

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ №6**
итоги 2012 года

МОСКВА 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	4
СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ	14
КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСПЕКЦИЙ FDA	18
ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ИНИЦИАТИВЫ	21
ОТЧЕТ ПО ПРОЕКТУ ЕВРОКОМИССИИ «COOPERATION IN THE FIELD OF CLINICAL TRIALS/СОТРУДНИЧЕСТВО В ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»	24

SUMMARY

Мы несколько задержали выпуск итогового бюллетеня, за что хотим извиниться перед читателями. При этом результаты 2012 г. применительно к сфере клинических исследований оказались довольно интересными, и мы надеемся, что не разочаруем вас.

Напомним, что 2012 г. ознаменовался для российского фармрынка очередными изменениями. Минздравсоцразвития было реформировано в два самостоятельных министерства – Минздрав и Минтруда. Минздрав возглавила Вероника Скворцова. Произошедшие кадровые перестановки дали определенную надежду на положительные изменения в части законодательного обеспечения фармсектора. Насколько эти ожидания оправдались, читайте в разделе «Законодательные инициативы».

В 2012 г. Минздрав выдал 915 разрешений на проведение клинических исследований, что более чем на 60% превышает результаты 2011 г. Это также абсолютный рекорд за всю историю ведения статистики. Оценивая итоги года по этому показателю, можно было бы назвать их блестящими. Если бы не одно большое «но» - значительные структурные изменения рынка и причины, их вызвавшие.

Значительный рост общего числа выданных разрешений был обусловлен в первую очередь настоящим бумом исследований биоэквивалентности. Так, число таких исследований иностранных препаратов выросло почти в шесть раз и составило 107 разрешений против 19 в 2011 г. Более чем в три раза увеличилось и число разрешений на исследования биоэквивалентности российских спонсоров (212 против 63). В два с лишним раза увеличилось число локальных исследований эффективности и безопасности отечественных спонсоров (165 против 80), в 1,8 раз - число локальных исследований иностранных производителей (62 против 35). В то же время число разрешений на международные исследования (ММКИ) осталось на том же уровне: 369 разрешений в 2012 г. против 370 в 2011 г.

В итоге доля ММКИ в общей структуре рынка в 2012 г. уменьшилась с 60% (средний показатель за 8 предыдущих лет) до 40%. А доля исследований биоэквивалентности достигла 35% против среднего 15,1%. Доля локальных исследований эффективности и безопасности практически не изменилась: 7% против среднего показателя в 5,6% для иностранных спонсоров и 18% против 19,8% для отечественных.

Анализ сектора локальных исследований эффективности и безопасности показал, что большую его часть занимают также исследования дженериков. В целом можно сделать вывод, что российский рынок клинических исследований, до этого бывший, несомненно, инновационным, за один год сделал существенный крен в сторону дженериков. На наш взгляд, такие структурные изменения рынка являются следствием принятого в 2010 г. закона «Об обращении лекарственных средств».

Следующей темой выпуска стал анализ того, как распределяются ММКИ по территории России. Лидирующие позиции, как и ожидалось, за Санкт-Петербургом и Москвой. Третье место, достаточно неожиданно для нас, заняла Ярославская область.

Традиционно подведены итоги года в части мониторинга сроков выдачи разрешительных документов. Средний срок выдачи разрешений на проведение исследований в 2012 г. составил 116 дней, что на 14 дней лучше, чем в 2011 г. Улучшились сроки и по иным видам подач. Так, срок выдачи разрешений на ввоз препаратов составил 18 дней против 30 дней в 2011 г., а срок получения разрешения на ввоз/вывоз биологических материалов – 20 дней против 34 дней в 2011 г.

Отдельный раздел этого выпуска мы посвятили вопросу качества ММКИ, проводимых в России. В основу оценки были взяты данные результатов инспекций FDA.

Еще одним сюжетом бюллетеня стал экспертный отчет, подготовленный в рамках проекта Еврокомиссии по сравнительному анализу законодательств ЕС и России в области клинических исследований.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 2012 г. Министерство здравоохранения выдало 915¹ разрешений на проведение клинических исследований, что более чем на 60% превышает общее число разрешений, выданных в 2011 г. (таблица 1). Кроме того, это абсолютный рекорд за всю историю ведения статистики с 2004 г. При этом количество разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) осталось на том же уровне: 369 разрешений в 2012 г. против 370 в 2011 г.

За счет каких сегментов рынка произошел столь значительный рост общего числа выданных разрешений? В первую очередь стоит отметить почти шестикратный по сравнению с прошлым годом рост количества исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров (107 против 19). Более чем в три раза увеличилось и количество выданных разрешений на тот же вид исследований российских спонсоров (212 против 63). В два с лишним раза увеличилось число локальных исследований эффективности и безопасности отечественных спонсоров (165 против 80), в 1,8 раз - число локальных исследований иностранных производителей (62 против 35).

Таблица 1

Выданные разрешения на клинические исследования: 2012 vs. 2011 гг.						
	Всего	ММКИ	Локальные КИ (иностраные спонсоры)	Биоэквивалент- ность (иностраные спонсоры)	Локальные КИ (российские спонсоры)	Биоэквивалент- ность (российские спонсоры)
2012 г	915	369	62	107	165	212
2011 г.	567	370	35	19	80	63
2012 г. vs. 2011 г., %	61,4%	-0,3%	77,1%	463,2%	106,3%	236,5%

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Более наглядную картину изменений, произошедших на рынке в 2012 г., дает сравнение данных по числу выданных разрешений на разные виды исследований с 2004 по 2012 г. (график 1).

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.

График 1



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

Как видно из графика, с 2005 по 2008 г. общее количество разрешений последовательно росло, причем доли различных видов исследований оставались примерно одинаковыми. Небольшой спад, отмеченный в 2009 г., по всей видимости, был следствием глобального экономического кризиса - в этом году снижение количества исследований наблюдалось практически во всем мире. В 2010 г. в России был принят и вступил в силу закон «Об обращении лекарственных средств» и в результате перестройки регуляторной системы работа по выдаче разрешений на клинические исследования была остановлена в течение почти целого квартала. Это и послужило причиной снижения общего числа разрешений, выданных за 2010 г. В 2011 г. работа системы налаживалась, и по итогам года удалось выйти на дореформенный уровень.

2012 г. резко выделяется из общей картины значительным ростом общего числа выданных разрешений. При этом на графике хорошо видно, что этот рост обусловлен в первую очередь нетипично большим по сравнению с прошлыми годами количеством исследований биоэквивалентности как российских, так и иностранных спонсоров. Для еще большей наглядности посмотрим, как изменилась по итогам года структура рынка.

