

**АОКИ**

Ассоциация Организаций по  
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ  
БЮЛЛЕТЕНЬ №9**  
I полугодие 2014 года

МОСКВА 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>SUMMARY</b> .....	3
<b>ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	4
<b>ЭКСПЕРТИЗА ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРАКТИКА ОТКАЗОВ</b> .....	8
<b>КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ</b> .....	22
<b>Результаты инспекций FDA</b> .....	22
<b>Результаты проверок Росздравнадзора</b> .....	24
<b>ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ</b> .....	35

## SUMMARY

В I полугодии 2014 г. Минздрав России выдал 363 разрешения на проведение клинических исследований. Это на 10% меньше, чем за тот же период прошлого года. Число разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) уменьшилось на 14,5% (136 исследований против 159). Еще больше, на 34,8% сократилось число исследований биоэквивалентности российских спонсоров (60 разрешений против 92). Число остальных видов исследований несколько подросло, но это не оказало существенного влияния на общее снижение.

В общей структуре рынка в I полугодии текущего года доля ММКИ в очередной раз обновила исторический минимум, опустившись ниже 40%. И в первую очередь не за счет сокращения числа международных исследований, а за счет роста числа исследований дженериков.

В этом выпуске бюллетеня в очередной раз представлен рейтинг активности медицинских организаций, специализирующихся на исследованиях биоэквивалентности. Читатели смогут увидеть, что состав основных игроков этого сектора рынка за прошедшие два года претерпел заметные изменения.

Следующий раздел выпуска посвящен анализу практики экспертизы ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ) и Совета по этике. Выяснилось, что лишь 43,7% заявлений на проведение клинических исследований имеют шанс с первого раза пройти оба экспертных органа (прошлогодний результат – 51,5%). По-прежнему наблюдаются проблемы с разрешением педиатрических исследований, прежде всего из-за экспертизы ФГБУ. Что касается отдельных терапевтических областей, то в наиболее сложной ситуации находится психиатрия (Совет по этике с первого раза одобряет лишь 33,3% протоколов) и неврология (те же 33,3% одобренных протоколов, но уже со стороны ФГБУ). В отличие от прошлогоднего анализа в этот раз мы изучили несколько дополнительных параметров. В частности, оценили, насколько справедливыми считают компания полученные от экспертов замечания, какую стратегию они выбирают для разрешения возникшей проблемы, и какие исходы это за собой влечет.

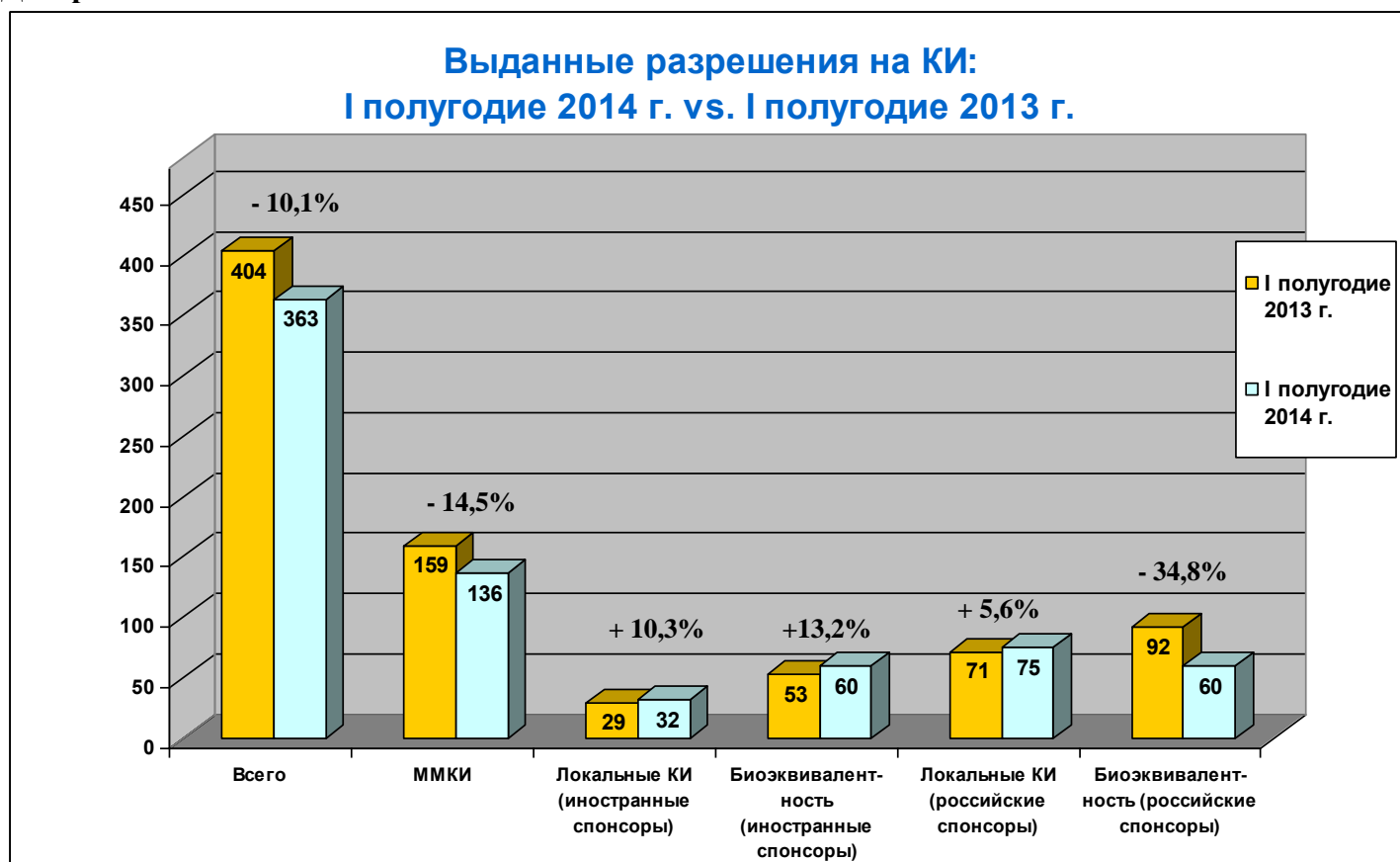
Следующей темой выпуска стало качество клинических исследований. В очередной раз проведен сравнительный анализ результатов инспекций FDA в России и в других странах. Кроме того мы изучили практику проверок Росздравнадзора. Результаты показали, что численный и, главное, качественный состав нарушений в международных и локальных клинических исследованиях существенно различаются. Естественно, не в пользу последних.

Последней темой настоящего бюллетеня стало принятие весной этого года Постановления №536/2014 Парламента и Совета ЕС о клинических исследованиях. Этот документ приходит на смену Директиве 2001/20/ЕС, которую существенно расширяет и дополняет. Постановление начнет применяться через полгода после того, как начнет функционировать новая база данных ЕС по клиническим исследованиям. Ожидается, что это произойдет не раньше середины 2016 г.

## ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В I полугодии 2014 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало 363 разрешения на проведение клинических исследований, что на 10% меньше, чем за тот же период прошлого года (диаграмма 1). Число разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) уменьшилось на 14,5% и составило 136 исследований против 159. Но наибольшее падение – на 34,8%, продемонстрировал сектор исследований биоэквивалентности российских спонсоров (60 разрешений против 92).

Диаграмма 1

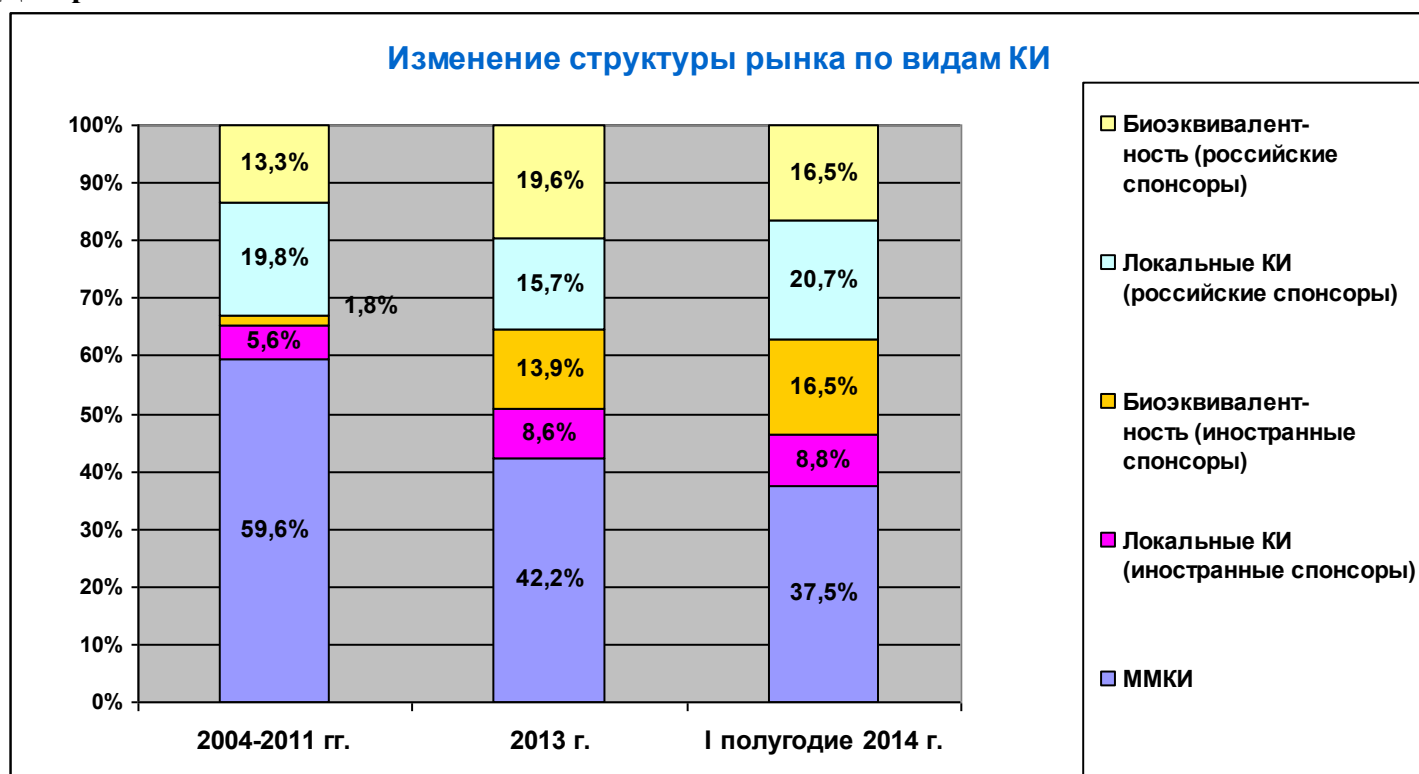


Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)

Оставшиеся три сектора: локальные исследования эффективности и безопасности отечественных и иностранных спонсоров, а также исследования биоэквивалентности последних выросли на 5,6%, 10,3% и 13,2% соответственно. Правда, доля этих видов исследований сама по себе невысока, поэтому совокупный рост по всем трем секторам по сравнению с тем же периодом прошлого года составил всего 14 протоколов. Столь незначительная прибавка не смогла изменить вектор на снижение общего числа разрешенных в I полугодии 2014 г. исследований.

Диаграмма 2 отражает изменение структуры рынка по видам исследований. Постоянные читатели могли заметить, что мы пристально следим за этим показателем с начала действия закона «Об обращении лекарственных средств». И убеждены, что наблюдаемые изменения – прямое следствие данного закона, а именно – введения обязательного требования предоставления данных локальных регистрационных исследований и необходимости проведения так называемых «исследований терапевтической эквивалентности» для тех лекарственных форм дженериков, для которых не проводятся исследования биоэквивалентности.

Диаграмма 2



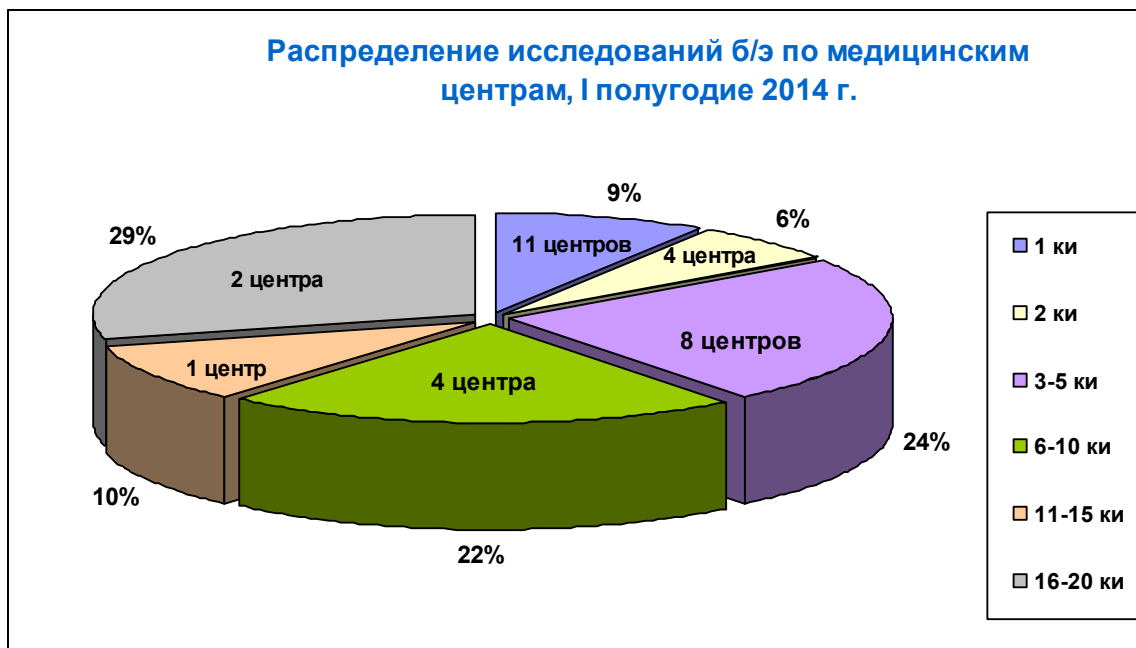
Источник: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Изучая данные за I полугодие 2014 г., прежде всего, необходимо отметить, что доля ММКИ в общей структуре рынка продолжает обновлять исторический минимум, опустившись уже ниже 40%. В то же время продолжается активный рост сектора биоэквивалентности иностранных спонсоров. Подросли по сравнению с дореформенным уровнем, но уже не столь значительно, доли и остальных видов исследований.

