ее сравнить с новыми данными (таблица 8). Напомним, что для расчета мы брали лишь первичное рассмотрение дел.

Таблица 8

Результаты этической экспертизы*			
	Одобрения	Одобрения "под условие"	Отказы в одобрении
Совет по этике, первичное одобрение, все виды КИ	78,1%	2,2%	19,6%
Совет по этике, первичное одобрение, ММКИ	81,0%	4,4%	14,6%

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

* по данным 21 заседания с марта 2011 г. по июль 2012 г., результаты которых были опубликованы на сайте Минздравсоцразвития

Результаты за прошедший период явно улучшились. Процент одобренных дел по всем видам исследований вырос с 65,7% до 78,1%. В свою очередь процент отказов в этическом одобрении уменьшился с 31,5% до 19,6%. Для ММКИ процент одобренных с первого раза дел составил 81% против 63,7% в прошлом году, процент отказов - 14,6% против 31,8%. Однако, несмотря на положительную динамику, процент отказов по ММКИ продолжает оставаться высоким. Напомним, что по данным одного из наиболее опытных и авторитетных комитетов Германии - Фрайбургского независимого этического комитета (ФЕКІ), отказ получает лишь 1% исследований (правда, больший, чем у нас, процент дел получает одобрение «под условие», т.е. с незначительными замечаниями, после устранения которых окончательное одобрение выдается в течение двух недель).

Получив данные по общей статистике одобренных/не одобренных дел, мы решили посмотреть, как они распределяются по терапевтическим областям. В расчет мы брали только первичное рассмотрение по протоколам ММКИ. Результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9

Этическая экспертиза: распределение одобренных/не одобренных дел по терапевтическим областям*					
	Количество первичных заявок	Одобрено	%	Не одобрено	%
психиатрия	21	8	38,1%	13	61,9%
урология и нефрология (вкл. педиатрию)	14	9	64,3%	5	35,7%
дерматология и иммунология (вкл. педиатрию)	16	13	81,3%	3	18,8%
онкология (вкл. педиатрию)	98	80	81,6%	18	18,4%
педиатрия	25	22	88,0%	3	12,0%
неврология (вкл. педиатрию)	31	28	90,3%	3	9,7%
инфекционные болезни	32	29	90,6%	3	9,4%
пульмонология	32	29	90,6%	3	9,4%
кардиология и ССЗ (вкл. педиатрию)	34	31	91,2%	3	8,8%
эндокринология (вкл. педиатрию)	37	34	91,9%	3	8,1%
гематология (вкл. педиатрию)	13	12	92,3%	1	7,7%
гастроэнтерология (вкл. педиатрию)	16	15	93,8%	1	6,3%
акушерство и гинекология	6	6	100,0%	0	0,0%
ревматология	31	31	100,0%	0	0,0%
иное (вкл. педиатрию)	3	3	100,0%	0	0,0%

* по данным 21 заседания с марта 2011 г. по июль 2012 г., результаты которых были опубликованы на сайте Минздравсоцразвития

Является ли полученное соотношение нормальным, пусть судит читатель.

Отметим лишь, что до недавнего времени, пока Совет возглавляла неонатолог Е.Н.Байбарина, процент одобренных педиатрических протоколов составлял 94,1%. Но за короткое время, прошедшее с момента ее ухода с поста председателя в связи с переходом на работу в Минздрав, было не одобрено сразу два исследования, и этот процент снизился до 88%.

Что касается психиатрии, то замечания Совета не ограничивались вышеописанной проблемой подписи «близких родственников», а носили весьма изобретательный и разнообразный характер. До чего не смогли, по-видимому, додуматься эксперты США, Франции, Австрии, Италии, Швейцарии, Германии, Дании, Великобритании и других стран, где благополучно идут отклоненные у нас протоколы.

Справедливости ради надо заметить, что большая часть исследований, не прошедших этическую экспертизу с первого раза, впоследствии все же получают одобрение. Однако, как уже упоминалось, в ряде случаев время, затрачиваемое на повторное рассмотрение, ставит крест на исследовании.

Остается только надеяться, что Минздрав при формировании нового состава Совета по этике уделит внимание полученной нами статистике. И если и решит оставить старых специалистов по

проблемным областям, то с целью повышения объективности при рассмотрении дел дополнит состав Совета также новыми экспертами в этих сферах.