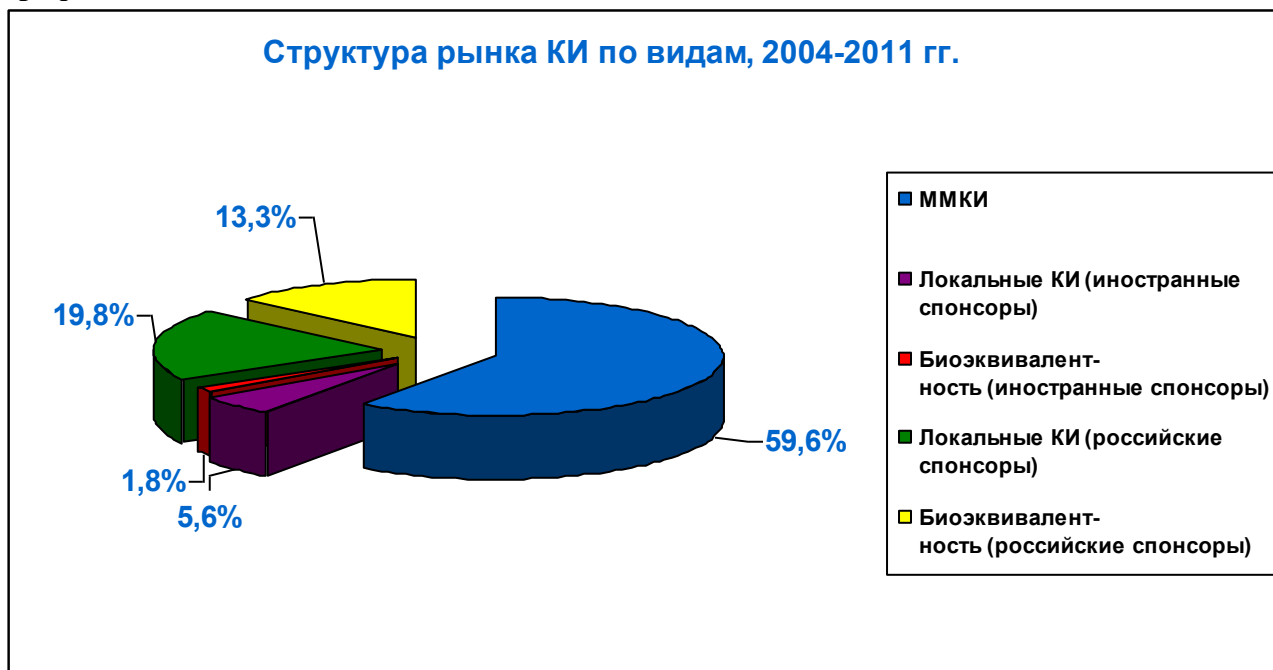
На графике 2 представлена структура рынка клинических исследований по видам за 2012 г. Для сравнения приведен также график 3, отражающий среднее соотношение долей различных видов исследований за период 2004-2011 гг., в течение которого упомянутое соотношение характеризовалось достаточной стабильностью.

График 2



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

График 3



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

Из приведенных графиков видно, что доля ММКИ в 2012 г. уменьшилась почти на 20% (с 59,6% до 40%). При этом доли локальных исследований эффективности и безопасности как иностранных, так

и российских спонсоров практически не изменились: 7% против среднего показателя в 5,6% для иностранных спонсоров и 18% против 19,8% для отечественных.

Таким образом, 20-процентное сокращение доли ММКИ обусловлено существенным ростом двух оставшихся секторов – исследований биоэквивалентности иностранных и российских спонсоров. Так, для российских препаратов доля этого вида исследований в 2012 г. достигла 23% рынка против среднего за предыдущие годы показателя в 13,3%. Доля исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров также увеличилась на значительную величину – с 1,8% до 12%. В результате совокупная доля исследований биоэквивалентности за один год достигла 35% против среднего 15,1%.

Чем можно объяснить столь значительный рост числа исследований данного вида? Как минимум два фактора кажутся очевидными. Первое – это обещанный в 2012 г. патентный обвал на мировом фармрынке. Второе – это прямое влияние принятого в 2010 г. закона «Об обращении лекарственных средств», согласно которому для регистрации лекарственного препарата в России необходимо представить результаты исследований с участием российских центров. Свое практическое воплощение данная норма в первую очередь нашла в секторе генерических препаратов. Как результат нашу страну буквально захлестнула волна исследований биоэквивалентности.

На графиках 4 и 5 представлена динамика выдачи разрешений на локальные исследования эффективности и безопасности и на исследования биоэквивалентности иностранных и отечественных спонсоров с 2004 по 2012 г. Видно, что если до 2012 г. в секторе локальных исследований преобладали исследования эффективности и безопасности, то в последний год картина поменялась. Теперь число исследований биоэквивалентности превышает число локальных исследований эффективности и безопасности как у иностранных, так и у отечественных производителей.

График 4



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

График 5



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

Если с исследованиями биоэквивалентности все более-менее ясно – это исследования генерических препаратов, проводимые с целью их регистрации, то с категорией, условно называемой нами локальными исследованиями эффективности и безопасности, сложнее. В нее попадают исследования разных групп препаратов - оригинальных, генерических (для тех лекарственных форм, для которых невозможно проведение исследований биоэквивалентности), биоаналогов, гомеопатических препаратов, новых комбинаций хорошо известных веществ и пр. Это могут быть исследования, проводимые с целью регистрации, либо пострегистрационные.

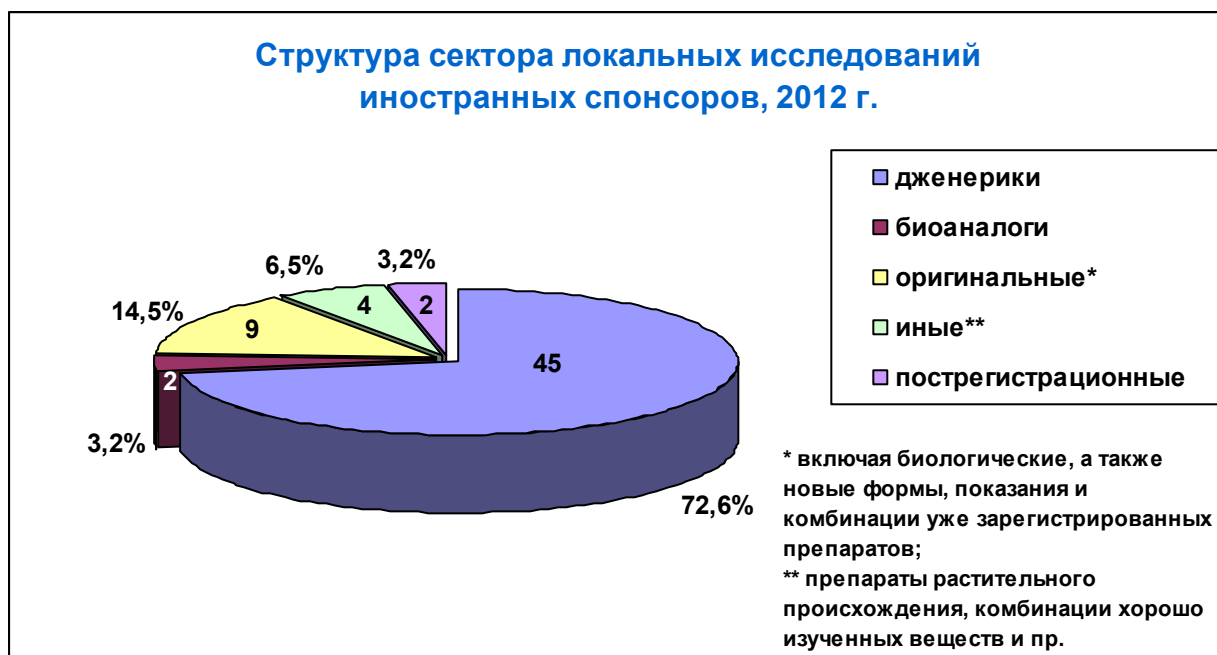
Реестр Минздрава не содержит четкой классификации разрешенных исследований, поэтому мы решили самостоятельно классифицировать их и проанализировать структуру сектора локальных исследований эффективности и безопасности.