Приходится констатировать, что в настоящее время преимущественная доля российского рынка клинических исследований приходится на исследования дженериков. При этом треть рынка (33%) – это исследования биоэквивалентности. Посмотрим, что из себя представляет сегодня данный сегмент. Как видно из диаграммы 1, в общей сложности за I полугодие 2014 г. было выдано 120 разрешений на данный вид исследований (по 60 на отечественные и зарубежные препараты). К их проведению планируется привлечь 3 837 добровольцев. При этом среднее число участников исследования биоэквивалентности отечественного препарата составило 27,2 человека, иностранного – 36,7 человека. Последний раз мы оценивали тот же параметр в I полугодии 2012 г. (см. *Информационно-аналитический бюллетень №5*), и тогда цифры составляли 22,2 и 30,8 человек соответственно.

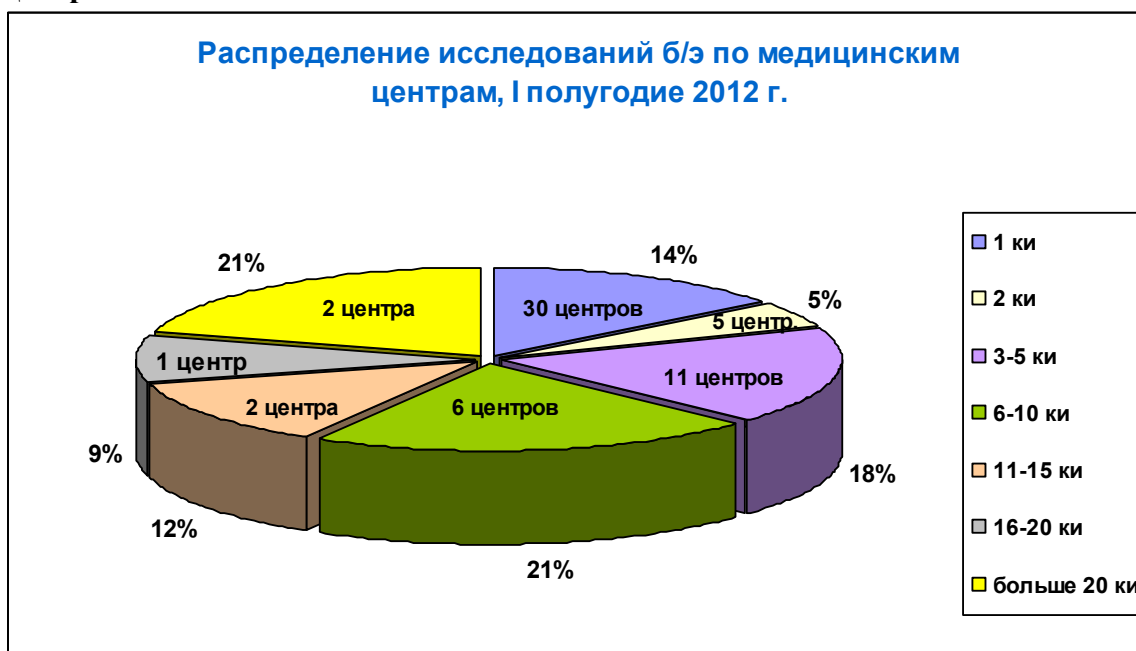
Как и в прошлый раз, мы решили посмотреть распределение исследований биоэквивалентности по медицинским центрам. И обнаружили, что за прошедшие два года в этом сегменте рынка произошли определенные изменения. Во-первых, можно отметить возросшую концентрацию исследований по центрам. Так, если в I полугодии 2012 г. в проведении исследований биоэквивалентности было задействовано 57 центров, то в текущем году таких центров оказалось 30. И, как можно видеть из диаграмм 3 и 4, сокращение произошло в первую очередь за счет центров, проводящих единичные исследования. Что, впрочем, представляется вполне логичным. При этом большая часть исследований - 61%, пришлось на 7 центров. Напомним, что в 2012 г. 63% исследований приходилось на 11 медицинских организаций.

Диаграмма 3



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

Диаграмма 4



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

Пул наиболее активных центров, как видно из таблицы 1, тоже претерпел видимые изменения. Так, лидер 2012 г. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» потерял сразу пять позиций и оказался лишь на 6 месте. Что позволило Ярославской клинической больнице №2, занимавшей два года назад вторую позицию, возглавить список. С третьего места на второе переместился «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья» из Санкт-Петербурга. А вот замыкающим в тройке неожиданно оказалось ООО «Клиника семейного врача +» из Нижнего Новгорода (в 2012 г. этот центр делил с пятью другими клиниками 17-22 места). Примечательно, что в отличие от двух других лидеров данный центр специализируется исключительно на исследованиях отечественных дженериков. Четвертое место заняла еще одна ярославская организация – «Клиническая больница №3», отсутствовавшая в предыдущем рейтинге. С 12 на 5 позицию переместилась ГКБ №15 имени О.М.Филатова г. Москвы.

Ну и последнее, о ком хотелось бы упомянуть – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, опустился с 5 на 9 место, которое разделил с тремя другими, ранее малозаметными участниками рейтинга.

**Таблица 1**

<b>ТОП-12 медицинских организаций по числу исследований биоэквивалентности, I полугодие 2014 г.</b>						
<b>№</b>	<b>Медицинская организация</b>	<b>Общее число иссл. б/э в центре</b>	<b>Число иссл. б/э иностран. спонсоров</b>	<b>Число иссл. б/э отечеств. спонсоров</b>	<b>Место в рейтинге, I полугодие 2014 г.</b>	<b>Место в рейтинге, I полугодие 2012 г.</b>
1	Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской обл. «Клиническая больница № 2», г. Ярославль	19	10	9	1	2
2	Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», г. Санкт-Петербург	17	10	7	2	3
3	Общество с ограниченной ответственностью «Клиника семейного врача +», г. Нижний Новгород	12	0	12	3	17-22
4	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской обл. «Клиническая больница № 3», г. Ярославль	8	4	4	4	отсутств.
5	Государственное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы	7	4	3	5	12-16
6	ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва	6	5	1	6-7	1
7	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы "Городская клиническая больница №50" Департамента здравоохранения Москвы	6	5	1	6-7	отсутств.
8	ООО "Медицинский Центр Пробиотек", г. Серпухов Московской области	5	0	5	8	отсутств.
9	Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего проф. образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва	4	1	3	9-12	5
10	Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Кардиологический диспансер», г. Иваново	4	1	3	9-12	17-22
11	ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» Сибирского отделения РАМН, г. Томск	4	4	0	9-12	9-11
12	ФГБУ здравоохранения «Клиническая больница № 123 ФМБА», г. Одинцово Московской области	4	4	0	9-12	отсутств.

## ЭКСПЕРТИЗА ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРАКТИКА ОТКАЗОВ

В прошлом году АОКИ впервые попробовала проанализировать практику экспертизы, лежащей в основе разрешения Минздрава на проведение клинических исследований (*см. Информационно-аналитический бюллетень №7*). Опыт оказался довольно удачным, а полученные результаты - востребованными участниками рынка. Поэтому через год мы решили повторить анализ. Правда, в этот раз немного усовершенствовал методику, а также оценив несколько дополнительных параметров.

Напомним, что в основе анализа лежит опрос членов АОКИ по результатам прохождения двух экспертиз - Совета по этике и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (далее – ФГБУ). В этом году в расчет вошли заявления на проведение клинических исследований, результаты рассмотрения которых были получены в период с 01 июля 2013 г. по 30 июня 2014 г., т.е. за год, прошедший с прошлого опроса. Всего в опросе приняла участие 21 компания. Были проанализированы данные по 206 заявлениям, в подавляющем большинстве по международным протоколам.

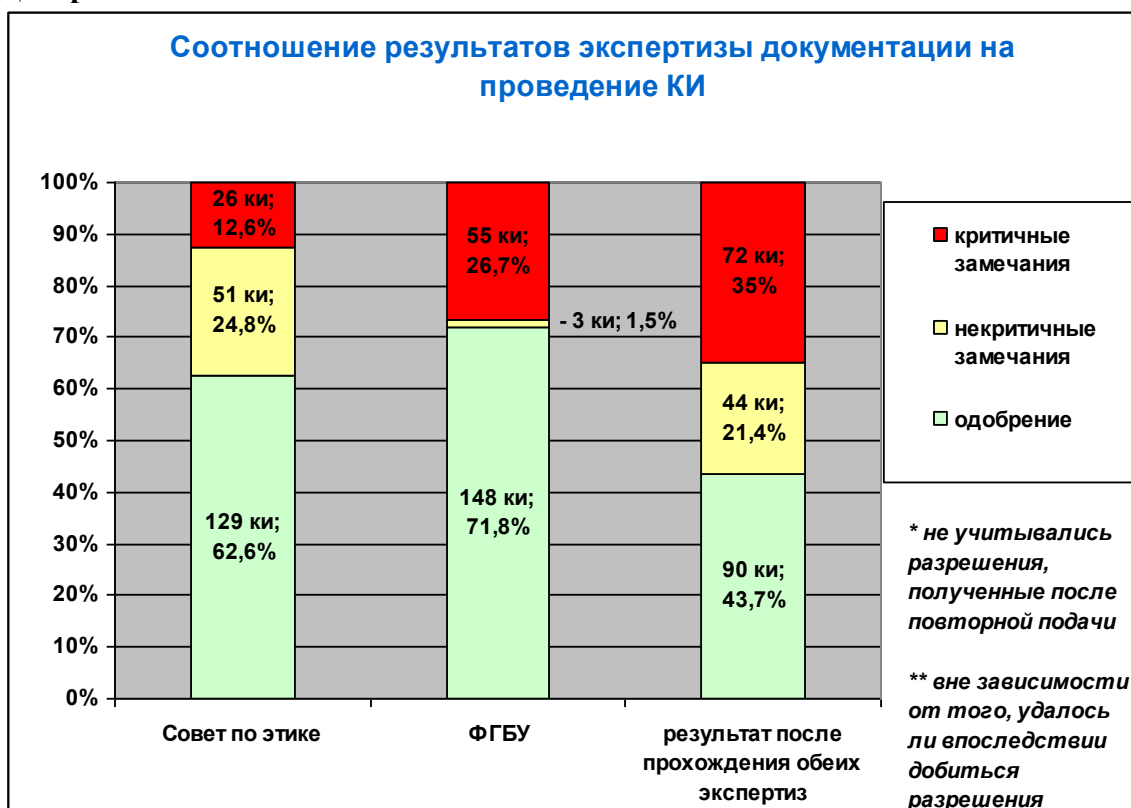
Все получаемые замечания и причины отказов были условно классифицированы на «критичные» и «некритичные». Под критичными понимались те, в которых говорилось о недостаточности доклинических/клинических данных, затрагивались критерии включения/исключения, предлагалась замена фазы исследований, внесение иных изменений в протокол либо брошюру исследования. Под некритичными замечаниями понимались замечания к переводу документов, предложения по корректировке/дополнению информации для пациентов (не связанные с необходимостью внесения изменений в протокол исследования) и прочие подобные замечания.

Нам пришлось воспользоваться собственной классификацией, поскольку практика показала, что не всегда экспертные органы в полной мере осознают, какие последствия влечет за собой то или иное замечание. Например, были случаи, когда заявителю предлагалось в рабочем порядке изменить фазу исследования либо увеличить период наблюдения за пациентами. Возможно, давая подобные замечания, эксперты не вполне задумывались над тем, какие шаги надо предпринять, чтобы их выполнить. Но речь идет о внесении существенных изменений в протокол, которые в международное исследование «в рабочем порядке» никак не внесешь. Они требуют серьезного обсуждения на достаточно высоком уровне и подчас ведут к отказу спонсора от включения российских центров в исследование. Так, мы пришли к тому, что использование классификации экспертных организаций не дает объективной картины, и нам пришлось оценивать замечания по собственной.

На диаграмме 5 представлено соотношение различных исходов первичного экспертного рассмотрения заявлений на проведение клинических исследований Советом по этике, ФГБУ, а также по результатам обеих экспертиз. Лишь 43,7% подаваемых заявок имеет шанс на прохождение без замечаний со стороны той либо иной экспертной организации (в прошлом году этот показатель составлял 51,5%). При этом доля дел, одобренных с первой экспертизы ФГБУ, осталась практически такой же, как в прошлом году (71,8% против 71,4%). А вот у Совета по этике этот показатель снизился на 10% (62,6% против 72,9% в прошлом году). Но, в основном, это произошло за счет роста числа некритичных замечаний, которые выносятся Советом по этике практически по каждому четвертому рассматриваемому делу. Что касается критичных замечаний, то видно, что ФГБУ выносит таковые в два раза чаще Совета по этике (26,7% против 12,6%). Высокий же общий (по результатам обеих экспертиз) процент критичных замечаний (35%) показывает, что вопросы у двух экспертных организаций чаще всего возникают в отношении разных дел, и мнения их зачастую расходятся. Т.е. высока вероятность того, что один и тот же протокол успешно пройдет одну, но будет «завернут» второй экспертизой, и наоборот.