ОБЗОР ОСНОВНЫХ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приход нового Министра здравоохранения Вероники Скворцовой был встречен индустрией с оптимизмом и надеждой на долгожданные улучшения в секторе государственного регулирования. И действительно, в первые же месяцы работы новое ведомство заявило о своей готовности к критическому пересмотру положений закона «Об обращении лекарственных средств». А также пообещало, что сделано это будет по итогам консультаций с индустрией и анализа соответствующих предложений.

С учетом того, что в ближайшем будущем законодательство, возможно, подвергнется очередному пересмотру, мы решили в этом выпуске остановиться на наиболее проблемных для сферы клинических исследований положениях законодательства. Их три:

- Необоснованно жесткие требования к квалификации главного исследователя;
- Избыточность аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований;
- Неправильно выбранный вид страхования

Хочется сразу оговориться, что мы не включили в этот список требование об обязательном проведении локальных регистрационных клинических исследований не потому, что недооцениваем негативные последствия введения данной нормы. Просто мы относим эту проблему не к сфере клинических исследований, а к регистрации и доступу на рынок.

Мы также не включили в список большое количество иных проблем клинических исследований. Это и искусственно введенная система классификации исследований по целям, и необоснованный, на наш взгляд, запрет на проведение исследований ранних фаз иностранных препаратов на здоровых добровольцах, и не вполне разумные ограничения на участие в исследованиях уязвимых групп пациентов, и иные положения, касающиеся различных аспектов проведения исследований. Но все эти проблемы в совокупности не ограничивают рынок и не ставят под угрозу его развитие в той степени, в которой это делают вышеназванные три.

Требования к квалификации главного исследователя

Согласно закону «Об обращении лекарственных средств» главный исследователь, ответственный за проведение клинического исследования в центре, должен быть врачом, имеющим лечебную специальность, соответствующую проводимому клиническому исследованию, со стажем работы по программам клинических исследований не менее пяти лет.

Закон «О лекарственных средствах» имел более мягкие требования к опыту исследователей – 2 года участия в исследованиях. Что побудило законодателя к ужесточению требований? К сожалению, этот вопрос так и остался для нас загадкой. Как, впрочем, и появление в законе большого количества других, вызвавших жаркие дискуссии в фармацевтическом сообществе норм. Как мы помним, Минздравсоцразвития при подготовке закона особо с экспертным сообществом не советовалось. Рынок просто был поставлен перед фактом и вынужден был принять продиктованные ему условия игры.

В то же время объективных предпосылок для ужесточения требований к исследователям не имелось. Результаты международных исследований, проводимых в России, признаются во всем мире, а их качество удовлетворяет строгим международным требованиям.

По данным официального сайта FDA в период с 1995 по 2010 г., когда был принят закон «Об обращении лекарственных средств», в российских исследовательских центрах была проведена 51 инспекция FDA.

Результатом 29 проведенных инспекций стала оценка NAI (No Action Indicated, результат, свидетельствующий об отсутствии замечаний);

Результатом 21 инспекции стала оценка VAI (Voluntary Action Indicated, отдельные, некритичные замечания, не требующие вмешательства регуляторных органов, исправление которых возлагается на самого исследователя);

И лишь одна инспекция закончилась результатом OAI (Official Action Indicated, серьезные нарушения, требующие вмешательства регуляторного органа).

Данный единственный случай критичной оценки зафиксирован в феврале 2006 г., при этом речь шла об исследователе, имеющем более чем пятилетний опыт участия в клинических исследованиях.

Для сравнения качества проводимых в России исследований в таблице 10 приведены результаты инспекций FDA в ряде стран за период с 1995 г. по 2010 г.