Так, мы сразу выделили пострегистрационные исследования IV фазы, не включая в их число те, которые проводятся с зарегистрированными препаратами по новым показаниям, формам или дозировкам. К оригинальным мы отнесли исследования как чисто «химических» препаратов (или так называемых малых молекул), так и биологических препаратов, а также исследования по новым лекарственным формам, дозировкам и показаниям. К иным – исследования гомеопатических средств, новых комбинаций хорошо изученных веществ, препаратов растительного и животного происхождения и прочих подобных средств. Также мы выделили в отдельные группы генерические препараты и биоаналоги.

Полученные данные для локальных исследований иностранных и отечественных спонсоров представлены на графиках 6 и 7 соответственно.

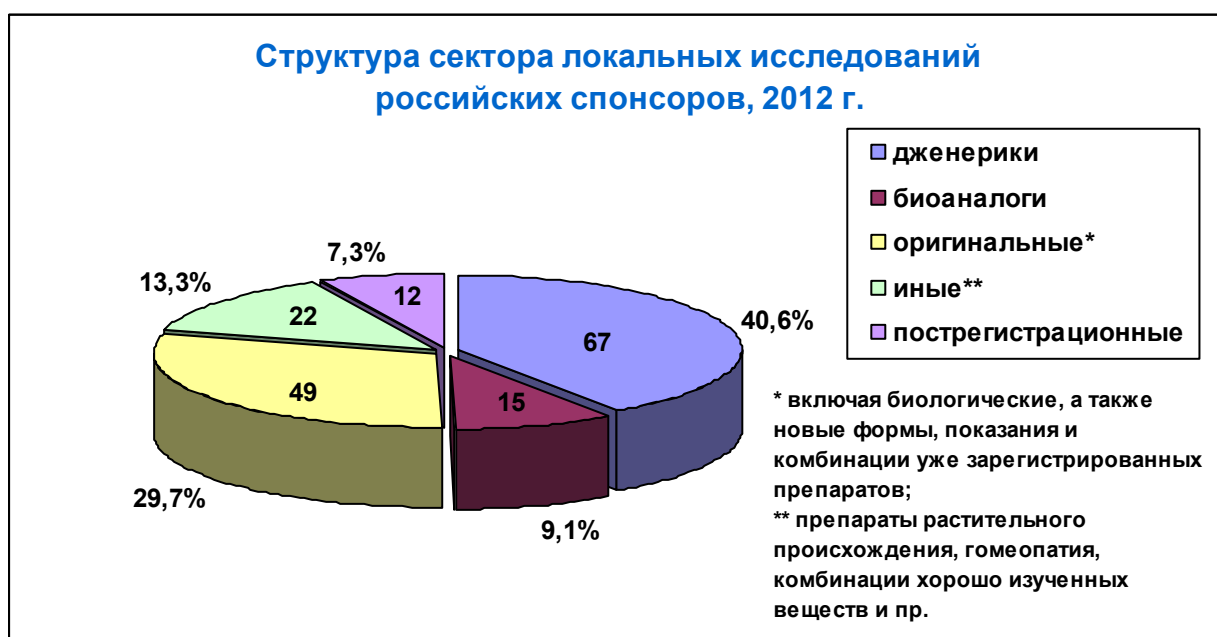
Мы осознаем, что предложенная нами классификация небызупречна и достаточно относительна. Пришлось также столкнуться со сложностью при попытке классифицировать некоторые отечественные препараты, поскольку лишь по названию протокола и препарата (то, что дает нам реестр Минздрава) в ряде случаев было нелегко понять, что за лекарственное средство изучается. Но, даже зная это, непросто было определиться, отнести ли изучаемое средство к «оригинальным» либо «иным», учитывая природу его происхождения. Поэтому, вполне вероятно, соотношение двух названных долей несколько иное. Однако в целом полученные данные дают неплохое представление о тех процессах, которые в настоящее время происходят в секторе локальных клинических исследований.

График 6



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

График 7



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

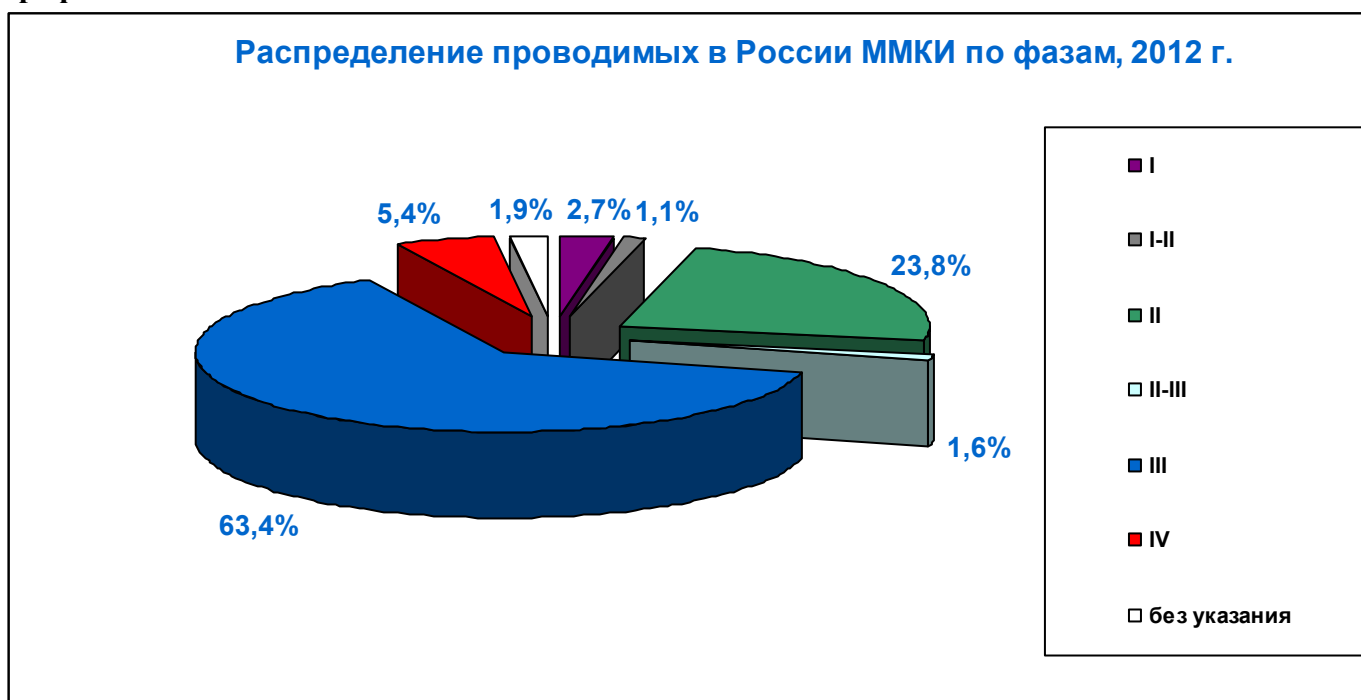
Данные о распределении ММКИ по фазам представлены в таблице 2 и на графике 8. Поскольку реестр Минздрава в настоящий момент не предполагает специального указания фазы исследования, а в названии протокола она содержится не всегда, нам пришлось уточнять соответствующие данные по американскому и европейскому реестрам www.clinicaltrials.gov и www.clinicaltrialsregister.eu

Таблица 2

Распределение проводимых в России ММКИ по фазам, 2012 г.							
	I	I-II	II	II-III	III	IV	без указания
I квартал 2012 г.	2	~	22	~	63	4	~
II квартал 2012 г.	3	2	20	2	58	7	2
III квартал 2012 г.	3	1	24	2	60	3	2
IV квартал 2012 г.	2	1	22	2	53	6	3
Всего за 2012 г.	10	4	88	6	234	20	7

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

График 8



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

Традиционно наибольшую долю проводимых в России ММКИ занимают исследования III фазы (63,4%). Далее следуют исследования II фазы (23,8%). Доля исследований I фазы по итогам 2012 г. составила 2,7%.