Диаграмма 5



Источник: данные опроса АОКИ

Следующий параметр, который мы, как и в прошлом году, решили рассмотреть при анализе полученных данных – насколько возраст исследуемой популяции влияет на принятие решения экспертными организациями. Для этого все заявляемые на одобрение протоколы делились на три группы: протоколы с участием только взрослых пациентов, протоколы с участием детей и протоколы, планирующие включение обеих возрастных групп. Результаты представлены на диаграммах 6 и 7.

Диаграмма 6



Источник: данные опроса АОКИ

Из диаграммы 6 видно, что внимание Совета по этике явно концентрируется на протоколах с участием детской популяции. И процент одобряемых в первого раза дел по сравнению с прошлым годом существенно снизился – 38,1% против 69,2% для педиатрических протоколов и 33,3% против 40% для протоколов с участием обеих возрастных групп. Однако видно, что подавляющая часть замечаний Совета по этике носит не критичный характер.

Иная картина наблюдается с экспертизой ФГБУ (диаграмма 7). Процент одобряемых с первого раза педиатрических исследований в этом экспертном органе тоже снизился по сравнению с данными прошлого года. Правда не так сильно, как в Совете по этике – 42,9% против 53,8% для исследований с участием только детской популяции и 33,3% против 40% для «смешанных» групп. Но, в отличие от экспертизы Совета по этике, замечания ФГБУ всегда носят критичный характер.

**Диаграмма 7**



Источник: данные опроса АОКИ

Основная проблема с замечаниями ФГБУ по педиатрическим протоколам состоит в следующем. Обычно следует стандартная формулировка: «результаты ранее проведенных клинических исследований подтверждают безопасность, эффективность лекарственного препарата у взрослых пациентов и целесообразность его дальнейшего клинического изучения у детей старше 12 лет и не обосновывают включение в исследование детей с 3-летнего возраста» (*указываемый в заключении возраст может быть различным и приведен в качестве примера*). При этом заявители даже заметили тенденцию – по протоколам с участием как взрослой, так и детской популяции ФГБУ предлагает исключить детскую. По исследованиям исключительно с педиатрическим контингентом эксперты стремятся «отсечь» младшую из нескольких предлагаемых возрастных групп. Т.е. речь, как правило, не идет о полном отказе от исследования, его лишь стремятся ограничить в отношении участия младших групп.

При этом действующий закон действительно содержит требование, чтобы исследованию с участием детей предшествовало исследование с участием взрослых. Но там ничего не говорится о том, что детская популяция также должна разбиваться на отдельные подгруппы. И на какие? Кто и как их определяет? Ведь так можно дойти до абсурда и требовать, чтобы каждому исследованию с участием ребенка определенного возраста обязательно предшествовало исследование с участием ребенка на год старше, и так далее.

Видя такой четко выраженный тренд, понимаешь, что в основе подобных замечаний ФГБУ лежит скорее не взвешенная экспертная мысль, а просто-напросто нежелание брать на себя ответственность. Похоже, что отказ от включения в исследование детей проистекает исключительно из соображения «кабы чего не вышло». Последствия такого подхода очевидны – несмотря на все усилия педиатров пробить административную стену, в России по-прежнему искусственным образом затрудняется выход на рынок препаратов для лечения детей. Ведь не проведя клинических исследований с участием российских пациентов невозможно зарегистрировать препарат, равно как и расширить его показания на другую возрастную группу. И самыми незащищенными в этой ситуации оказываются самые маленькие.

Все это привело к тому, что некоторые компании, во избежание затягивания рассмотрения дел, стали заранее исключать педиатрическую группу из «смешанных» протоколов. Отрадно лишь, что пока эта тенденция не столь распространена. Как показывает статистика, за прошедший год доля подаваемых на рассмотрение протоколов с участием детской популяции не уменьшилась и составила в общем объеме заявлений 11,9% для педиатрических исследований и 5,1% для «смешанных» (10,6% и 4,1% в I полугодии 2013 г.)

\*\*\*

Следующий этап анализа был посвящен распределению одобренных и не одобренных исследований по терапевтическим областям. При этом, учитывая явное влияние возрастного аспекта на успешность прохождения экспертиз, мы исключили из общей выборки педиатрические протоколы.

В таблице 2 и на диаграмме 8 представлено распределение одобренных и не одобренных с первого раза дел по результатам их рассмотрения Советом по этике. Видно, что в наихудшем положении находится психиатрия – всего 33,3% одобряемых с первого раза дел. Впрочем, ничего для нас неожиданного в этом не было. Столь же низкий процент одобряемых дел наблюдался и в прошлом году. Более того, проблему этой области, связываемую нами исключительно с позицией профильного эксперта Совета, мы поднимали уже много раз (см. *Информационно-аналитический бюллетень № 2, №5 и №7*). И предупреждали, что если ситуация не изменится, международных исследований антипсихотических препаратов в России скоро не останется. Полученная картина только подтверждает это. Так, видно, что за анализируемый период (напомним, в него вошли данные за год) в выборку попало лишь 6 протоколов в области психиатрии. Тогда как за полгода 2013 г. их было 18. Понятно, что это пока лишь косвенный показатель, более точные данные будут в конце года, когда будет проанализирована статистика по выданным разрешениям. И тем не менее, полученное шестикратное сокращение количества психиатрических протоколов говорит о том, что ситуация в этой области близка к катастрофической. Такими темпами вывод на российский рынок новых антипсихотиков скоро совсем прекратится.

Вторая область, которая продолжает вызывать определенную тревогу – онкология. В прошлом году доля одобряемых с первого раза протоколов по результатам экспертизы Совета по этике составляла 63%. В этом году она сократилась до 53% при средней доле по всем терапевтическим областям – 67%.

Низкой, всего 50% оказалась также доля одобренных исследований в области инфекционных заболеваний. Но здесь ситуация не столь тревожна - все полученные по таким протоколам замечания носили не критичный характер.

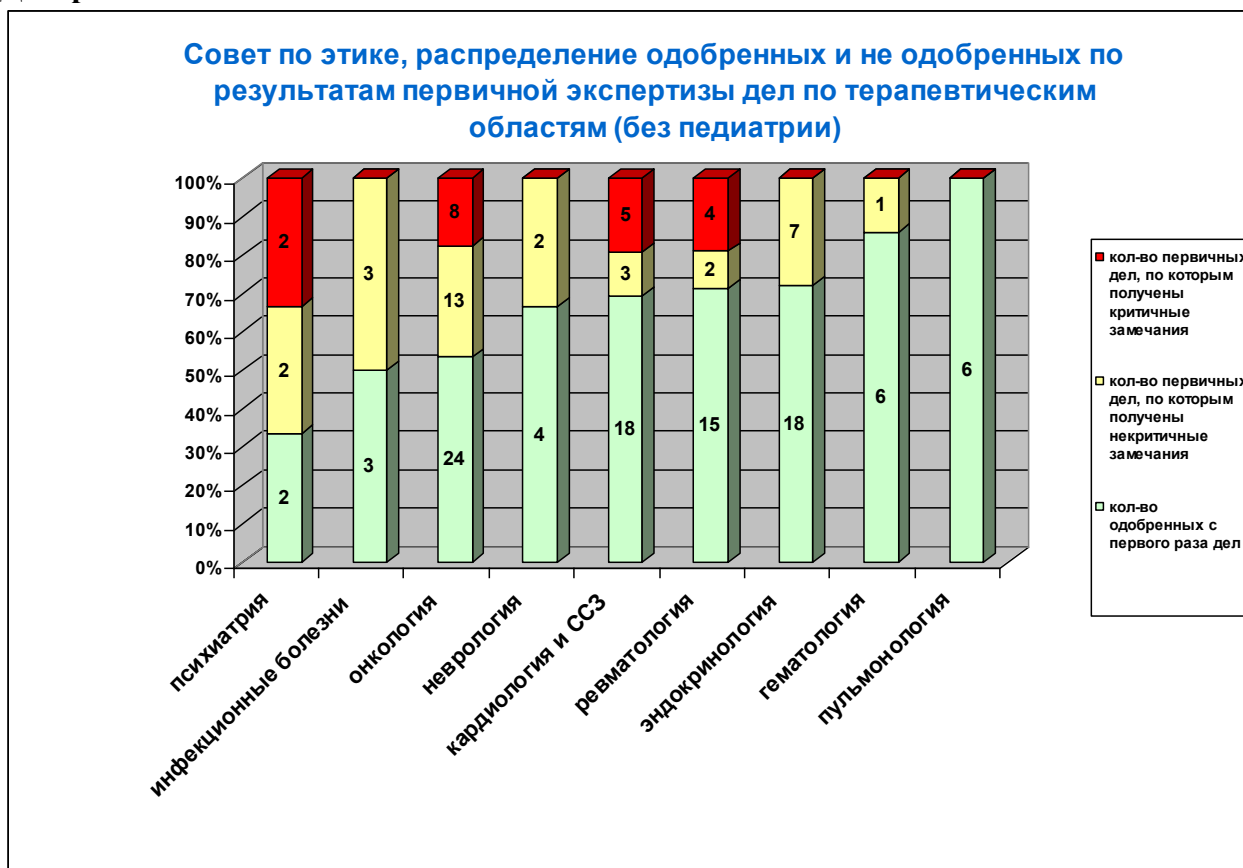
Осталось лишь добавить, что педиатрические протоколы, которые, как вы помните, мы не включили в общий расчет, распределились по терапевтическим областям следующим образом (данные только по тем исследованиям, по которым были получены критичные замечания Совета по этике): два исследования в области неврологии (только детская популяция); два протокола в области инфекционных заболеваний (также только детская популяция), два протокола в офтальмологии (смешанная популяция).

Таблица 2

Совет по этике: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям (без учета педиатрических протоколов)							
Терапевтическая область	общее число рассмотренных первичных дел	число одобренных с первого раза дел	% одобренных с первого раза дел от общего числа рассмотренных	число первичных дел, по которым получены не критичные замечания	% дел с не критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел	число первичных дел, по которым получены критичные замечания	% дел с критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел
онкология	45	24	53,3%	13	28,9%	8	17,8%
кардиология и ССЗ	26	18	69,2%	3	11,5%	5	19,2%
эндокринология	25	18	72,0%	7	28,0%	0	0%
ревматология	21	15	71,4%	2	9,5%	4	19%
гематология	7	6	85,7%	1	14,3%	0	0,0%
психиатрия	6	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%
инфекционные болезни	6	3	50,0%	3	50,0%	0	0,0%
неврология	6	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%
пульмонология	6	6	100,0%	0	0,0%	0	0%
гастроэнтерология	5	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%
офтальмология	5	4	80,0%	1	20,0%	0	0,0%
дерматология и иммунология	5	4	80,0%	1	20,0%	0	0%
иное	5	5	100,0%	0	0,0%	0	0%
урология и нефрология	4	3	75,0%	1	25,0%	0	0%
акушерство и гинекология	4	3	75,0%	1	25,0%	0	0%
<b>Итого</b>	<b>176</b>	<b>118</b>	<b>67,0%</b>	<b>38</b>	<b>21,6%</b>	<b>20</b>	<b>11,4%</b>

Источник: данные опроса АОКИ

**Диаграмма 8**



Источник: данные опроса АОКИ

В таблице 3 и на диаграмме 9 отражены данные о распределении одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям по результатам экспертизы ФГБУ. И здесь своя картина. Самый низкий процент дел, одобряемых с первого раза - в неврологии (33,3%). Заметим, что по прошлогоднему анализу неврология также имела наихудший показатель – 35,3%.

Второй терапевтической областью, где доля одобренных с первого раза протоколов также оказалась достаточно низкой (50%), стали инфекционные болезни. Правда, здесь ситуация более оптимистичная, поскольку снижение показателя произошло, в первую очередь, за счет не критичных замечаний.

А вот в области кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний, вызывавшей определенную тревогу в прошлом году (тогда доля одобренных с первого раза исследований составила 46,7%), картина явно лучше – 88,5%.

Ну и, наконец, данные по педиатрическим протоколам, которые не были взяты в общий расчет. Как и в случае с Советом по этике, приводим данные лишь по исследованиям, по которым были получены критичные замечания.

В исследованиях с участием обеих возрастных групп экспертизу с первого раза не прошли два протокола в области офтальмологии, по одному протоколу пришлось на такие области, как онкология, кардиология, гематология, а также на исследование антеникотинового препарата.