Таблица 10

Результаты инспекций FDA по странам, 1995-2010							
Страна	общее число инспекций FDA с 1995 г. по 2010 г.	NAI	NAI, % от общего числа	VAI	VAI, % от общего числа	OAI	OAI, % от общего числа
Дания	15	8	53,3%	7	46,7%	-	0,0%
Швеция	19	8	42,1%	11	57,9%	-	0,0%
Германия	56	22	39,3%	33	58,9%	1	1,8%
Россия	51	29	56,9%	21	41,1%	1	2,0%
Франция	44	8	18,2%	35	79,5%	1	2,3%
Великобритания	77	26	33,8%	49	63,6%	2	2,6%
Аргентина	28	15	53,6%	12	42,9%	1	3,5%
ЮАР	28	14	50,0%	13	46,4%	1	3,6%
США	3852	1580	41,0%	2128	55,3%	144	3,7%
Испания	16	8	50,0%	7	43,8%	1	6,2%
Финляндия	13	8	61,5%	4	30,8%	1	7,7%
Италия	32	17	53,1%	12	37,5%	3	9,4%
Голландия	17	4	23,5%	11	64,7%	2	11,8%
Бельгия	25	12	48,0%	10	40,0%	3	12,0%

Источник: <http://www.fda.gov/>

Однако, возможно, претензии к работе российских исследователей имелись у Росздравнадзора, органа, все эти годы контролирующего качество проведения исследований в нашей стране? Но нет,

никаких данных, говорящих о необходимости ужесточения квалификационных требований к исследователям, от них также не поступало.

В то же время введенные законом требования к опыту работы не соответствуют применяемым в международной практике. Согласно ICH GCP требования к квалификации исследователей сводятся к необходимости наличия образования, профессиональной подготовки и опыта, позволяющих исследователю принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. В США, например, главный исследователь даже не обязан быть врачом. Правда, в этом случае со-исследователем обязательно должен выступать врач. В целом же международная практика регулирования предполагает оценку квалификации исследователя на основе CV на этапе принятия решения о возможности его участия в конкретном исследовании.

Оценка профессиональной биографии потенциальных исследователей при рассмотрении вопроса о выдаче разрешения на проведение исследования предусмотрена и нашим законом. Таким образом, лица, чей опыт или квалификация вызывают сомнения, могут быть не одобрены в качестве исследователей на этапе получения разрешения, и нет необходимости в существовании столь жесткого требования.

Для не вполне знакомого с предметом читателя представляется необходимым также пояснить, что представляет собой деятельность исследователя в рамках клинических исследований. Она не включает каких-то самостоятельных «исследовательских» действий, по сути, она мало отличается от рутинной практики ведения больных. В задачу врача-исследователя входит набор пациентов, удовлетворяющих критериям отбора в исследование, проведение терапии строго в соответствии с протоколом, сбор необходимых анализов и данных и направление их спонсору. Главное требование к исследователю – необходимость точного следования протоколу и четкого заполнения всей документации. Что же касается деятельности главного исследователя, то его функции сводятся скорее к организационно-административным. Исходя из того, что никаких сложных специфических навыков деятельность исследователя от врача не требует, введение законодательного требования о наличии пятилетнего опыта работы по программам клинических исследований представляется избыточным.

Принятие нормы привело к существенному сокращению доступности клинических исследований для российских исследователей, в первую очередь в отдаленных от столицы регионах страны. Так, по самым скромным оценкам, в результате введения данной нормы рынок действующих исследователей сократился на 25-35%. Невозможно открывать новые центры в регионах, где нет врачей с указанным опытом участия в исследованиях.

Требование о необходимости наличия лечебной специальности, соответствующей проводимому клиническому исследованию, еще больше сократило количество действующих квалифицированных исследователей. Так, врачи-терапевты лишены возможности принимать участие в большом числе исследований. В рутинной медицинской практике врачи-терапевты занимаются лечением широкого спектра заболеваний, что крайне актуально для регионов России, отдаленных от Москвы и Санкт-Петербурга, где количество докторов, имеющих узкую лечебную специализацию, значительно ниже. В силу отсутствия соответствующего диплома послевузовского образования эти врачи, тем не менее, имеют полное право лечить больных, однако лишаются права принимать участие в исследованиях. Пациенты же в свою очередь, особенно в отдаленных российских регионах, лишились права принять участие в исследовании, поскольку не всегда имеют доступ к врачу, имеющему соответствующую лечебную специальность.