Напомним, что согласно действующему требованию закона «Об обращении лекарственных средств», в России невозможно проводить исследования I фазы для препаратов иностранного производства с участием здоровых добровольцев. Этот запрет не распространяется на участие больных пациентов. По итогам года в число разрешенных ММКИ этой фазы вошли три исследования препаратов для лечения онкологических заболеваний, три для лечения ревматоидного артрита, по одному исследованию пришлось на препараты, разрабатываемые для лечения гепатита С, шизофрении и шизоаффективных расстройств, дислипидемии и рассеянного склероза. При этом в одном из исследований противоопухолевых препаратов, а также в исследовании средства от рассеянного склероза речь шла об участии специфической группы пациентов с нарушением функции печени.

Подводя итоги года, мы также решили посмотреть, как распределяются ММКИ по территории России – по федеральным округам и по субъектам федерации. Такой анализ стал возможным благодаря тому, что реестр Минздрава теперь позволяет видеть медицинские центры, в которых запланированы разрешенные исследования.

При распределении общего количества разрешенных ММКИ по регионам мы исходили из того же принципа, который используется ресурсом www.clinicaltrials.gov. А именно – если одно и то же исследование проводится в центрах, расположенных в различных субъектах, то оно засчитывается для каждого субъекта. Поэтому суммарные данные по регионам превышают общее число выданных в 2012 г. разрешений на ММКИ (369 разрешений).

На рисунке 1 показано распределение ММКИ по федеральным округам. Таблица 3 содержит те же данные, но уже по субъектам Российской Федерации. В таблицу не включены субъекты, где не оказалось медицинских организаций, принимающих участие в разрешенных за год ММКИ.

Рисунок 1. Распределение разрешенных в 2012 г. ММКИ по территории Российской Федерации



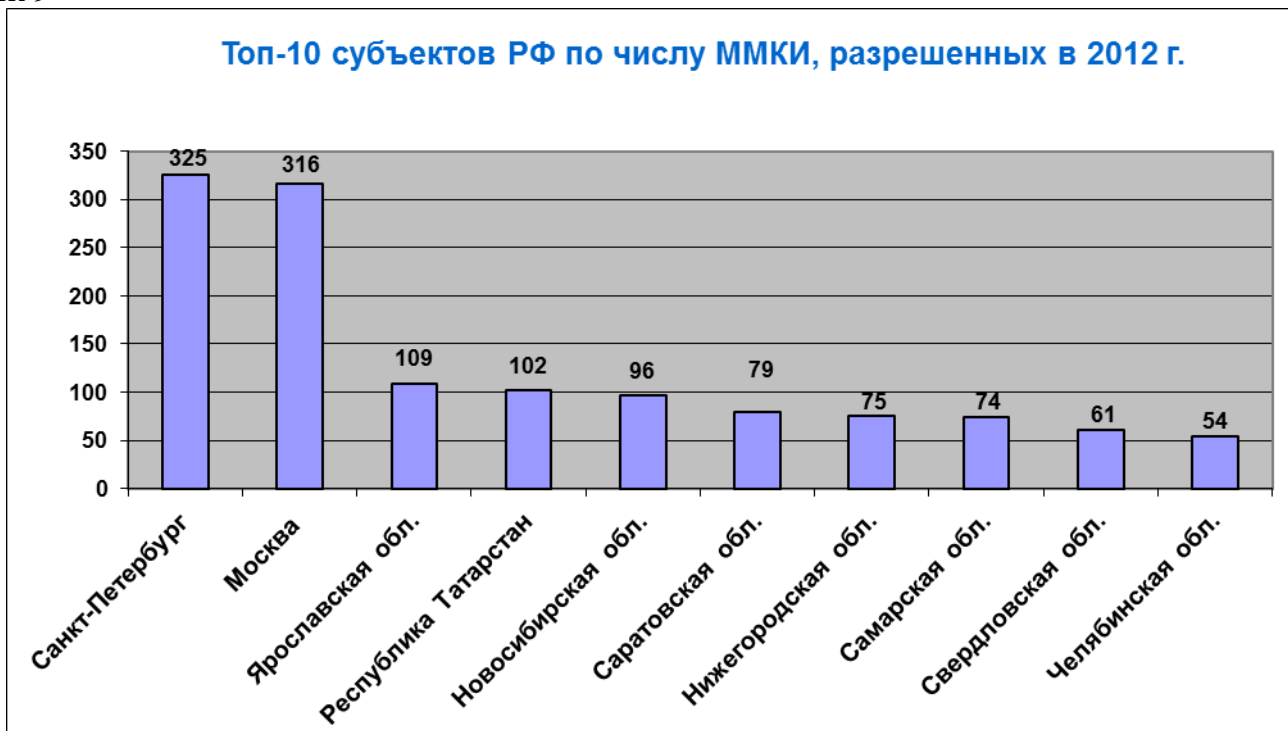
Таблица 3

Название региона	Количество КИ	Название региона	Количество КИ
Центральный федеральный округ	340	Северо-Кавказский федеральный округ	54
Москва	316	Ставропольский край	52
Ярославская область	109	Республика Северная Осетия - Алания	2
Смоленская область	46	Кабардино-Балкарская Республика	1
Рязанская область	39	Сибирский федеральный округ	167
Тульская область	25	Новосибирская область	96
Липецкая область	24	Кемеровская область	49
Курская область	23	Томская область	48
Ивановская область	22	Алтайский край	46
Московская область	21	Красноярский край	31
Калужская область	16	Омская область	14
Воронежская область	14	Иркутская область	13
Владимирская область	7	Забайкальский край	7
Белгородская область	6	Уральский федеральный округ	105
Тамбовская область	6	Свердловская область	61
Орловская область	4	Челябинская область	54
Тверская область	2	Тюменская область	13
Южный федеральный округ	76	Приволжский федеральный округ	235
Краснодарский край	44	Республика Татарстан	102
Ростовская область	31	Саратовская область	79
Волгоградская область	18	Нижегородская область	75
Северо-Западный федеральный округ	326	Самарская область	74
Санкт-Петербург	325	Республика Башкортостан	40
Архангельская область	41	Оренбургская область	20
Республика Карелия	25	Пермский край	19
Ленинградская область	10	Кировская область	10
Новгородская область	5	Пензенская область	8
Мурманская область	2	Удмуртская Республика	8
Дальневосточный федеральный округ	2	Ульяновская область	6
Приморский край	2	Республика Марий-Эл	4
Амурская область	1	Республика Мордовия	1
		Чувашская Республика	1

Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На графике 9 представлены Топ-10 субъектов Российской Федерации по числу проводимых ММКИ, разрешения на которые получены в 2012 г. Безусловными лидерами являются Санкт-Петербург (325 исследований) и Москва (316 исследований). На третьем месте оказалась Ярославская область (109 исследований).