Что касается исследований, где предлагалось участие только детской популяции, критические замечания распределились следующим образом. По одному протоколу пришлось на онкологию, кардиологию и ССЗ, дерматологию и иммунологию, а также гематологию. В области инфекционных заболеваний критичные замечания получили два исследования. Но наиболее угрожающая картина сложилась в неврологии. Целых шесть педиатрических исследований не прошли экспертизу ФГБУ с

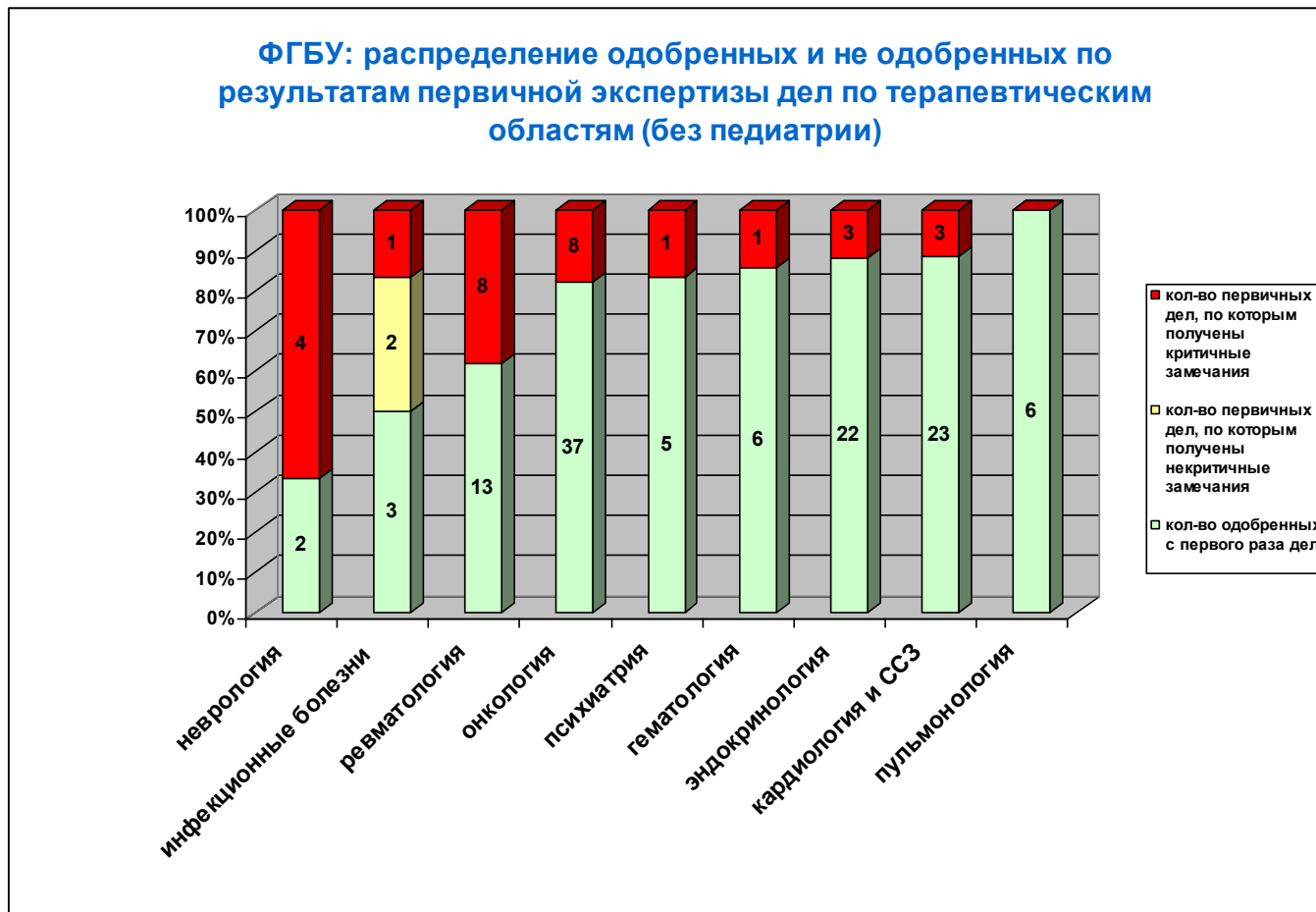
первого раза. Трудно сказать, случайное ли это совпадение, однако с учетом того, что и в исследованиях с участием взрослых неврология оказалась в наихудшем положении (4 из 6 исследований, т.е. 66,7% получили критичные замечания ФГБУ), ситуация с этой областью начинает вызывать серьезные опасения.

Таблица 3

<b>ФГБУ: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям (без учета педиатрических протоколов)</b>							
<b>Терапевтическая область</b>	<b>общее число рассмотренных первичных дел</b>	<b>число одобренных с первого раза дел</b>	<b>% одобренных с первого раза дел от общего числа рассмотренных</b>	<b>число первичных дел, по которым получены не критичные замечания</b>	<b>% дел с не критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел</b>	<b>число первичных дел, по которым получены критичные замечания</b>	<b>% дел с критичными замечаниями от общего числа рассмотренных дел</b>
онкология	45	37	82,2%	0	0,0%	8	17,8%
кардиология и ССЗ	26	23	88,5%	0	0,0%	3	11,5%
эндокринология	25	22	88,0%	0	0,0%	3	12,0%
ревматология	21	13	61,9%	0	0,0%	8	38,1%
гематология	7	6	85,7%	0	0,0%	1	14,3%
неврология	6	2	33,3%	0	0,0%	4	66,7%
инфекционные болезни	6	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%
психиатрия	6	5	83,3%	0	0,0%	1	16,7%
пульмонология	6	6	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
офтальмология	5	3	60,0%	0	0,0%	2	40,0%
дерматология и иммунология	5	4	80,0%	0	0,0%	1	20,0%
гастроэнтерология	5	3	60,0%	0	0,0%	2	40,0%
иное	5	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%
акушерство и гинекология	4	3	75,0%	0	0,0%	1	25,0%
урология и нефрология	4	3	75,0%	0	0,0%	1	25,0%
<b>Итого</b>	<b>176</b>	<b>136</b>	<b>77,3%</b>	<b>3</b>	<b>1,7%</b>	<b>37</b>	<b>21,0%</b>

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 9



Источник: данные опроса АОКИ

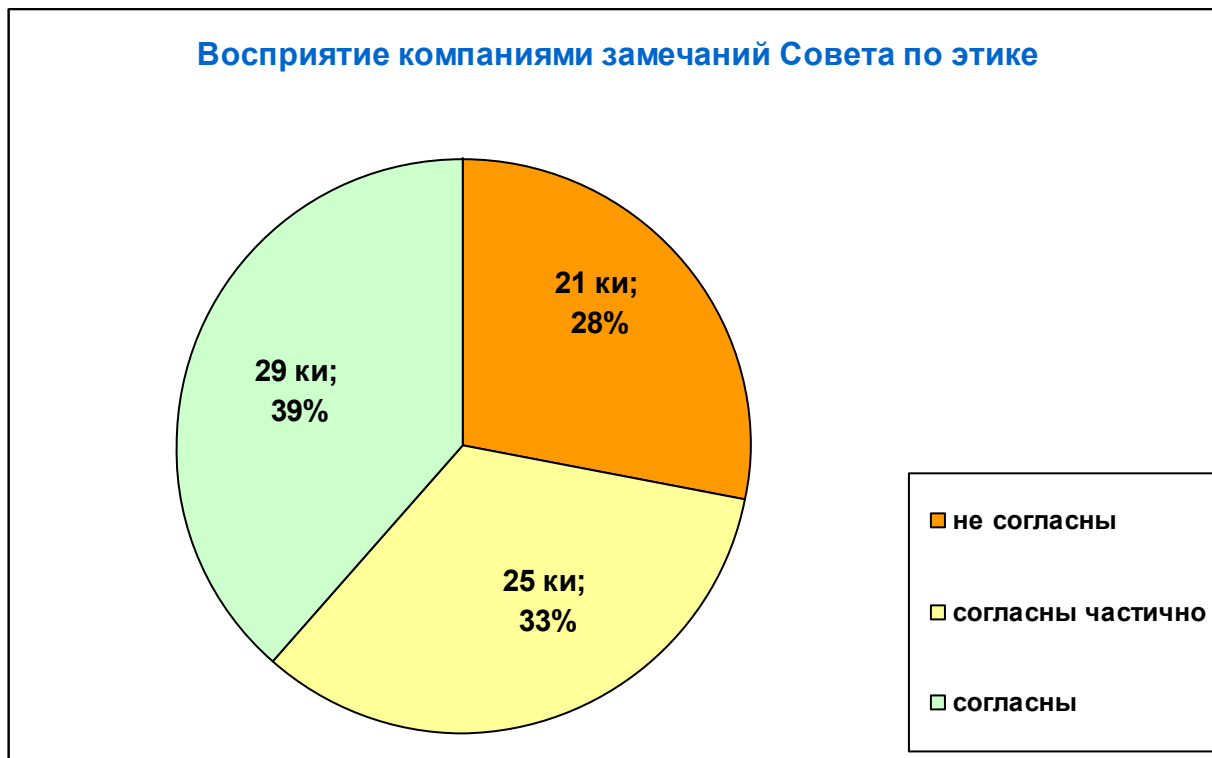
\*\*\*

Еще один параметр, который мы решили оценить в ходе текущего анализа – то, насколько справедливыми считают компании замечания, получаемые от экспертных организаций. Было использовано три критерия оценки: «согласны», «согласны частично» и «не согласны». Если по одному протоколу было получено сразу несколько замечаний, часть из которых компания оценивала как справедливые, а с частью была не согласна, дело распределялось в категорию «согласны частично». Однако если с основным замечанием компания была категорически не согласна, а остальные носили мелкий и непринципиальный характер, то дело попадало в категорию «не согласны».

Результаты представлены на диаграммах 10 (Совет по этике) и 11 (ФГБУ).

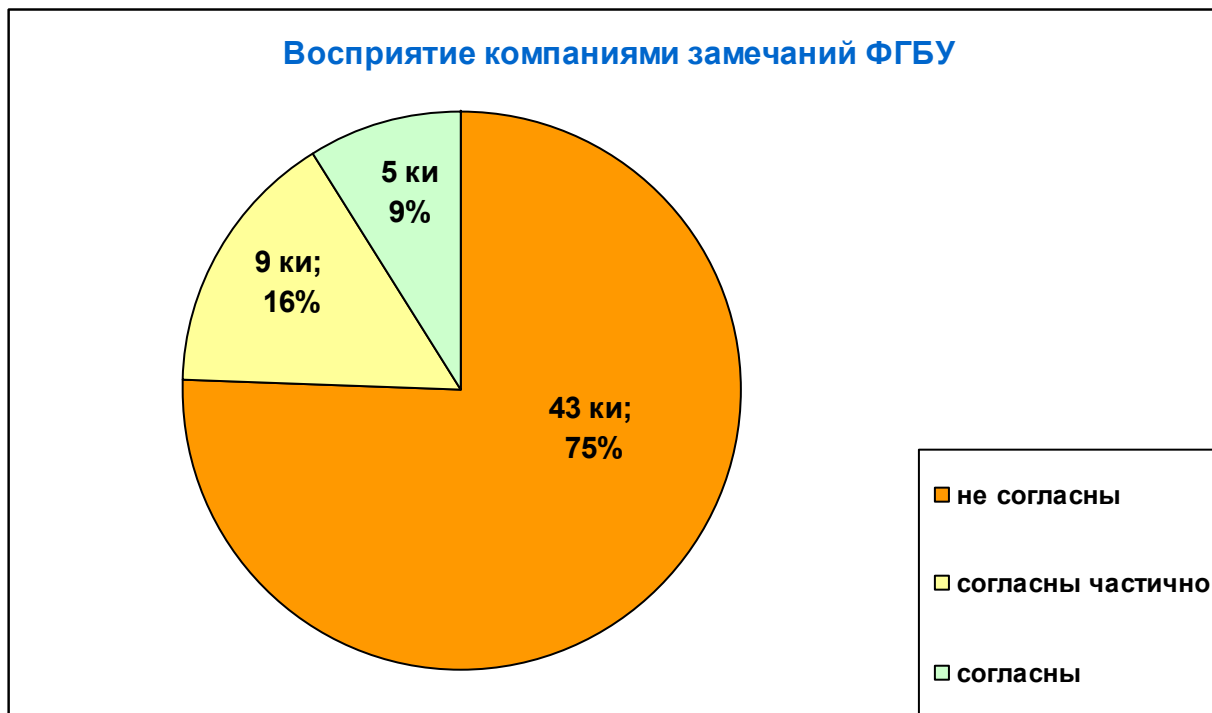
Из полученных данных видно, что в целом экспертиза, осуществляемая Советом по этике, оценивается компаниями как гораздо более справедливая, чем проводимая ФГБУ. Так, с выводами первой заявителя были полностью согласны в 39% случаев. Для второй лишь 9% протоколов заслужили той же оценки. Частичное согласие с экспертизой Совета по этике компании выражали в 33% случаев, для ФГБУ эта доля составила только 16%. Не согласны с выводами этической экспертизы компании были в 28% случаев. В отношении ФГБУ доля «несогласных» достигла громадных размеров – 75% дел. Конечно, каждый может трактовать полученные результаты по своему, можно попытаться обвинить нас в предвзятости, а участников опроса в необъективности. Но то, что три четверти замечаний, получаемых от ФГБУ, вызывают неприятие заявителей (напомним, что в наш опрос в 99,9% случаев включаются исключительно международные исследования, благополучно идущие во многих странах), наглядно демонстрирует, что ситуация с экспертизой в данном учреждении сложилась явно неблагоприятная.