Кроме того, наличие подобного требования сводит на «нет» проведение исследований в узких областях, где разработка новых препаратов почти не ведется либо ограничена. Примером такой сферы может служить туберкулез. В России крайне мало специалистов-фтизиатров, имеющих пятилетний опыт участия в исследованиях. Таким образом, несмотря на недопустимо широкую распространенность заболевания в нашей стране, возможности для проведения исследований новых препаратов для его лечения крайне ограничены.

Возможно, при введении данной нормы кто-то посчитал, что таким образом удастся повысить качество получаемых данных и добиться большей защиты пациентов. Представляется, что это крайне недалёковидная точка зрения. В реальности такой подход ведёт к прямо противоположным результатам, а именно – к ограничению конкуренции среди врачей, к высокой концентрации протоколов клинических исследований в руках ограниченного количества исследователей и, соответственно, к снижению качества проводимых исследований и одновременному росту их стоимости.

Кроме того, такой подход вступает в противоречие со стратегией инновационного развития фармацевтической сферы, поскольку вводит фактор, существенно тормозящий развитие важнейшего сектора инноваций – рынка клинических исследований. Норма, препятствующая проведению исследований в России, неизбежно ведёт к замедлению, в том числе, развития отечественной фармацевтической индустрии.

Аккредитация медицинских организаций на право проведения клинических исследований

Согласно закону, для участия в клиническом исследовании медицинская организация должна иметь специальную аккредитацию. Аналогичная норма содержалась и в законе «О лекарственных средствах». Однако в дореформенное время процесс носил скорее нотификационный характер и не представлял столь серьёзного административного барьера, каким стал сейчас.

В чем же основные проблемы системы аккредитации? Прежде всего, это дополнительный, совершенно лишний бюрократический процесс. Как в России обстоят дела с получением различного рода разрешений, необходимостью периодически вносить изменения, вовремя менять разрешительный документ при истечении срока его действия, наверное, не надо рассказывать никому. Но аккредитация принесла вслед за собой целую цепочку дополнительных проблем. Например, исторически в России многие кафедры медицинских ВУЗов базируются в различных медицинских учреждениях, и далеко не все из них относятся к собственной структуре ВУЗа. Зачастую взаимодействие кафедр и больниц осуществляется на основе хозяйственных договоров или договоров о сотрудничестве. Это логично, ведь не всегда ВУЗ имеет собственные больницы, способные удовлетворить потребности в медицинской практике, осуществляемой данным учебным заведением. Следуя сложившейся структуре взаимоотношений, формировалась в России и практика проведения исследований. Зачастую исследователями выступают профессора ВУЗов, чьи кафедры базируются в городских или областных больницах. Ранее, до вступления в силу закона «Об обращении лекарственных средств», в разрешении на проведение исследования указывалось, что оно проводится кафедрой ВУЗа «А» на базе больницы «Б». С введением аккредитации такая практика была поставлена под вопрос. Минздравсоцразвития стал отказывать в указании в разрешении на проведение исследования больниц, на базе которых ВУЗ проводит исследование. С чем это связано?

Дело в том, что аккредитация принесла вслед за собой и понятие «место проведения исследования». В качестве таковых в свидетельстве об аккредитации указывались лишь адреса, перечисленные в лицензии на медицинскую деятельность. А далее у чиновников Минздравсоцразвития возник логичный вопрос – если в аккредитации указан один адрес, почему в решении на проведения исследования дополнительно к нему должен указываться другой, по которому фактически базируется кафедра? И они стали исключать записи о том, что исследование проводится на базе конкретной больницы. Казалось бы, выход из этой ситуации простой – чтобы не возникало вопросов, надо получить аккредитацию и на ВУЗ, и на больницу, где расположена кафедра. Однако это не решает проблемы. Для получения разрешения на исследование надо, в том числе, представить документы на главного исследователя. А он в данной ситуации один – профессор, официально трудоустроенный в ВУЗе, а физически работающий в больнице. Получить разрешения на оба учреждения с одним и тем же главным исследователем невозможно. При этом не стоит забывать, что главный исследователь еще

должен обладать пятилетним опытом участия в исследовании. Получается замкнутый круг. ВУЗы имеют профессиональные кадры, но не имеют достаточного количества баз. Базы хотят участвовать в исследованиях, но часто не могут быть заявленными в качестве самостоятельных центров, поскольку испытывают недостаток в специалистах, отвечающих необходимым критериям. А официально оформить их взаимодействие не дает система аккредитации, которая четко привязала исследование к «месту осуществления деятельности».