График 9



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

График 10 дает общую картину активности субъектов Российской Федерации в проведении ММКИ. 28 субъектов (34%) вообще не участвуют в проведении ММКИ, разрешения на которые получены в 2012 г. Остальные 55 субъектов участвуют с той или иной долей активности.

График 10



СРОКИ ВЫДАЧИ РАЗРЕШЕНИЙ

Согласно данным проводимого АОКИ мониторинга средние сроки выдачи разрешительных документов в 2012 г. сократились по сравнению с аналогичными показателями 2011 г. (см. Информационно-аналитический бюллетень №4), подтвердив тенденцию, уже отмеченную нами в I полугодии 2012 г. (см. Информационно-аналитический бюллетень №5). Однако показатели по отдельным позициям все еще достаточно далеки от норм, установленных законом «Об обращении лекарственных средств».

По итогам года средний срок выдачи разрешений на проведение клинического исследования составил 116 дней (таблица 4) против 130 дней в 2011 г. Напомним, что по законодательству этот срок составляет 41 рабочих или 57 календарных дней. Срок выдачи разрешений на ввоз препаратов составил 18 дней против 30 дней в прошлом году, а срок получения разрешения на ввоз/вывоз биологических материалов – 20 дней против 34 дней в 2011 г. В результате суммарный средний срок, требующийся заявителю на получение необходимых для начала исследования разрешений, сократился по сравнению с 2011 г. на 29 дней и составил 135 дней против 164 дней (таблица 5).

На одинаковую величину - 28 дней улучшились средние сроки получения разрешений на внесение изменений в протокол (64 против 92 дней в 2011 г.) и выдачи иных видов разрешений: продление исследований, одобрение дополнительных центров, увеличение количества пациентов и пр. (41 против 69 дней в 2011 г.).

Таблица 4

Сроки выдачи основных разрешений, 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	116	22	410	199
на ввоз препаратов	8/12	18	4	63	268
на ввоз/вывоз биообразцов	13/19	20	5	86	598
на внесение изменений в протокол	34/48	64	9	246	342
иные подачи (продление КИ, доп. центры, доп. пациенты, проч.)	25/35	41	9	249	585
на проведение КИ + разрешения на ввоз/вывоз	54/76	136	~	~	~

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

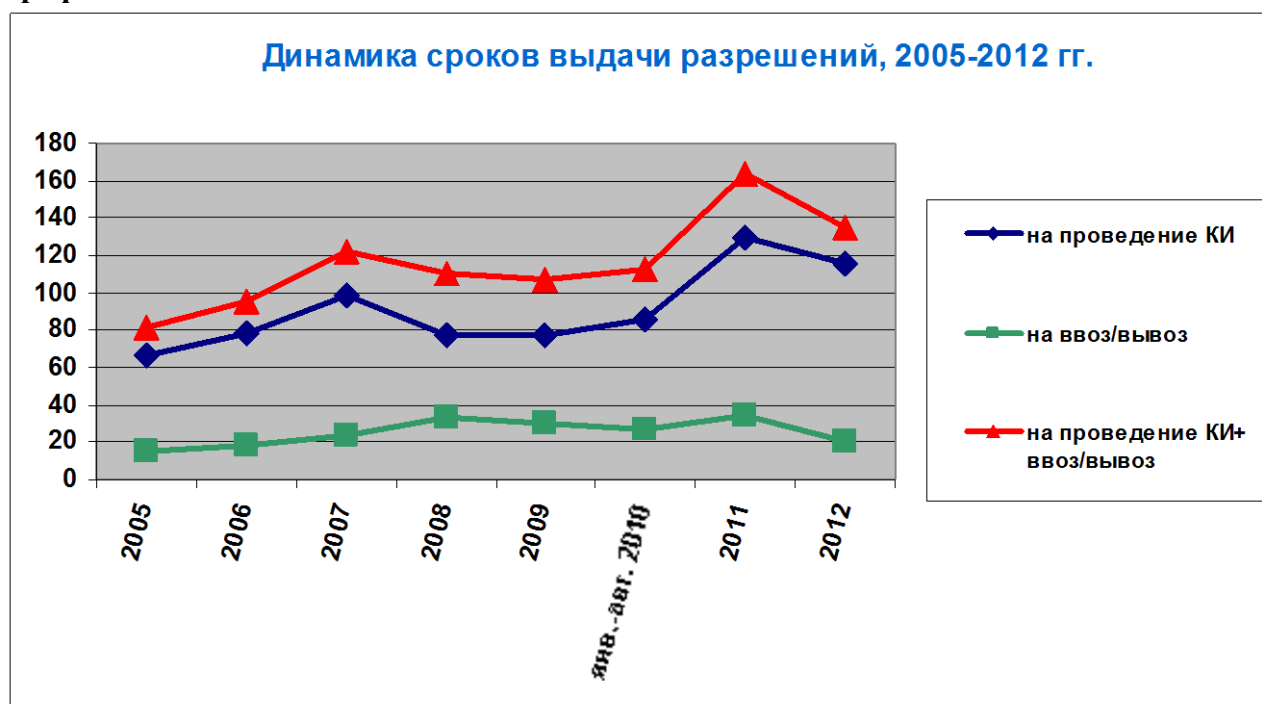
Таблица 5

Динамика сроков выдачи разрешений, 2005-2012 гг.								
	2005	2006	2007	2008	2009	январь-август 2010 ³	2011	2012
на проведение КИ	66,3	77,8	98,9	77,6	77	85,2	130	116
на ввоз/вывоз	14,9	17,8	23,7	33,1	30,5	26,9	34	20
на проведение КИ+ ввоз/вывоз	81,2	95,6	122,6	110,7	107,5	112,1	164	135

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

На графике 11 динамика средних сроков выдачи разрешений с 2005 по 2012 г. представлена более наглядно. Видно, что по срокам выдачи разрешений на проведение исследований и по суммарному сроку, необходимому заявителям для начала исследования, работа Минздрава все еще уступает показателям Росздравнадзора. В то же время по срокам выдачи разрешений на ввоз препаратов и на ввоз/вывоз биологических образцов министерство опередило своего предшественника.

График 11



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.

Отмеченное улучшение сроков выдачи разрешительных документов наблюдалось не только в средних показателях, но и в процентных долях разрешений, выдаваемых в срок либо с задержкой различной длительности. В таблице 6 представлены данные по нарушениям сроков выдачи разрешительных документов в 2012 г. по сравнению с теми же показателями 2011 г.