Диаграмма 10



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 11



Источник: данные опроса АОКИ



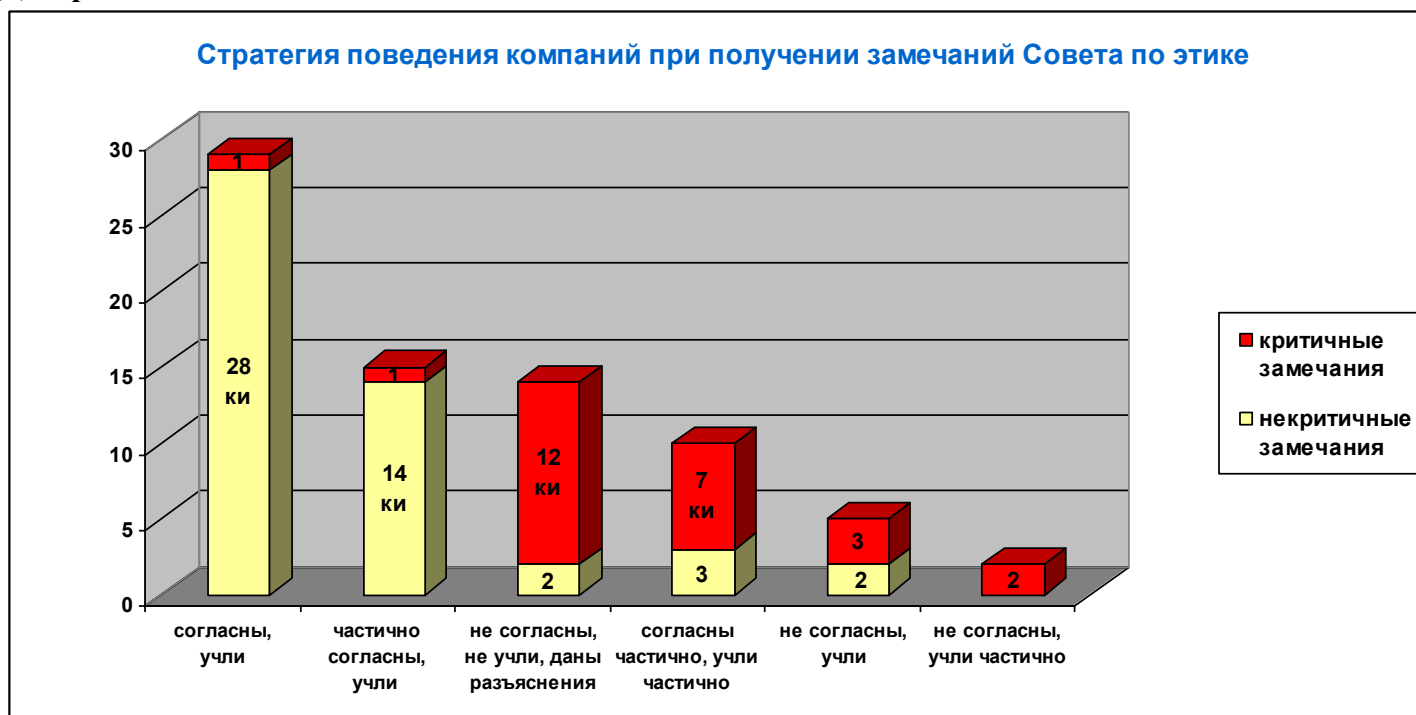
\*\*\*

То, как компании относятся к полученным замечаниям, в конце концов, их личное дело. Гораздо интереснее с практической точки зрения, какую стратегию поведения они выбирают для преодоления возникшей проблемы при повторной подаче дела на экспертизу. Таких стратегий в привязке к оценке справедливости замечаний у нас получилось шесть:

- согласны с замечаниями, полностью учли их;
- согласны с замечаниями частично, но полностью их учли;
- не согласны с замечаниями, не учли их, но попытались дать разъяснения своей позиции;
- с замечаниями согласны частично, учли их также частично;
- не согласны с замечаниями, однако вынуждены были учесть их;
- не согласны с замечаниями, однако частично учли их.

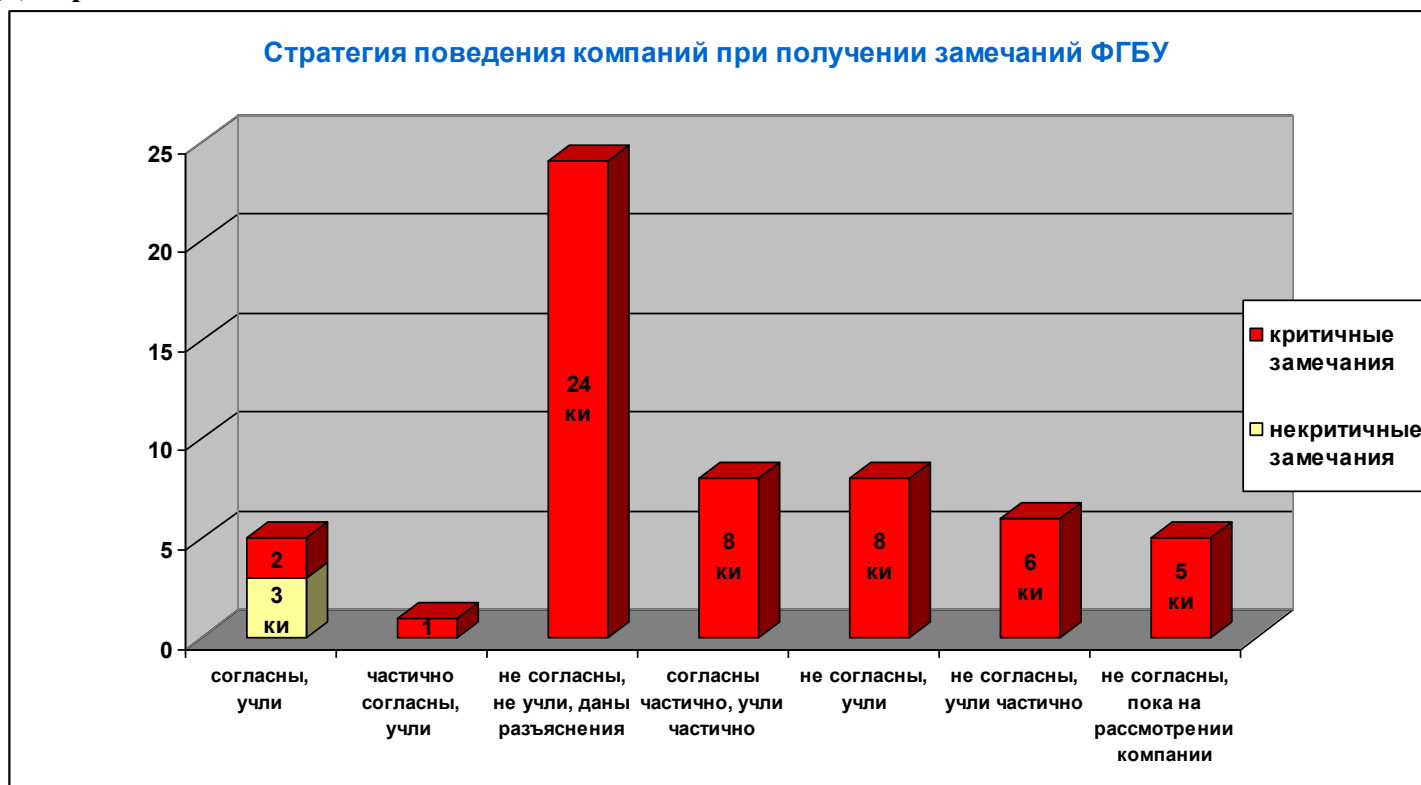
Как распределились данные стратегии на практике, продемонстрировано на диаграммах 12 и 13 соответственно.

Диаграмма 12



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 13



Источник: данные опроса АОКИ

Наглядно видно, что наиболее частым вариантом во взаимоотношениях с Советом по этике является согласие с полученными замечаниями и, соответственно, их учет (почти 40% всех случаев). Впрочем, большинство таких замечаний носит некритичный характер. Совсем другая картина наблюдается с экспертизой ФГБУ. Там наиболее распространенной стратегией поведения (42% случаев) является «не согласны, не учли, даны разъяснения». Необходимо также пояснить, что подобную линию поведения компании выбирают не по собственной прихоти, а в силу практической невозможности выполнения замечания. Ведь понятно, что когда заявитель по международному протоколу вдруг получает пространное замечание вроде «данные доклинических и клинических исследований не позволяют оценить эффективность и безопасность препарата», возможности что-либо сделать объективно ограничены. Если в исследовании участвуют сразу несколько стран, и всем остальным данным достаточно, а российскому ФГБУ нет, никто не будет ради одной страны отказываться от плана исследования и пытаться где-то добыть дополнительные доказательства. При этом, зачастую не понимая, в чем они должны состоять. Спонсору остается лишь постараться доказать, что имеющиеся данные достаточны для решения вопроса о проведении исследования, а если его доводы не будут приняты, отказаться от проведения исследования в России. К слову сказать, не все подобные попытки достучаться до экспертов увенчались неудачей. В ряде случаев, как будет показано ниже, компаниям удалось отстоять свою точку зрения.

Еще один комментарий хотелось бы дать по стратегии «не согласны, но учли», избираемой заявителями в отношении все того же ФГБУ (14% случаев). Большинство таких случаев относились как раз к педиатрическим протоколам, когда эксперты требовали «отсечь» младшую возрастную группу. Часто компании вынуждены были идти на выпуск локальной (т.е. ограниченной территорией нашей страны) поправки к протоколу, согласно которой исследование ограничивалось более старшей возрастной группой.

\*\*\*

Ну и последний показатель, который мы оценили в рамках проведенного опроса - дальнейшая судьба дел, по которым были получены замечания в ходе первичной экспертизы. Обобщенные данные по результатам обеих экспертиз представлены на диаграмме 14.

Диаграмма 14



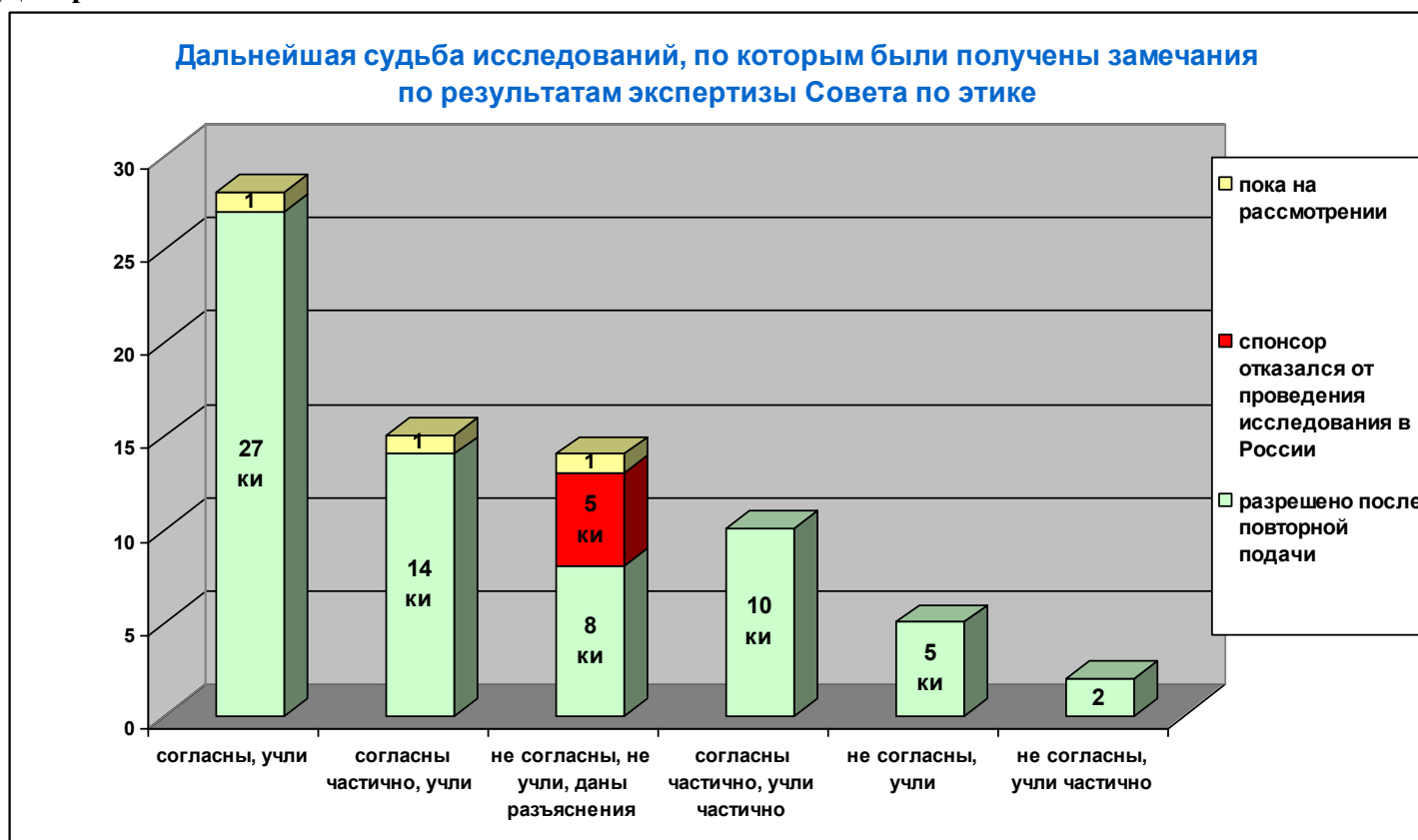
Источник: данные опроса АОКИ

Видно, что большая часть исследований (73,3%) была разрешена после повторной (иногда не одной) подачи на экспертизу. К сожалению, в 12 случаях (10,3%) спонсор в конце концов отказался от проведения исследования в России. Нельзя прямо утверждать, что причиной такого решения явилась именно экспертиза. В каких-то случаях спонсор понял, что больше нет возможности ждать, в каких-то к моменту получения разрешения уже закончился набор пациентов, в каких-то решение было продиктовано полной, по мнению компании, абсурдностью требований экспертизы, в результате она не сочла возможным продолжать диалог. К сожалению, итог таков, каков он есть.

Среди этих потерянных для России исследований по одному пришлось на дерматологию и иммунологию, кардиологию, а также психиатрию, еще в одном предполагалось исследование вакцины. По два исследования пришлось на препараты из области неврологии и эндокринологии. И целых четыре – на онкологические препараты. Можно также добавить, что почти все названные исследования планировали участие взрослой популяции пациентов, за исключением двух педиатрических протоколов в области неврологии.