Возникшая ситуация вызывает много тревог у участников рынка при работе по схеме «кафедра ВУЗа на базе больницы». С одной стороны схема легальная, существующая много-много лет, никто из нее секрета никогда не делал. С другой стороны – а вдруг кто-то усмотрит в ней какое нарушение?

В то же время международная практика не требует наличия каких-либо специальных лицензий или аккредитации для медицинских организаций на участие в клинических исследованиях, поскольку для этого не требуется проведения никаких дополнительных процедур, которые выходили бы за рамки лицензии на медицинскую деятельность.

Таких специальных требований не существует и в России. Так, согласно Правилам аккредитации, утвержденным постановлением Правительства от 3 сентября 2010 г. N 683, основным требованием по получению аккредитации является наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности. И единственной особенностью является лишь дополнительное требование о наличии отделения (палаты) интенсивной терапии и реанимации для тех организаций, которые претендуют на проведение исследований I фазы. Но ради одного этого требования не стоило вводить столь сложный механизм, как аккредитация. Достаточно было бы просто ввести эту норму в закон и проверять ее соблюдение при выдаче разрешения на проведение исследования I фазы.

Ведь в любом случае решение об участии конкретного учреждения здравоохранения принимается при рассмотрении заявки на разрешение проведения клинического исследования. В результате же введения системы аккредитации возникло дублирование: сначала клиника должна получить специальное «право» в виде свидетельства об аккредитации, а впоследствии должна быть дополнительно одобрена для участия в конкретном исследовании и внесена в разрешение на проведение клинического исследования.

Страхование в клинических исследованиях

Законом «Об обращении лекарственных средств» введен обязательный вид страхования - личное страхование пациентов, участвующих в клинических исследованиях. В то же время более правильным применительно к регулируемым отношениям представляется страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих организацию и проведение исследований. В международной практике страхуется именно ответственность спонсоров и исследователей.

Неправильный выбор вида страхования привел к созданию ряда концептуальных проблем, создающих угрозу для нормального функционирования механизма страхования в данной сфере, а потенциально и для рынка клинических исследований в целом.

В чем же принципиальное отличие одного вида от другого? Для ответа на этот вопрос нам неизбежно придется углубиться в некоторые юридические тонкости.

1. Правовая природа взаимоотношений

Правовая природа отношений сторон в рамках клинических исследований не соответствует сути личного страхования. По смыслу личного страхования обязательство выплаты страховой суммы

возникает в случае причинения вреда жизни или здоровью застрахованного лица, достижения им определенного возраста или наступления в его жизни иного предусмотренного договором события (ст. 934 ГК РФ). При этом не оговаривается, что вред должен быть нанесен чьими-то виновными действиями. Он может быть результатом воздействия стихии, природных катаклизмов, действий террористов, просто несчастного случая. Проще говоря, речь идет о любом несчастном случае, который привел к причинению вреда жизни или здоровью, вне зависимости от его причин и даже наличия причинителя вреда.

В то же время договор страхования ответственности предполагает страхование риска ответственности лица, чья деятельность может причинить вред. То есть страховая выплата осуществляется тогда, когда вред жизни или здоровью нанесен именно в результате деятельности страхователя или другого лица, на которое может быть возложена ответственность за причинение вреда.

Поскольку в рамках клинических исследований речь идет о деятельности конкретных лиц по разработке препаратов, и именно эта деятельность может потенциально причинить вред пациенту, представляется, что в основе этих правоотношений должна рассматриваться именно ответственность лиц, проводящих исследование, за вред, который может быть результатом либо неизвестного пока действия исследуемого препарата, либо ошибочной медицинской манипуляции.

Необходимо также учитывать, что выплата в рамках личного страхования не освобождает страхователя от возмещения вреда в рамках гражданского законодательства. То есть существующая в настоящее время модель страхования позволяет пациенту получить выплату по договору личного страхования, а параллельно предъявить претензию спонсору или исследователю и взыскать с них дополнительно сумму в счет возмещения причиненного вреда. Такое «двойное» возмещение стало возможным благодаря тому, что с точки зрения права это разные основания для выплаты – требование из договора личного страхования (ст. 934 ГК РФ) и требование из причинения вреда (ст. 1064, 931 ГК РФ).