Таблица 6

Нарушения сроков выдачи разрешений, 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	2012 г.	2,0%	98,0%	18,1%	38,2%	31,2%	7,5%	3,0%
	2011 г.	1,8%	98,2%	4,7%	30,6%	47,1%	12,3%	3,5%
на ввоз препаратов	2012 г.	28,0%	72,0%	33,2%	19,4%	14,2%	3,7%	1,5%
	2011 г.	4,6%	95,4%	12,0%	15,9%	40,7%	17,1%	9,7%
на ввоз/вывоз биообразцов	2012 г.	54,3%	45,7%	32,8%	10,9%	1,5%	0,3%	0,2%
	2011 г.	13,2%	86,8%	18,6%	36,0%	24,9%	5,7%	1,6%
на внесение изменений в протокол	2012 г.	34,5%	65,5%	30,4%	19,6%	13,7%	1,5%	0,3%
	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.)	2012 г.	48,9%	51,1%	25,8%	15,7%	7,4%	1,7%	0,5%
	2011 г.	15,7%	84,3%	20,8%	19,9%	27,9%	11,5%	4,2%

Источник: мониторинг АОКИ сроков выдачи разрешительных документов

По-прежнему наивысший процент нарушений наблюдается в сроках получения разрешений на проведение клинических исследований. В то же время наибольший прогресс зафиксирован в доле своевременно выдаваемых разрешений на ввоз/вывоз биологических образцов (за год этот показатель

улучшился на 41,1% и составил 54,3% разрешений, выдаваемых в срок), и разрешений по иным видам подач (улучшение составило 33,2% и достигло 48,9% своевременно выдаваемых документов). Наблюдалась подвижка и по срокам выдачи других видов разрешительных документов.

В то же время наметившаяся положительная динамика может в недалеком будущем вновь смениться регрессом. Что заставляет нас так думать?

Первое, это изменившаяся практика выдачи разрешений на проведение исследований. Примерно со второй половины 2012 г. заявителям начали отказывать во внесении изменений в поданные документы по результатам проведенных экспертиз в рамках единого процесса рассмотрения. Вне зависимости от критичности замечания выписывался формальный отказ, после чего заявителю надо было заново подать заявление и весь пакет документов. К концу года такая практика полностью закрепились. Единственное, что не требовалось при такой повторной подаче – вновь оплачивать госпошлину. Правда, и это положение может в будущем измениться, если будут приняты предлагаемые Минздравом поправки в Налоговый Кодекс РФ (*подробнее см. раздел «Законодательные инициативы»*).

Чиновникам такое изменение практики рассмотрения заявлений дает несомненный плюс. Сроки рассмотрения дел формально улучшаются. С выдачей отказа течение срока прекращается и начинает отсчитываться заново с подачей повторного заявления. Что означает такая схема для заявителя? Формально укладываясь в срок, разрешение в итоге будет выдаваться дольше, а, значит, и время до начала исследования увеличится. Что даст это государству? Не будем в очередной раз затрагивать аспект, касающийся выгод для системы здравоохранения от участия в ММКИ и влияния сроков получения разрешений на такое участие. Рассмотрим более элементарную вещь – административную нагрузку на регуляторный орган. Отказываясь от процедуры рассмотрения изменений в рабочем порядке, Минздрав создает себе и экспертным организациям дополнительную работу. Поданное заявление необходимо будет вновь зарегистрировать, направить на экспертизу, провести эту экспертизу и т.д.

Второе, что позволяет нам говорить о возможном ухудшении сроков – это поправки в закон «Об обращении лекарственных средств», подготовленные Минздравом (*подробнее см. раздел «Законодательные инициативы»*). Проектом предполагается увеличение сроков как для экспертизы, так и для технических этапов рассмотрения документов. Общий срок выдачи разрешения на проведение исследования должен увеличиться до 70 рабочих дней против 45 по действующему законодательству. Нет сомнений, что принятие этих изменений дадут чиновникам большую свободу, но вряд ли они заставят их работать быстрее. В результате мы можем получить дальнейшее увеличение времени, необходимого для начала исследований в России.

КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСПЕКЦИЙ FDA

Известно, что качество клинических исследований обеспечивается неукоснительным соблюдением GCP. В свою очередь GCP предусматривает трехуровневую систему контроля – мониторинг (рутинный контроль за ходом исследования со стороны спонсора), аудит (комплексная проверка, проводимая силами самого спонсора или независимой третьей стороны) и инспекция (проверка, осуществляемая уполномоченным государственным органом).

Когда речь идет о выводе нового препарата на международный рынок и, соответственно, о международных исследованиях, качество таких исследований контролируется не только регуляторным органом той страны, на чьей территории проводится исследование, но и ведущими органами стран с развитой регуляторной системой, в первую очередь США и Европейского союза⁴.

Первенство в проведении инспекций в третьих странах, несомненно, принадлежит FDA. Учитывая активность данного органа в части контроля за проводимыми клиническими исследованиями, а также открытость информации о результатах инспекций, данные FDA хорошо использовать для сравнительной оценки качества международных исследований, проводимых в разных странах.

По данным официального сайта FDA, с 1995 по апрель 2013 г. в российских исследовательских центрах было проведено 92 инспекции FDA, направленных на проверку качества проводимых клинических исследований.

Результатом 61 проведенной инспекции стала оценка **NAI** (No Action Indicated, результат, свидетельствующий об отсутствии замечаний);

Результатом 30 инспекции стала оценка **VAI** (Voluntary Action Indicated, отдельные, не критичные замечания, не требующие вмешательства регуляторных органов, исправление которых возлагается на самого исследователя);

1 инспекция закончилась результатом **OAI** (Official Action Indicated, серьезные нарушения, требующие вмешательства регуляторного органа). Данный единственный случай критичной оценки зафиксирован в феврале 2006 г. в Московской городской больнице № 23.

Для сравнения качества проводимых в России исследований ниже приведена таблица результатов инспекций FDA в ряде других стран за тот же период времени - с 1995 по I квартал 2013 г. (таблица 7). Полностью сопоставлять приведенные данные не вполне корректно, поскольку на долю инспекций, закончившихся с тем или иным результатом, влияет общее число инспекций, проведенных в стране. И чем больше выборка, тем точнее общая оценка качества. Мы видим, что количество проведенных в России инспекций FDA значительно, и показатели нашей страны позволяют говорить о действительно высоком качестве проводимых ММКИ.

⁴ К сожалению, данная схема не распространяется на случаи проведения локальных исследований, результаты которых не планируется представлять для регистрации в страны с развитой регуляторной системой. Поэтому объективная оценка качества таких исследований существенным образом затруднена.

Таблица 7

Сравнительная таблица результатов инспекций FDA							
Страна	число инспекций с результатом, 1995 - I кв. 2013 гг.	NAI	NAI, % от общего числа	VAI	VAI, % от общего числа	OAI	OAI, % от общего числа
Северная Америка							
США	4757	2031	42,7%	2509	52,7%	217	4,6%
Канада	141	57	40,4%	84	59,6%	0	0,0%
Мексика	21	6	28,6%	15	71,4%	0	0,0%
Южная Америка							
Аргентина	48	29	60,4%	18	37,5%	1	2,1%
Бразилия	33	18	54,5%	15	45,5%	0	0,0%
Перу	9	4	44,4%	3	33,3%	2	22,2%
Чили	10	6	60,0%	4	40,0%	0	0,0%
Австралия							
Австралия	12	6	50,0%	6	50,0%	0	0,0%
Африка							
ЮАР	42	20	47,6%	21	50,0%	1	2,4%
Азия							
Япония	7	5	71,4%	2	28,6%	0	0,0%
Таиланд	12	5	41,7%	7	58,3%	0	0,0%
Китай	17	6	35,3%	11	64,7%	0	0,0%
Индия	41	23	56,1%	18	43,9%	0	0,0%
Турция	7	1	14,3%	5	71,4%	1	14,3%
Израиль	6	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%
Южная Корея	8	3	37,5%	5	62,5%	0	0,0%
Тайвань	6	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%
Европа							
Австрия	13	2	15,4%	11	84,6%	0	0,0%
Дания	16	9	56,3%	7	43,7%	0	0,0%
Швеция	21	9	42,9%	12	57,1%	0	0,0%