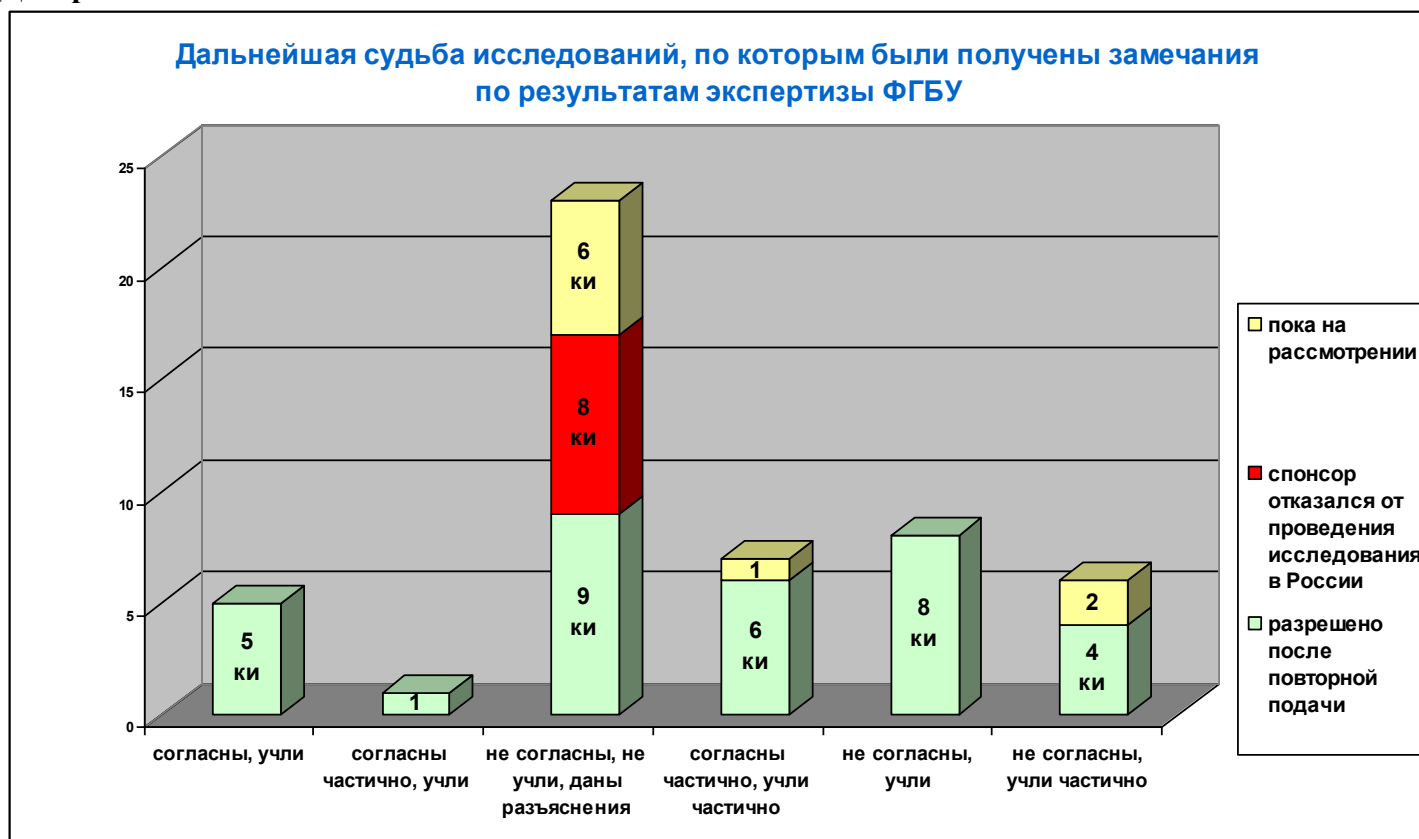
На диаграммах 15 и 16 также представлены данные по дальнейшей судьбе тех исследований, по которым изначально были получены замечания, но по отдельным видам экспертиз. При этом мы привязали последовавший исход дела к стратегии, которую выбрала компания при ответе на полученные замечания.

Диаграмма 15



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 16



Источник: данные опроса АОКИ

Наиболее интересным является исход наиболее рискованной, но часто вынужденной стратегии - «не согласны, не учли, попытались разъяснить позицию». Если не брать в расчет дел, исход которых еще не известен, то для ФГБУ данная стратегия закончилась успехом в 9 из 17 случаев (53%), что, представляется, совсем не плохо. В Совете по этике этот показатель еще лучше – 8 из 13 случаев (61,5%) окончились одобрением после того, как компании удалось убедить экспертный орган в своей правоте.

Кстати, четыре из восьми упомянутых случаев удачного исхода были связаны с позицией Совета по этике, неожиданно занятой им в отношении исследований моноклональных антител. Ситуация получила развитие весной 2014 г. и состояла в следующем. Сразу несколько компаний получили предложение увеличить время наблюдения за пациентами после введения дозы исследуемого препарата до 24 часов в условиях стационара. Сами исследования при этом были одобрены, компаниям предлагалось учесть высказанное замечание «в рабочем порядке». Параллельно по рынку прошел слух, что впредь для всех исследований с моноклональными антителами это требование становится обязательным. Заявители забились тревогой. Объективных предпосылок для увеличения времени наблюдения за пациентами только потому, что препараты относятся к классу моноклональных антител, не было. Компании, чьи случаи нам стали известны первыми, уже проводили исследования с данными препаратами (в том числе и в России, и с одобрения Совета по этике), сейчас же речь шла о масштабной III фазе. Имеющиеся на тот момент данные ничего не говорили о повышенном риске развития аллергических реакций на исследуемые препараты. Наиболее же существенным было то, что требование об организации 24-часового наблюдения в условиях стационара серьезным образом рушило планы и угрожало успешному проведению исследований. Такие изменения невозможно внести в рабочем порядке, требуется разработка поправок к протоколу. Но самая большая проблема состояла в том, что заболевания, лечение которых предполагалось осуществлять исследуемыми препаратами, сами по себе не предполагают помещения в стационар, а требуют в реальной клинической практике именно амбулаторного наблюдения. Соответственно подавляющая часть планируемых к участию медицинских организаций относилась именно к амбулаторным. И предложение внести изменения «в рабочем порядке» серьезным образом меняли план исследования, а то и вовсе ставили под угрозу срыва возможность набора пациентов. Компании обратились в Совет по этике с разъяснением своей позиции. И были услышаны - исследования были разрешены в первоначально предложенном формате. Таким образом, Совет по этике продемонстрировал достойный пример готовности выслушивать аргументированные возражения индустрии. Что, к сожалению, в наше время встречается не так часто.

# КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

## Результаты инспекций FDA

В 2012 г. АОКИ уже поднимала тему качества клинических исследований и анализировала данные результатов инспекций FDA российских центров, участвующих в проведении международных клинических исследований (см. *Информационно-аналитический бюллетень №6*).

Прошло полтора года, и мы решили посмотреть, изменилась ли картина. По данным официального сайта FDA за прошедший с предыдущего обзора период в России было проведено 7 инспекций FDA, 4 без замечаний, 3 – с не критичными замечаниями. Всего же, начиная с 1995, когда в России была проведена первая инспекция FDA, по июль 2014 г. в российских исследовательских центрах было проведено 99 проверок.

Результатом 65 инспекций стала оценка **NAI** (No Action Indicated, результат, свидетельствующий об отсутствии замечаний);

Результатом 33 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 результат был зафиксирован в феврале 2006 г. в исследовании, проводимом под руководством главного исследователя, проф. О.Д.Остроумовой.

Как и в прошлый раз, для сравнения качества проводимых в России исследований приводим таблицу результатов инспекций FDA по ряду стран за тот же период времени, т.е. с 1995 по I полугодие 2014 г. включительно (таблица 4). Необходимо принимать во внимание, что активность FDA в разных странах различна, поэтому при сравнении результатов нужно также учитывать общее количество инспекций, проведенных в той или иной стране. Чем больше это число, тем, соответственно, точнее общая оценка качества проводимых в стране международных исследований.

Таблица 4

Сравнительная таблица результатов инспекций FDA, 1995 г. - I полугодие 2014 г.							
Страна	число инспекций с результатом, 1995 г. - I полугодие 2014 г.	NAI	NAI, % от общего числа	VAI	VAI, % от общего числа	OAI	OAI, % от общего числа
<b>Северная Америка</b>							
США	6476	2863	44,2%	3353	51,8%	260	4,0%
Канада	149	63	42,3%	85	57,0%	1	0,7%
Мексика	23	6	26,1%	17	73,9%	0	0,0%
<b>Южная Америка</b>							
Аргентина	49	30	61,2%	18	36,7%	1	2,0%

Бразилия	41	20	48,8%	21	51,2%	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	16	9	56,3%	7	43,7%	0	0,0%
Африка							
ЮАР	48	23	47,9%	24	50,0%	1	2,1%
Азия							
Япония	7	5	71,4%	2	28,6%	0	0,0%
Таиланд	12	5	41,7%	7	58,3%	0	0,0%
Китай	23	8	34,8%	14	60,9%	1	4,3%
Индия	49	30	61,2%	19	38,8%	0	0,0%
Турция	7	1	14,3%	5	71,4%	1	14,3%
Израиль	6	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%
Южная Корея	15	8	53,3%	7	46,7%	0	0,0%
Тайвань	8	6	75,0%	2	25,0%	0	0,0%
Европа							
Австрия	14	3	21,4%	11	78,6%	0	0,0%
Дания	17	9	52,9%	8	47,1%	0	0,0%
Швеция	22	9	40,9%	13	59,1%	0	0,0%
Германия	97	41	42,3%	55	56,7%	1	1,0%
Франция	73	22	30,1%	50	68,5%	1	1,4%
Великобритания	95	30	31,6%	63	66,3%	2	2,1%
Испания	33	19	57,6%	12	36,4%	2	6,1%
Италия	53	30	56,6%	20	37,7%	3	5,7%
Финляндия	15	10	66,7%	4	26,7%	1	6,7%
Нидерланды	26	8	30,8%	16	61,5%	2	7,7%
Бельгия	30	15	50,0%	12	40,0%	3	10,0%
Польша	88	53	60,2%	35	39,8%	0	0,0%
Венгрия	25	10	40,0%	15	60,0%	0	0,0%
Чехия	28	15	53,6%	13	46,4%	0	0,0%
Украина	26	16	61,5%	10	38,5%	0	0,0%
Россия	99	65	65,7%	33	33,3%	1	1,0%

Источник – [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Помимо FDA международные клинические исследования, проводимые в том числе в России, контролируются также и регуляторным органом Европейского союза - ЕМА. К сожалению, в отличие от американского, этот орган не ведет открытого реестра проведенных инспекций, поэтому получить и проанализировать их результаты на сегодняшний момент невозможно. Однако, учитывая, что ЕС в настоящее время проводит политику большей открытости данных клинических исследований для общества, возможно, в обозримом будущем этот вопрос будет решен и в пользу доступного реестра инспекций.

## **Результаты проверок Росздравнадзора**

Оценивая активность регуляторных органов других стран, несправедливым было бы умолчать о деятельности Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Росздравнадзора). В нашей стране именно за этим органом закреплен контроль за деятельностью по проведению клинических исследований. И пусть опыт у Росздравнадзора пока не такой богатый, как у FDA, да и методика проведения контрольных мероприятий имеет свои отличительные особенности, все же нам показалось интересным проанализировать этот опыт и представить полученные результаты на суд читателя.

Возможность сделать это нам дала информация, ежеквартально размещаемая Росздравнадзором на своем сайте и содержащая краткие отчеты о результатах проведенных проверок организаций, проводящих доклинические и клинические исследования лекарственных средств. К сожалению, формат представляемой информации не вполне удобен для анализа, сводные таблицы проверок публикуются в PDF, поэтому систематизировать данные приходится вручную. Чтобы получить более-менее объективную картину, мы обработали результаты проверок за полтора года - за полный 2013 г. и за I полугодие 2014 г.

Прежде всего, остановимся на методике анализа, а также на отличительных особенностях проверок Росздравнадзора. Первое – публикуемые Росздравнадзором результаты содержат данные по контролю сразу за двумя сферами – доклиническими и клиническими исследованиями. Понятно, что для своей цели мы исключили первое. Второе – субъекты проверок. В первую очередь это клинические центры. Сразу оговоримся, что здесь имеется существенное отличие от инспекций FDA. Для последнего субъектами проверки выступают не клинические базы как таковые, а главные исследователи. Именно они, согласно GCP, несут ответственность за проведение исследования в центре. И действия именно исследователей оцениваются в ходе инспекций. В случае выявления нарушений именно им выносятся предписания и предупреждения, вплоть до полного отстранения от участия в исследованиях в будущем. Нашему чиновнику такой подход не понятен, роль исследователя в российском законодательстве незаслуженно принижена, и считается, что основную ответственность за проведение исследования несет организация, где оно проводится. При этом не учитывается, что в одном и том же учреждении могут работать как добросовестные, так и недобросовестные врачи. И в случае, если исследователь, например, сфальсифицировал данные исследования, формально нарушение будет записано за организацией, а исследователю ничто не мешает спокойно перейти в другую клинику и заниматься тем же до следующего раза, когда он снова будет пойман с поличным. И нужно отдать должное Росздравнадзору, там это отлично понимают. Поэтому сводные таблицы по проверкам содержат, в том числе, фамилии исследователей. И пусть в официальные отчеты ведомства они не включаются, зато участники рынка получают возможность самостоятельно ознакомиться с данными и получить некоторую информацию о потенциальной добросовестности исследователя, которого они, возможно, планируют привлечь к участию в своем проекте. Надо также добавить, что помимо клинических центров за полтора анализируемых года Росздравнадзор осуществил проверку двух спонсоров и одной контрактной исследовательской организации.