2. Страховой случай

По закону «Об обращении лекарственных средств» страховым случаем считается смерть пациента или ухудшение его здоровья при наличии причинно-следственной связи между наступлением этого события и участием пациента в клиническом исследовании.

То есть, исходя из понятия личного страхования, пациент вправе обратиться за страховым возмещением по поводу любой возникшей нежелательной реакции на принимаемый в рамках исследования препарат вне зависимости от того, была ли подобная реакция ожидаемой, то есть той, о которой пациент был заведомо предупрежден, либо неожиданной.

Особенностью лекарственных средств является то, что потребительские свойства их как товара представляют собой баланс пользы от применения и риска возникновения нежелательных реакций на действие препарата. Поэтому инструкция к любому лекарственному препарату содержит перечень нежелательных реакций, о возможности наступления которых потребитель предупреждается заранее. И, как правило, чем выше эффективность лекарства, тем обширнее перечень возможных негативных воздействий на организм. При этом производитель не несет ответственности за вред, причиненный здоровью потребителя в отношении таких «ожидаемых» нежелательных реакций.

Однако ответственность наступает в случае возникновения неожиданной нежелательной реакции, не описанной в инструкции к препарату. Такое положение обусловлено положениями гражданского законодательства, в соответствии с которыми вред, причиненный жизни и здоровью гражданина вследствие конструктивных, рецептурных или иных недостатков товара, а также вследствие недостоверной или недостаточной информации о товаре, подлежит возмещению продавцом или

изготовителем товара, независимо от их вины, а также от того, позволял ли уровень научных и технических знаний выявить особые свойства товара или нет.

Представляется, что сходный порядок должен применяться и к правоотношениям в сфере клинических исследований. Потенциальный участник таких исследований в письменной форме предупреждается об уже известных нежелательных реакциях на исследуемый препарат и учитывает их при принятии решения об участии в исследовании.

Существующее же положение, когда вместо страхования ответственности используется личное страхование, дает пациенту право обратиться за возмещением вреда, причиненного здоровью любой нежелательной реакцией на исследуемый препарат, включая ту, о которой заведомо известно, что риск ее наступления стремится к 100%. Представляется, что это не вполне согласуется с общими принципами разумности и справедливости.

При сохранении данного условия велик риск роста злоупотреблений со стороны пациентов, что в итоге может привести к тому, что страховщики откажутся от участия в данном виде страхования. В свою очередь это поставит под угрозу весь процесс проведения клинических исследований.

3. Круг застрахованных лиц (выгодоприобретателей)

Личное страхование предполагает обязательное указание в договоре страхования конкретных застрахованных лиц. В нашем случае это конкретные пациенты, включенные в клиническое исследование.

В то же время круг лиц, которые могут потенциально пострадать в рамках проведения клинических исследований, шире, и является неопределенным. Потенциально вред, причиненный неизвестным пока действием препарата, может быть причинен плоду или будущему ребенку в результате возможной беременности как самой участницы клинического исследования, так и сексуальной партнерши мужчины – участника исследования. Такой риск действительно существует, и фармацевтические компании всегда предупреждают участников о нежелательности наступления беременности у них самих, а также у их сексуальных партнеров. Но в случае, если беременность все же наступит, компания будет нести ответственность за вред, причиненный плоду или ребенку.

Введенная схема страхования неоправданно сузила круг лиц, которые могут потенциально пострадать в результате участия в клиническом исследовании. Данная проблема может быть решена в случае замены личного страхования на страхование ответственности. Так, при страховании ответственности выгодоприобретателями считаются все лица, которым может быть причинен вред лицом, чья ответственность застрахована, соответственно круг лиц не ограничивается только непосредственными участниками исследования.

4. Иные проблемы применения личного страхования

Введение не соответствующего регулируемым правоотношениям вида страхования привело к значительному усложнению всей схемы страхования.