Германия	81	34	42,0%	46	56,8%	1	1,2%
Франция	71	22	31,0%	48	67,6%	1	1,4%
Великобритания	92	30	32,6%	60	65,2%	2	2,2%
Испания	25	14	56,0%	9	36,0%	2	8,0%
Италия	48	27	56,3%	18	37,5%	3	6,2%
Финляндия	15	10	66,7%	4	26,7%	1	6,6%
Нидерланды	24	6	25,0%	16	66,7%	2	8,3%
Бельгия	28	14	50,0%	11	39,3%	3	10,7%
Польша	75	42	56,0%	33	44,0%	0	0,0%
Венгрия	23	9	39,1%	14	60,9%	0	0,0%
Чехия	23	14	60,9%	9	39,1%	0	0,0%
Украина	18	11	61,1%	7	38,9%	0	0,0%
Россия	92	61	66,3%	30	32,6%	1	1,1%

Источник – www.fda.gov (по состоянию на 5 апреля 2013 г.)

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ИНИЦИАТИВЫ

Наверное, мы не сильно ошибемся, если скажем, что 2012 г. стал для фармацевтического рынка России в целом и для рынка клинических исследований в частности годом ожиданий и несбывшихся надежд.

В мае 2012 г., после вступления в должность нового Президента РФ, было сформировано новое правительство. Изменения коснулись и основного регулятора в сфере здравоохранения: Минздравсоцразвития было реформировано в два самостоятельных министерства – Минздрав и Минтруда. Покинула свой пост бывший министр Татьяна Голикова, на ее смену на руководство Минздравом РФ была назначена Вероника Скворцова. Вскоре после назначения последовали кардинальные кадровые изменения во всем министерстве, включая профильный департамент – Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств.

Представители нового министерства практически с самого начала заявили о необходимости подготовки изменений в закон «Об обращении лекарственных средств», в том числе об исправлении допущенных в нем ошибок и о своей готовности в приоритетном порядке работать над данным проектом. Одновременно в фармацевтическом сообществе продолжались активные дискуссии в отношении последствий принятия указанного закона для фармацевтического рынка России.

Проект появился лишь к концу года, вызвав всеобщее разочарование. Вопреки ожиданиям, предложенные Минздравом поправки не учитывали практически ничего из того, что предлагалось отраслевыми ассоциациями и экспертами фармрынка. Так, оставалась неизменной «корявая» система регистрации, в которую искусственно были включены клинические исследования. Сохранялись локальные регистрационные исследования. Исключение было предложено только для орфанных препаратов. Оставались неизменными и другие недостатки регулирования, заложенные действующей редакцией закона «Об обращении лекарственных средств». Говоря о своей готовности изменить ситуацию и провозгласив гармонизацию с международными нормами одним из приоритетов Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 г., Минздрав тем не менее всеми силами встал на защиту «детища» своего предшественника.

Но помимо сохранения практически всех недостатков существующего закона, Минздрав предложил также введение целого ряда новых административных барьеров и препон. Так, для рынка клинических исследований законопроектом создавались три новые проблемы.

Первая – это введение фармацевтической экспертизы образцов лекарственных средств на этапе получения разрешений на клинические исследования. Первая редакция проекта предлагала распространить данное требование на все лекарственные препараты, позже эта норма свелась до требования такой экспертизы лишь для биологических препаратов, что, впрочем, не меняло сути вопроса. И фармсообщество продолжало настаивать: такой подход не соответствует общепринятой международной практике регулирования. В случае введения фармэкспертизы образцов стала бы практически непреодолимым барьером для инновационных препаратов (когда нет еще утвержденных методик контроля качества) и серьезным образом затормозила бы получение разрешений на проведение исследований для остальных групп препаратов. Примечательно, что против введения этой нормы высказались практически все участники рынка – как иностранные, так и отечественные производители и инновационных, и генерических препаратов. Необходимость нововведения была поставлена под сомнение и государственными органами, такими как ФАС и Минэкономразвития. Минздрав же продолжал настаивать на фармэкспертизе для биологических продуктов. Не приводя при этом никаких статистических данных, которые демонстрировали бы проблемы с качеством препаратов, используемых в клинических исследованиях. И лишь перед самым выпуском настоящего бюллетеня стало известно, что ведомство, столкнувшись с небывалым единодушием по этому вопросу, все же согласилось исключить норму о проведении фармэкспертизы образцов из текста законопроекта. Так что есть надежда, что данная проблема решена, и в этой дискуссии поставлена точка.

Вторая проблема для рынка клинических исследований – предложение об увеличении сроков административных процедур для выдачи разрешения на клиническое исследование. В частности, срок для проверки комплектности документов и для назначения экспертиз было предложено увеличить с пяти до десяти рабочих дней. Также с пяти до десяти рабочих дней увеличивается срок информирования заявителей о результатах проведенных экспертиз, еще десять дней законопроект закладывает на рассмотрение повторного заявления на получение разрешения. Срок самих экспертиз было предложено увеличить с 30 до 50 рабочих дней (в более позднем варианте проекта – до 40 рабочих дней). В результате суммарный срок на осуществление всех административных действий увеличивается, согласно проекту, до 70 рабочих дней против 45 по действующему закону.

Напомним, что одним из основных факторов, влияющих на вопрос размещения ММКИ в стране, является время, необходимое для начала исследования. В Европе, как известно, срок рассмотрения заявления не может превышать 60 дней, при этом календарных, а не рабочих. И сейчас рассматривается возможность сокращения данного срока. Российским же Минздравом на законодательном уровне закладывается норма, заведомо ослабляющая позицию нашей страны на международном рынке клинических исследований. Это представляется недопустимым прежде всего с точки зрения достижения целей принятой Минздравом же Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 г., в частности, по усилению глобальной конкурентной борьбы за привлечение стратегических инвестиций в систему здравоохранения и созданию условий, в которых развитие здравоохранения будет привлекательно как для отечественных, так и для зарубежных инвесторов. Напомним также, что четкие и конкурентные сроки были одним из аргументов при принятии действующей редакции закона «Об обращении лекарственных средств». Предлагая увеличение сроков, чиновники фактически расписываются в неготовности исполнять обязательства, взятые на себя лишь 2,5 года назад.

Третья проблема законопроекта - новая редакция статьи 333.32.1 Налогового кодекса РФ. Если в действующей редакции госпошлина в части ММКИ и пострегистрационных исследований уплачивается за выдачу разрешения на проведение исследования, то, согласно предложению законопроекта, ее предполагается уплачивать за проведение соответствующих экспертиз. Это противоречит общему подходу, согласно которому государственная пошлина – это сбор, взимаемый с лиц при их обращении в государственные органы за совершением в отношении этих лиц юридически значимых действий. Действующие нормы Налогового кодекса также говорят о том, что госпошлина взимается за совершение действий уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

В то же время экспертиза проводится не государственным органом, а подведомственным учреждением. Кроме того, сама по себе экспертиза не является юридически значимым действием, она не ведет к возникновению (изменению, прекращению) правоотношений. Заявитель вообще не обращается за указанной экспертизой, он обращается за разрешением на проведение клинического исследования. Заказчиком же экспертизы является Минздрав России.