Третье, и здесь также имеется различие в деятельности Росздравнадзора и FDA – собственно предмет проверки. Для FDA это всегда конкретное клиническое исследование. Для нашего



контролирующего ведомства это любая активность субъекта проверки в сфере клинических исследований в целом. То есть в рамках одной проверки проверяется вся деятельность организации по проведению исследований вне зависимости от того, сколько в учреждении одновременно идущих протоколов. Простой пример: максимальное число исследований, которое вошло в одну проверку Росздравнадзора за охваченный нами период – 27 протоколов, в проведении которых участвовали три разных главных исследователя. Все это считается одной проверкой. И именно в таком качестве она присутствует в официальных отчетах Росздравнадзора. Однако и здесь ведомство проявляет понимание, и в сводные таблицы включаются данные с перечислением отдельных протоколов и с указанием, к какому из них относятся те или иные нарушения. И это важно для объективизации оценки. Информация ценна также тем, что дает возможность видеть конкретные исследования, а значит и классифицировать их по видам. Напомним, что данные FDA дают нам картину только по международным программам. Локальные исследования, результаты которых не планируется представлять в данное ведомство, не входят в зону его компетенции. При этом, учитывая природу таких исследований, у нас были серьезные опасения в отношении их качества. Собственно, полученные результаты, как читатель убедится чуть позже, только подтвердили их.

Следующее, о чем необходимо упомянуть, это виды проверок. Наше законодательство делит их на плановые и внеплановые. Последние в свою очередь могут проводиться по двум основаниям: в качестве контроля за исполнением предписания, выданного по результатам предыдущей проверки, а также в случае получения контролирующим органом некоей жалобы (официально это называется «в связи с получением информации от граждан о возникновении угрозы причинения вреда жизни, здоровью»). Кроме того, все перечисленные проверки могут быть двух типов – документарными и выездными.

И последний аспект, на котором хотелось бы остановиться, прежде чем перейти непосредственно к полученным результатам – те требования, на соответствие которых проводится проверка и, соответственно, классификация выявляемых нарушений. И здесь в работе Росздравнадзора есть объективные проблемы. Понятно, что контролирующий орган любой страны вправе действовать строго в рамках предписанного законом. Законодательство развитых стран, неважно, выражено ли оно в американском Своде федеральных законов (Code of Federal Regulations), европейской Директиве по клиническим исследованиям или законе отдельной страны, основано, прежде всего, на GCP. Как мы прекрасно знаем, именно соблюдение GCP служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов защищаются, а данные клинических исследований достоверны. Российское же законодательство не то чтобы игнорирует GCP, вовсе нет, но зачастую концентрируется на вопросах, никакого отношения к защите пациентов или качеству получаемых данных не имеющих. Взять хотя бы требование об обязательном информировании медицинской организацией Минздрава о начале клинического исследования в трехдневный срок со дня, когда такое исследование началось в центре. Что это дополнительно дает пациенту, если любое исследование априори прошло все необходимые процедуры одобрения и уже получило разрешение Минздрава? Или требование о назначении главного исследователя главным врачом этого учреждения? Ведь в приказе о назначении не может появиться никакой иной фамилии, кроме той, которая была выбрана спонсором и также одобрена Минздравом при выдаче разрешения на проведение исследования. Но эти требования существуют, и Росздравнадзор проверяет их выполнение. В российском законодательстве отсутствует какая-либо классификация нарушений по их тяжести, и отсутствие приказа о назначении главного исследователя, и случай неподписания информированного согласия пациентом либо расхождения данных в первичной документации и в индивидуальной регистрационной карте (ИРК) пациента с формальной точки зрения – равнозначные нарушения. Кроме того, Росздравнадзор при проведении проверки вынужден «сваливать в кучу» все выявленные недостатки, касаются ли они работы локального этического комитета, медицинской организации в целом либо конкретного врача исследователя. В своем анализе мы постарались все эти нюансы по возможности учесть.

В таблице 5 представлены данные по общему числу проведенных контрольных мероприятий, а также по субъектам, чья деятельность была проверена в рамках данных мероприятий.

**Таблица 5**

<b>Статистика проверок Росздравнадзором деятельности по проведению клинических исследований, 2013 г. - I полугодие 2014 г.</b>					
	<b>Кол-во медицинских организаций, в которых проведена проверка</b>	<b>В том числе кол-во главных исследователей, чья деятельность проверена</b>	<b>В том числе кол-во проверенных клинических исследований</b>	<b>Кол-во проверенных спонсоров клинических исследований</b>	<b>Кол-во проверенных контрактных исследовательских организаций</b>
<b>плановая выездная проверка</b>	<b>92</b>	<b>101</b>	<b>157</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>внеплановая выездная проверка по контролю исполнения ранее выданного предписания</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>внеплановая документарная проверка по контролю исполнения ранее выданного предписания</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>внеплановая выездная (проверка по жалобе)</b>	<b>4*</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>внеплановая документарная (проверка по жалобе)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>

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

\* данные еще одной проверки не отражены в общем числе, так как информация о ее проведении сопровождается в отчете Росздравнадзора записью: «проверка прекращена в связи с отсутствием проверяемой организации»

Видно, что наиболее частым видом осуществляемых Росздравнадзором проверок являются плановые выездные проверки. Так, за полтора года были проведены 92 плановые выездные проверки медицинских организаций. При этом было проверено 157 исследований, проводившихся под руководством 103 главных исследователей. О результатах этих проверок – чуть позже. Пока же несколько комментариев по внеплановым проверкам.

Что касается проверок, осуществляемых с целью контроля исполнения ранее выданного предписания, то, как можно видеть, чаще они проводятся в документарной форме. Состоит такая проверка в том, что организация, в чьих действиях были обнаружены нарушения и вынесено предписание об их устранении, отчитывается ведомству, какие именно меры были ею предприняты. Хотя в ряде случаев Росздравнадзор не ограничивается этим и проводит повторную выездную проверку. Сразу можно сказать, что по всем внеплановым контрольным проверкам за анализируемый период результат был положительным, т.е. повторных нарушений выявлено не было.

Теперь, что касается внеплановых проверок по жалобам. Всего за рассматриваемый период отмечено пять проверок медицинских организаций, инициированных Росздравнадзором «в связи с получением информации от граждан о возникновении угрозы причинения вреда жизни, здоровью». Одна из них была прекращена в связи с отсутствием проверяемой организации. Четыре центра были проверены, и лишь в одном из них было выявлено нарушение, причем касалось оно деятельности не самого центра, а локального этического комитета, поскольку последним не были разработаны стандартные операционные процедуры (СОП). Можно лишь догадываться, с чем были связаны жалобы, потребовавшие внеплановых проверок, но, как следует из отчета Росздравнадзора, вряд ли они имели под собой какую-то реальную основу.

Совсем другое развитие событий получила жалоба на спонсора клинических исследований – компанию Фармасинтез. Хотя в отчете отмечены две внеплановые проверки данной организации, скорее всего, обе они были предприняты по одной и той же жалобе. Одна из них, документарная, окончилась ничем – как свидетельствует запись в отчете Росздравнадзора, запрошенные документы не были предоставлены в срок. Через полтора месяца последовала выездная проверка, отчет о которой помечен записью о том, что контролирующему органу не была предоставлена документация на исследуемый препарат, а также не был обеспечен доступ к данным, полученным в ходе исследования. В результате протокол об административном правонарушении был передан Росздравнадзором в судебные органы и в адрес прокуратуры. Но на этом эпопея с Фармасинтезом, судя по всему, не закончилась. Почти через год Росздравнадзор предпринял еще одну выездную проверку данного предприятия, на этот раз плановую. Результаты по-прежнему вызывают озабоченность. Есть среди них формальные, на которые мы бы не обращали внимания, вроде того, что «не обеспечено направление сообщения о завершении клинического исследования в Минздрав в течение 5 дней». А есть и те, которые заставляют серьезно задуматься. Так, судя по отчету, в организации отсутствуют как процедуры, регламентирующие деятельность сотрудников компании по организации исследования, так и соответствующие инструкции для исследователей. Но главное, судя по всему, даже не это. В отчете отмечено: «документально не подтвержден ввоз незарегистрированной субстанции Ритонавир, использованной для производства препарата Калидавир». Если мы правильно поняли бюрократический язык, контролирующий орган вообще не смог разобраться, откуда взялся препарат, исследования которого он проверял. Конечно, имеющихся данных недостаточно для каких бы то ни было выводов. Однако те, что есть, действительно вызывают вопросы.

Еще одна внеплановая выездная проверка, посвященная контролю исполнения ранее выданного предписания, была предпринята в отношении другого отечественного производителя – компании Валента Фармацевтика. Не знаем, в чем заключались нарушения, выявленные в компании ранее. Однако, результат повторной проверки оказался положительным. Равно как и результат единственной плановой выездной проверки, предпринятой Росздравнадзором в отношении контрактной исследовательской организации – ООО Кромос.

Но вернемся к плановым проверкам клиник, поскольку их объем позволяет получить более объективную картину имеющихся на рынке тенденций. Как уже упоминалось, все нарушения, выявляемые при таких проверках, записываются за медицинской организацией вне зависимости от того, относятся ли они к работе руководства клиники, локального этического комитета или исследовательской команды. Мы же решили их разделить. Начнем с нарушений, условно отнесенных нами к компетенции самих клиник (поскольку именно об этом говорит нам закон) и носящих скорее административный характер. За анализируемый период было выявлено четыре вида таких нарушений: не направление сообщения о начале клинического исследования в Минздрав; отсутствие приказа главного врача о назначении главного исследователя и/или соисследователей; не поданное в срок заявление о переоформлении аккредитации медицинской организации; отсутствие подтверждения метрологического обслуживания оборудования. Всего, как мы помним из таблицы 5, в ходе плановых контрольных мероприятий было проверено 92 медицинские организации. Нарушения, отнесенные нами к названной группе, были выявлены в 14 клиниках (15,2% от общего числа проверенных). Поскольку в

некоторых клиниках было зафиксировано одновременно несколько видов нарушений, общее их число составило 18 случаев. Распространенность разных видов нарушений представлена на диаграмме 17.

Диаграмма 17



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

Видно, что наиболее частым из выявляемых в деятельности клиник нарушений было отсутствие сообщения о начале клинического исследования, направляемого в Минздрав (55,6%). Вторым по распространенности было отсутствие приказа главврача о назначении главного исследователя и/или соисследователей (27,8%). Повторим, что по нашему мнению, оба этих нарушения носят лишь формальный характер и никакого влияния на само исследование либо на здоровье участвующих в нем пациентов не оказывают. Из всего означенного лишь отсутствие подтверждения метрологического обслуживания оборудования может, пожалуй, действительно отразиться на результатах исследования - в том случае, если имела место недопустимая погрешность использовавшегося оборудования.

Следующим объектом анализа были нарушения в деятельности локальных этических комитетов (ЛЭК). Российское законодательство не требует обязательного наличия ЛЭК в каждой медицинской организации. По закону «Об обращении лекарственных средств» обязательную экспертизу планируемого клинического исследования проводит Совет по этике, созданный при Минздраве. Но не все спонсоры считают Совет независимым этическим комитетом в смысле GCP, некоторые относятся к нему как к части разрешительной системы, а в качестве этической экспертизы используют ЛЭКи при медицинских организациях либо так называемые «зонтичные» этические комитеты, чьи решения принимаются одновременно несколькими клиническими базами. Именно из-за такой двойной системы

этической экспертизы Росздравнадзор не относится к ЛЭК как к обязательному атрибуту любой проверяемой клиники. И наличие либо отсутствие ЛЭК не отражается в сводном отчете по проверкам. Поэтому у нас нет возможности оценить, каково общее число этических комитетов, чья деятельность была проверена. И, соответственно, мы не можем подсчитать, в скольких из них деятельность отвечает всем требованиям GCP. Что же касается нарушений, то они выявлены в общей сложности в 18 ЛЭКах. Палитра нарушений здесь гораздо шире – от нарушений частоты рассмотрения документации до отсутствия СОПов и протоколов заседаний. Всего мы выделили 12 видов нарушений, с разной частотой встречавшихся в деятельности проверенных комитетов. Полученные данные представлены на диаграмме 18.

**Диаграмма 18**



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

Наконец, мы приступили к анализу наиболее масштабного массива данных – проверок непосредственно клинических исследований. Из таблицы 5 мы помним, что за полтора года Росздравнадзором в рамках плановых выездных проверок было проверено 157 исследований. Прежде всего, мы посмотрели, какие это исследования. 115 исследований пришлось на международные программы (ММКИ), 42 – на локальные клинические исследования (7 и 28 на локальные исследования иностранных и российских спонсоров соответственно, 2 и 5 – на исследования биоэквивалентности также зарубежных и российских спонсоров соответственно).

Далее мы посмотрели, при проверке какого числа исследований были выявлены нарушения. Сами нарушения мы условно разбили на две группы – значимые и незначительные. К значимым относили те, которые потенциально могли ущемить права и интересы участников исследования либо

повлиять на достоверность получаемых результатов. Это различные отклонения от процедуры получения информированного согласия, нарушения ведения документации по исследованию либо процедур учета и хранения препарата, отклонения от протокола и пр. К незначительным относились те, которые, соответственно, такого влияния оказывать не должны. Это, например, вопросы, затрагивающие распределение функциональных обязанностей сотрудников, принимающих участие в исследовании, подтверждение их квалификации и пр. При этом, если согласно результатам проверки в исследовании выявлялись одновременно и значимые и незначительные нарушения, само исследование относилось нами к имеющему значимые нарушения.