Как было указано выше, личное страхование предполагает, что договор заключается в пользу конкретного лица. Это повлекло за собой требование наличия списочного состава пациентов, включенных в клиническое исследование. Однако на момент заключения договора страхования это требование невозможно выполнить. До начала исследования неизвестно, кто обратится к врачу, кто даст согласие на участие в исследовании, удовлетворит необходимым критериям и будет в него включен. И даже после начала исследования список пациентов может пополняться достаточно долго. Набор в исследование – не одномоментная процедура, это долгий процесс. Он может занимать месяцы, а в длительных исследованиях и несколько лет.

В результате страхователи и страховщики поставлены в сложные условия необходимости постоянного дополнения реестра застрахованных лиц. Эта проблема изначально усугублялась тем, что первая редакция Типовых правил страхования предполагала указание персональных данных пациентов, что было недопустимо с этической точки зрения. Позже это привело к замене требования указания персональных данных на крайне неудобный и громоздкий 33-значный код. Использование такого кода на практике, включая необходимость его вписывания вручную в информационный листок пациента, привело к значительному усложнению работы и увеличению риска ошибки.

Кроме того, согласно утвержденным Типовым правилам, документом, удостоверяющим заключение договора в пользу застрахованного лица, является полис обязательного страхования, выдаваемый каждому застрахованному лицу. Этот документ является обязательным к предъявлению для получения страховой выплаты.

Необходимость выписки персональных полисов для всех пациентов породило дополнительные технические проблемы. Если до введения данного механизма страхования договор страхования распространялся на всех участников конкретного исследования, и пациенту надо было лишь подтвердить факт своего участия в исследовании (представить экземпляр информированного согласия либо иным образом доказать свое участие в исследовании), то теперь он должен иметь на руках также персональный полис. Многократное увеличение и усложнение документооборота значительно усложнило работу страховщиков, страхователей и исследователей. Необходимо также учитывать риск потери страхового полиса пациентом, что может привести к формальному отказу в получении страхового возмещения.

5. Риск наступления страхового случая

Имеющаяся статистика страховых случаев позволяет отнести клинические исследования к деятельности с относительно невысоким уровнем риска.

Так, согласно имеющейся Европейской статистике⁶:

- Немецкий центр 'German KKS Netzwerk — Koordinierungszentren für klinische Studien' сообщил о трех случаях возмещения ущерба с минимальной суммой за период 10 лет (1997-2007), в течение которого в клинические исследования было включено более чем 20 000 участников.

- В Финляндии Финский центр страхования пациентов и Финский фармацевтический страховой пул в период между 2005 и 2010 годами получили 19 обращений за компенсацией, из которых 4 привели к выплате. Согласно EudraCT, с момента вступления в силу Директивы о клинических исследованиях в Финляндии планировалось включить в клинические исследования 299 059 участников;

- В Дании, в соответствии с датской системой страхования пациентов (DPIS), в течение 10 лет от участников клинических исследований было принято 27 обращений за компенсацией. Общая сумма выплат по ним составила приблизительно € 550 000. Согласно EudraCT, с момента вступления в силу Директивы о клинических исследованиях в Дании планировалось включить в клинические исследования 117 450 участников.

Доступная российская статистика позволяет сделать вывод о том, что до вступления в силу закона количество страховых случаев также было очень невелико. Так, согласно данным АОКИ, полученным в результате опроса членов, за период с 2007 по 2009 г. количество застрахованных пациентов компаниями-членами АОКИ составило более 71 тыс. пациентов. При этом ни одного страхового случая не отмечено.

⁶ SANCO/C/8/PB/SF D(2011) 143488 Revision of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC, Concept Paper Submitted for Public Consultation, Brussels, 09/02/2011

После введения новой схемы страхования отмечен резкий рост числа необоснованных обращений пациентов за страховым возмещением. Так, согласно данным крупнейшего оператора на рынке страхования в сфере клинических исследований компании «Ингосстрах», количество первичных обращений (телефонных звонков, писем) возросло после принятия нового законодательства в 8-10 раз. При этом есть основания полагать, что пациенты и родственники не вполне понимают суть страхования и сразу просят выплатить сумму страхового возмещения, не обращая внимания на необходимость установления причинно-следственной связи между участием в исследовании и наступившими последствиями: ухудшением здоровья или смертью. Похоже, что многих привлекают именно размеры сумм, предусмотренных в качестве страхового возмещения.