Изменение положений Налогового кодекса будет иметь совершенно конкретные негативные последствия для заявителей. В настоящее время при получении замечаний экспертных организаций заявитель может исправить их, и повторная уплата госпошлины в таком случае не предусмотрена. При изменении формулировки заявитель будет вынужден вновь уплачивать пошлину при подаче исправленных документов. Существует также вероятность того, что изменение формулировки может стать основанием для злоупотреблений и спровоцирует рост числа необоснованных замечаний и отказов с целью направления заявителей на повторную экспертизу для оплаты ими дополнительных сумм госпошлины.

Возникает также следующий практический вопрос. Как известно, при рассмотрении заявления на проведение исследования осуществляется два вида экспертиз - экспертиза ФГБУ и этическая экспертиза Совета по этике. Законопроектом предлагается единый размер госпошлины за обе экспертизы,

стоимость каждой из них не конкретизируется. В случае, если по одной из экспертиз получено положительное заключение, а по второй отрицательное, повторная оплата и проведение уже пройденной экспертизы представляются ничем не обоснованными.

Объективности ради необходимо также отметить, что последняя (во всяком случае, на момент выпуска настоящего бюллетеня) версия законопроекта включила и несомненно положительное предложение. А именно: замену обязательного вида страхования в клинических исследованиях с личного страхования на страхование ответственности, как это существует в международной практике, и как это было в России до принятия закона «Об обращении лекарственных средств». В случае принятия эта норма позволила бы решить большое количество проблем, существующих сейчас в системе страхования (*подробнее см. Информационно-аналитический бюллетень № 5*).

Каковы шансы предлагаемого Минздравом законопроекта – покажет время. Мы же со своей стороны продолжим прилагать усилия для того, чтобы сделать обсуждение поправок в закон как можно более публичным и всесторонним.

ОТЧЕТ ПО ПРОЕКТУ ЕВРОКОМИССИИ «COOPERATION IN THE FIELD OF CLINICAL TRIALS/СОТРУДНИЧЕСТВО В ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»

В течение 2012 г. экспертами Еврокомиссии совместно с Минздравом России велась работа над проектом “Cooperation in the field of clinical trials/Сотрудничество в области клинических исследований”. Отчет по проекту был подготовлен в сентябре 2012 г., однако публично он стал доступен лишь в начале 2013 г. после публикации документа на сайте Еврокомиссии⁵.

Отчет содержит подробный сравнительный анализ законодательств ЕС и России в области клинических исследований. Сделан общий вывод о том, что «в целом соответствующие нормативно-правовые/законодательные базовые положения для проведения и контроля клинических исследований в ЕС и РФ равносильны» (что позволяет Евросоюзу, в частности ЕМА, принимать результаты клинических исследований, проведенных в российских центрах в соответствии с законодательством РФ).

В то же время выделены законодательные различия, классифицированные авторами отчета по 4 категориям. Всего выделено 17 различий.

Одним из важнейших с точки зрения интересов России представляется требование о проведении локальных регистрационных клинических исследований. В отношении них в докладе отмечено: «В частности, требование повторять исследования на безопасность и эффективность (так называемые локальные регистрационные исследования), результаты которых уже были оценены в процессе «первоначальной» регистрации, и которые подвергают участников исследования ненужному риску (рискам), создают дополнительные затраты для заявителя и отсрочивают доступ населения к современным лекарственным средствам, должно быть пересмотрено.»

Критике также подвергнута норма, согласно которой клинические исследования включены в процесс регистрации: «За исключением так называемых международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ) и пострегистрационных исследований заявления на проведение клинического исследования в РФ могут подаваться исключительно в ходе процесса регистрации». В качестве рекомендации к данному замечанию указано «Связь между процессом регистрации и разрешением на проведение клинического исследования должна быть устранена». Данный подход представляется единственно правильным, поскольку законом «Об обращении лекарственных средств» в России создан уникальный механизм, не имеющий примеров в международной практике. Во всем мире процесс вывода лекарств на рынок построен иначе – сначала производитель изучает свойства будущего препарата, получает доказательства его эффективности и безопасности, на основании чего формирует регистрационное досье и подает заявку на регистрацию.

В отчете также прокомментирована норма закона «Об обращении лекарственных средств» о возможности заключения международных договоров о взаимном признании результатов исследований. Отчет дает однозначный ответ: «Данное положение не действует в ЕС: клинические исследования, проведенные за пределами ЕС, признаются на основании принципов, равносильных положениям Директивы 2001/20/ЕС⁶. Соглашения о взаимном признании используются только в области GMP.». Это в очередной раз подтверждает аргумент о том, что в основе признания клинических исследований вне зависимости от территории их проведения должно лежать исключительно соблюдение международного стандарта ICH GCP, а международный договор о взаимном признании результатов клинических исследований как соглашение между странами – правовой нонсенс.

⁵ Полный текст отчета см: http://ec.europa.eu/health/files/international/report_clinical-trials_sept2012.pdf Перевод отчета на русский размещен также: http://acto-russia.org/files/EPRD_Analytical%20Report_RU.pdf

⁶ В свою очередь положения Директивы 2001/20/ЕС базируются на принципах международного стандарта ICH GCP и Хельсинкской декларации ВМА

Среди иных названных отличий законодательства нашей страны, охарактеризованных как «более строгие» и «превышающие требования ЕС», но при этом не относящиеся к различиям, которые могут затронуть «права, безопасность и здоровье участника исследования, достоверность результатов исследования и, соответственно, принятие результатов клинического исследования в ЕС» названы проблемы, являющиеся явным тормозом для развития сферы клинических исследований в России и неоднократно подвергавшиеся критике со стороны экспертного сообщества:

- Клинические исследования могут проводиться исключительно в соответствии с заранее установленными целями. Данные ограничения (в отношении цели исследования) не отражаются в применимых нормативно-правовых актах ЕС: клинические исследования должны включать «исследовательскую» составляющую и должны быть «научно целесообразными»;
- Прямые контакты заявителя с Советом по этике или Экспертной организацией не разрешены. Эта процедура отличается от установившейся практики в ЕС, где диалог между заявителем и Органами по регулированию обращения лекарственных средств и Комитетами по этике считается предпочтительным.
- Клинические базы для проведения клинических исследований должны быть аккредитованы МЗСР; Данное требование в отношении аккредитации не отражено в применимых нормативно-правовых актах ЕС.
- (Главные) исследователи должны иметь 5-летний опыт проведения клинических исследований, чтобы иметь право действовать в качестве исследователя в клиническом исследовании;
- Закон предусматривает очень строгие правила в отношении проведения клинических исследований на определенных группах уязвимых лиц, превышающие аналогичные правила в ЕС;
- Клинические исследования, проводимые на здоровых добровольцах, т.е. исследования I фазы, с «лекарственными препаратами, произведенными за пределами РФ», запрещены, но разрешены для местных спонсоров. Кроме того, возможны исследования I фазы с иностранными медикаментами с участием пациентов.

Представляется, что устранение этих и иных различий, обозначенных в отчете, позволило бы не только гармонизировать российское законодательство с европейским, но и устранить избыточные административные барьеры, что повысило бы инвестиционную привлекательность нашей страны для международных программ исследований. Пока же, как мы видим на практике, Минздрав продолжает игнорировать полученные результаты, предпочитая собственный путь развития и время от времени предлагая российскому фармрынку новые административные барьеры.