Полученные результаты представлены на диаграмме 19. Из нее наглядно видно существенное различие в качестве проведения локальных исследований и ММКИ. Так, если в международных исследованиях 87% исследований прошли проверку Росздравнадзора без замечаний, то в локальных эта доля составила лишь 54,8% исследований. А доля исследований, в ходе проведения которых были выявлены значимые нарушения, оказалась почти в пять раз выше в локальном секторе (42,5% против 8,7% в ММКИ). При этом абсолютное число проверенных ММКИ, как мы помним, почти в три раза превысило число локальных исследований.

**Диаграмма 19**



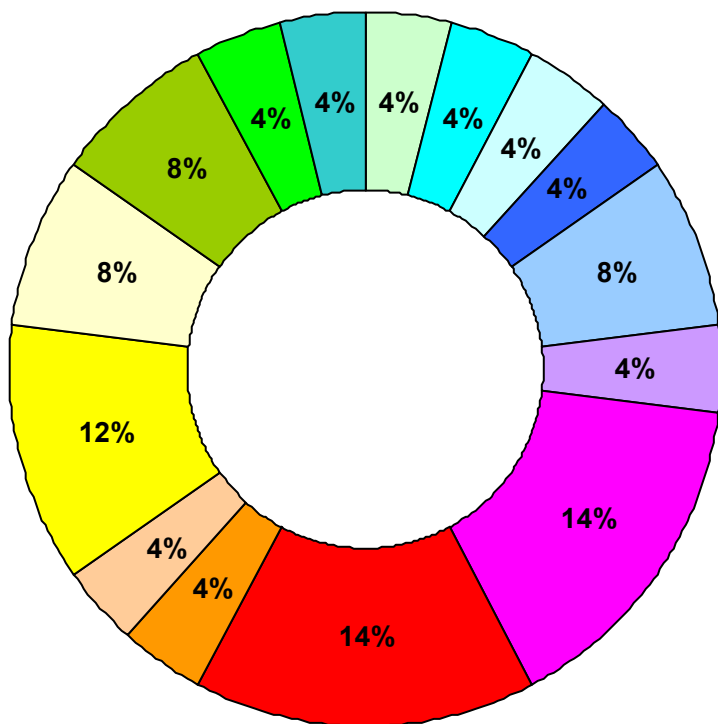
Источник: [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Помимо распределения долей исследований, в ходе которых Росздравнадзором были либо не были выявлены нарушения, интересно посмотреть, какие именно нарушения и с какой частотой встречались в ММКИ и локальных исследованиях. Общий перечень зафиксированных нарушений представлен в таблице 6. Более наглядно структура нарушений, найденных при проверке в ММКИ и локальных исследованиях, показана на Диаграммах 20 и 21 соответственно.

Таблица 6

Нарушения, выявленные в ходе проверок клинических исследований, 2013 г. - I полугодие 2014 г.		
	ММКИ	Локальные КИ
<b>Получение информированного согласия</b>		
не обеспечено подписание пациентом информированного согласия (ICF)	-	3
пациент не информирован об изменениях <i>(не создана либо не подписана новая форма ICF)</i>	1	2
не обеспечено датирование пациентами ICF	-	2
факт доведения новой информации до пациента не зафиксирован в первичной документации	1	-
не обеспечено датирование и подписание ICF лицом, проводящим разъяснительную беседу с пациентом	-	1
<b>Ведение документации КИ</b>		
не обеспечено соответствие данных, внесенных в индивидуальные регистрационные карты (ИРК), данным первичной мед. документации	3	9
не обеспечено надлежащее внесение исправлений в ИРК пациентов	2	1
не обеспечено надлежащее ведение первичной мед. документации пациентов	-	5
не обеспечено надлежащее хранение документации КИ	2	3
отсутствуют ИРК пациентов	-	1
не обеспечено четкое ведение документации КИ	1	2
<b>Отклонения от протокола</b>		
нарушение критериев включения пациентов	-	3
отклонения от протокола без указания причин	4	6
<b>Учет, хранение, использование лекарственных препаратов</b>		
не обеспечен надлежащий учет препарата	1	6
не обеспечено надлежащее хранение препарата	1	3
спонсор не предоставил активный препарат сравнения	-	1
<b>Одобрение локальным этическим комитетом (ЛЭК)</b>		
КИ начато и проведено без одобрения ЛЭК	-	2
ICF не одобрен ЛЭК	1	1
не обеспечено направление письменных отчетов о ходе КИ в ЛЭК	1	-
не обеспечена оценка квалификации ответственного исследователя ЛЭК организации	-	3
<b>Административные вопросы</b>		
нет распределения обязанностей специалистов в рамках КИ	4	2
не подтверждена квалификация сотрудников, принимающих участие в КИ	2	-
не обеспечено ознакомление всех соисследователей со своими функциями и обязанностями	1	-
спонсору не направлено сообщение о приостановлении КИ	1	-
<b>Всего</b>	<b>26</b>	<b>56</b>

### Структура нарушений, выявленных при проверке ММКИ, 2013 г. - I полугодие 2014 г.



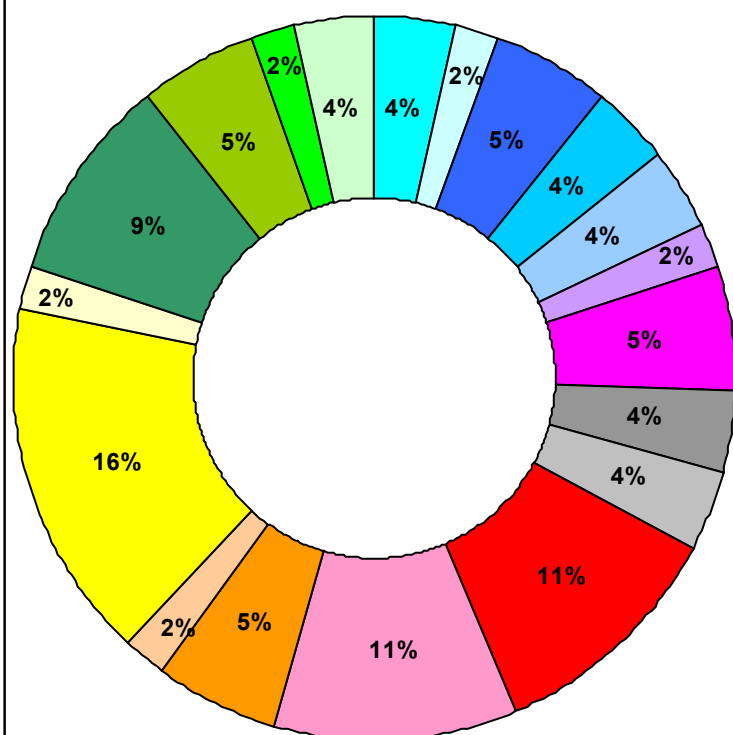
- ICF не одобрен ЛЭК;
- пациент не информирован об изменениях
- факт доведения новой информации до пациента не зафиксирован в первичной документации
- не обеспечено направление письменных отчетов о ходе КИ в ЛЭК
- не подтверждена квалификация сотрудников, принимающих участие в КИ
- не обеспечено ознакомление всех соисследователей со своими функциями и обязанностями
- нет распределения обязанностей специалистов в рамках КИ
- отклонения от протокола без указания причин;
- не обеспечен надлежащий учет препарата;
- не обеспечено надлежащее хранение препарата;
- не обеспечено соответствие данных ИРК данным первичной мед. документации
- не обеспечено надлежащее внесение исправлений в ИРК
- не обеспечено надлежащее хранение документации КИ
- не обеспечено четкое ведение документации КИ
- спонсору не направлено сообщение о приостановке КИ в центре

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



Диаграмма 21

### Структура нарушений, выявленных при проверке локальных КИ, 2013 г. - I полугодие 2014 г.



- КИ начато и проведено без одобрения ЛЭК
- ICF не одобрен ЛЭК
- не обеспечено подписание пациентом ICF
- пациент не информирован об изменениях
- не обеспечено датирование пациентами согласия на участие в КИ
- не обеспечено подписание и датирование ICF лицом, проводящим разъяснительную беседу
- не обеспечена оценка ЛЭК квалификации главн. исследователя
- нарушение критериев включения
- нет распределения обязанностей
- отклонения от протокола без указания причин;
- не обеспечен надлежащий учет препарата
- не обеспечено надлежащее хранение препарата
- спонсор не предоставил активный препарат сравнения
- не обеспечено соответствие данных ИРК данным первичной мед. документации
- не обеспечено надлежащее внесение исправлений в ИРК
- не обеспечено надлежащее ведение первичной мед. документации
- не обеспечено надлежащее хранение документации КИ
- отсутствуют ИРК
- не обеспечено четкое ведение документации КИ

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

Видно, что не только доля исследований с нарушениями и без, но и их структура значительно отличаются в ММКИ и локальных исследованиях. Характер нарушений, выявленных при проведении последних, оказался гораздо серьезнее. Так, в трех локальных исследованиях информированные согласия не были подписаны пациентами. В связи с этим непонятно, были ли субъекты проинформированы об участии в КИ. При проверке пяти локальных исследований Росздравнадзор зафиксировал отсутствие надлежащего ведения первичной медицинской документации. Еще в одном вообще не было индивидуальных регистрационных карт пациентов. В трех отмечен набор пациентов с нарушением критериев включения. В одном исследовании спонсор умудрился не предоставить активный препарат сравнения. Читая о подобных «находках» контролеров, невольно задумываешься

над тем, как можно верить результатам подобных исследований. Ни одного из перечисленных нарушений в ММКИ не выявлено.

Иные, выявленные в обеих группах исследований существенные нарушения, встречались значительно чаще в локальных исследованиях, нежели чем в ММКИ. Так, в девяти локальных исследованиях против трех ММКИ зафиксировано несоответствие данных, внесенных в индивидуальные регистрационные карты, данным первичной медицинской документации. В шести локальных против одного международного исследования отмечены нарушения учета исследуемого препарата, еще в трех против одного - нарушение условий хранения препарата.

Полученная картина не стала для нас чем-то неожиданным. Обеспокоенность качеством проведения локальных исследований АОКИ начала высказывать еще накануне принятия закона «Об обращении лекарственных средств». Уже тогда было ясно, что скоро наш рынок захлестнет волна никому не нужных и, соответственно, низкокачественных исследований, проводимых с единственной целью – поставить галочку «апробировано российским пациентом». Проведенный анализ проверок Росздравнадзора лишь подтвердил то, что логично вытекает из сути принятого закона. Что дальше? Пока не ясно. Споры вокруг планируемых поправок к закону не привели к изменению позиции чиновников по отношению к локальным исследованиям. В этой ситуации представляется важным проводить четкую грань между реальными исследованиями и исследованиями, проводимыми «для галочки». В этой связи нам хотелось бы обратиться с просьбой к сотрудникам Росздравнадзора: при представлении результатов своей работы в официальных отчетах и выступлениях по возможности выделять в самостоятельные разделы результаты проверок по международным и локальным клиническим исследованиям, не смешивая все в одну кучу. Иначе получается как в анекдоте: средняя температура по больнице 36,6° с учетом гнойного отделения и морга.

## ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ

В конце мая 2014 г. в Официальном бюллетене ЕС опубликовано принятое месяцем раньше Постановление № 536/2014 Парламента и Совета ЕС о клинических исследованиях лекарственных продуктов, предназначенных для человека, и упразднении Директивы 2001/20/ЕС (Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC). Работа над документом велась с 2011 г.

Постановление считается вступившим в силу через 20 дней после его опубликования и будет применяться через полгода после того, как начнет функционировать новая база данных ЕС по клиническим исследованиям. Документ, как видно из названия, придет на смену действовавшей до этого Директивы 2001/20/ЕС. Эксперты считают, что реально новое регулирование заработает со второй половины 2016 г. Клинические исследования, которые будут начаты в переходный период между публикацией Постановления и вводом в действие его требований, будут проводиться в соответствии с Директивой 2000/20/ЕС до 2018 г.

Постановление напрямую регулирует все клинические исследования лекарственных продуктов для человека, как моно-, так и мультицентровые, в 28 государствах-членах ЕС (национальные правила, как и Директива 2001/20/ЕС, утратят силу). Документ не относится к неинтервенционным исследованиям, а также клиническим испытаниям медицинских изделий. Требования Постановления распространяются и на клинические исследования, проводимые за пределами Евросоюза, если их результаты будут использоваться в Евросоюзе.

Меняется процедура получения разрешений на проведение клинических исследований. Государства-члены ЕС будут участвовать в принятии решений об одобрении проведения клинического исследования, при этом вводятся строгие временные рамки, система координации с распределением функций в процессе одобрения мультицентровых клинических исследований между странами, в которых эти исследования планируется проводить.

Основным источником информации по вопросам клинических исследований для государств-членов Евросоюза будет специальная база данных. Это будет доступный в режиме online ресурс. Каждое клиническое исследование должно быть зарегистрировано в этой базе данных и получить уникальный код перед началом. Коммуникации между спонсорами и регуляторами, а также между национальными регуляторными органами будут осуществляться через специальный портал, через который спонсоры смогут подавать заявки на одобрение клинического исследования, получать информацию по решениям и т.д.

Постановление содержит новые определения основных понятий сферы клинических исследований, а также вводит дополнительные, ранее отсутствовавшие понятия. Содержание Постановления значительно расширено по сравнению с Директивой 2001/20/ЕС (24 статьи в Директиве и 99 – в Постановлении), а отдельные положения детализированы. При этом основ проведения клинических исследований, установленных ICH GCP, Постановление не меняет.