Это подтверждается тем, что 75% всех первичных обращений связано именно со смертью (выплата по смерти составляет 2 млн. рублей и является максимальной). Учитывая, что подавляющее большинство пациентов, больных серьезными заболеваниями и ставших участниками клинических исследований, могут умереть по причине естественного прогрессирования болезни, по ряду протоколов (в первую очередь онкологических) смертность достигает 100%. Несомненно, родственников таких пациентов привлекает возможность получить крупную сумму денег. Правда после того, как пациенты или родственники узнают, что основанием для выплаты является подтверждение причинно-следственной связи, порядка 80% потенциальных заявителей исчезает. Но, несмотря на это, согласно данным Ингосстраха, число официальных письменных заявлений о выплате возросло с момента введения новой схемы страхования в четыре раза.

Подтверждают негативную тенденцию роста «пациентского экстремизма» и исследователи. Так, бывали случаи, когда пациенты без видимых на то причин (и даже на фоне отмечаемых врачом улучшений состояния) вдруг начинали явно симулировать признаки ухудшения здоровья, отзывали свое согласие на участие в исследовании и обращались за страховым возмещением. Ситуация вполне понятная. Перспектива заработать от 300 тысяч до полутора миллионов (или даже до двух миллионов по факту смерти пациента), особенно в отдаленных регионах нашей страны, представляется весьма заманчивой. Идет ли это на пользу рынку клинических исследований? Вряд ли.

Подводя итог можно констатировать, что принятая схема страхования пациентов в клинических исследованиях породила большое количество проблем как для страхователей, так и страховщиков. По ряду позиций она также ущемляет интересы участников клинических исследований. А с другой стороны ведет к росту «пациентского экстремизма». Решением вопроса могло бы стать изменение вида страхования с личного на страхование ответственности лиц, осуществляющих организацию и проведение клинических исследований.

ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ

Пока мы пытаемся бороться с административными барьерами в своей стране, в Европе уже не только дали надлежащую оценку негативному влиянию избыточного бюрократического давления на рынок, но даже разработали схему лечения.

Предложения Еврокомиссии о пересмотре и упрощении правил клинических исследований направлено на повышение привлекательности Евросоюза для развития этой сферы, говорится в пресс-релизе Еврокомиссии⁷, опубликованном 17 июля 2012 г.

Причиной для таких заявлений стала серьезная обеспокоенность Еврокомиссии сокращением числа клинических исследований в Европе. Так, согласно упомянутому пресс-релизу, неблагоприятная для сферы клинических исследований нормативная база привела к сокращению их числа на 25% в период с 2007 по 2011 г. И если в 2007 г. количество заявок на проведение исследований в странах Евросоюза составляло 5 000, то к 2011 г. оно уменьшилось до 3 800 заявок.

По расчетам Еврокомиссии в случае принятия новые меры позволят с одной стороны ускорить и упростить процедуру разрешения и отчетности в клинических исследованиях, с другой - сохранить высокую степень гарантий безопасности участников и надежность получаемых данных.

Еврокомиссар по здравоохранению и потребительской политике Джон Далли отметил, что пациенты в Европе должны иметь доступ к самым инновационным клиническим исследованиям, которые необходимы на разработки новых лекарственных средств и совершенствования уже имеющихся препаратов. По его словам новые правила значительно облегчат управление клиническими исследованиями, сохранив при этом высокий уровень безопасности пациентов, надежности и достоверности данных. 800 миллионов евро в год могут быть сэкономлены за счет сокращения регуляторных затрат, что поможет стимулированию R&D в Евросоюзе, способствуя тем самым экономическому росту.

В случае принятия новые правила заменят Директиву по клиническим исследованиям 2001 г. Предложенные изменения будут предметом обсуждения в Парламенте и Совете ЕС. Ожидается, что они вступят в силу в 2016 г.

Напомним для справки, что на сегодняшний день европейский рынок значительно превосходит российский по количеству проводимых исследований. Так, если на европейские страны приходится около 30% мирового рынка клинических исследований, то доля России составляет в нем лишь 1,5%. Представляется, что на фоне планируемых Европой изменений продолжение существования неоправданных административных барьеров в России увеличит эту разницу еще больше.

⁷ <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/12/795&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>