

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 13**
I полугодие 2016 года

МОСКВА 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	4
ЭКСПЕРТИЗА ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРАКТИКА ОТКАЗОВ.....	6
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РОСЗДРАВНАДЗОРА	20
КРАСНОДАРСКИЙ СЛУЧАЙ	26

SUMMARY

Открывает бюллетень статистика за I полугодие 2016 г. За это время Минздрав России выдал 450 разрешений на проведение клинических исследований, что на 29,7% больше, чем за тот же период прошлого года. При этом количество разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) практически не изменилось – 135 против 131 (3,1%). В основном прирост был обеспечен за счет увеличения числа остальных видов исследований. Так, больше всего выросло число одобренных исследований биоэквивалентности, инициированных иностранными спонсорами, – на 73,9% (80 разрешений против 46). Немного отстали исследования биоэквивалентности российских дженериков, рост их числа составил 55,6% (98 против 63). Количество одобренных локальных исследований эффективности и безопасности иностранных препаратов превысило прошлогодние показатели на 50% (42 против 28), а отечественных – на 20,3% (95 против 79).

В общей структуре рынка доля ММКИ упала до 30% общего объема разрешенных исследований, сократившись уже вдвое по сравнению с дореформенным периодом. Причина – все более возрастающая доля других видов исследований, в первую очередь дженерических препаратов.

Следующая тема выпуска – анализ практики экспертизы, проводимой на этапе получения разрешений на клинические исследования. В этом году шанс на ее прохождение без замечаний со стороны того либо иного экспертного органа имела рекордно низкая доля исследований – 38,3% (42,6% годом ранее). При этом доля дел, с первого раза одобренных ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ), чуть увеличилась, составив 59,8% против 58% годом ранее. Доля же дел, одобренных с первой экспертизы Советом по этике, сократилась с 66% до 62,2%.

Продолжает ухудшаться ситуация с экспертизой педиатрических исследований. Всего 17,6% «детских» протоколов было одобрено Советом по этике с первой подачи против 40% годом ранее. К счастью, большая часть замечаний этого экспертного органа носит не критичный характер. Доля педиатрических протоколов, с первого раза одобренных ФГБУ, составила 33,3% против 34,6% летом 2015 г. При этом за минувший год существенно выросла доля дел, получивших отказы либо критичные замечания этого экспертного органа – 66,7% против 57,7%.

Что касается отдельных терапевтических областей, то наибольшей нелюбовью Совета по этике продолжают пользоваться исследования в психиатрии – только 42,9% одобренных с первого раза протоколов. Заметно снизился, и это не может не вызывать тревоги, процент одобряемых без замечаний исследований в онкологии – 44,4% против 53,8% в прошлом году. В ФГБУ хуже всего дела обстоят с инфекционными заболеваниями – всего лишь 16,7% протоколов прошли экспертизу с первого раза, тогда как 61,1% получили критичные запросы либо отказы.

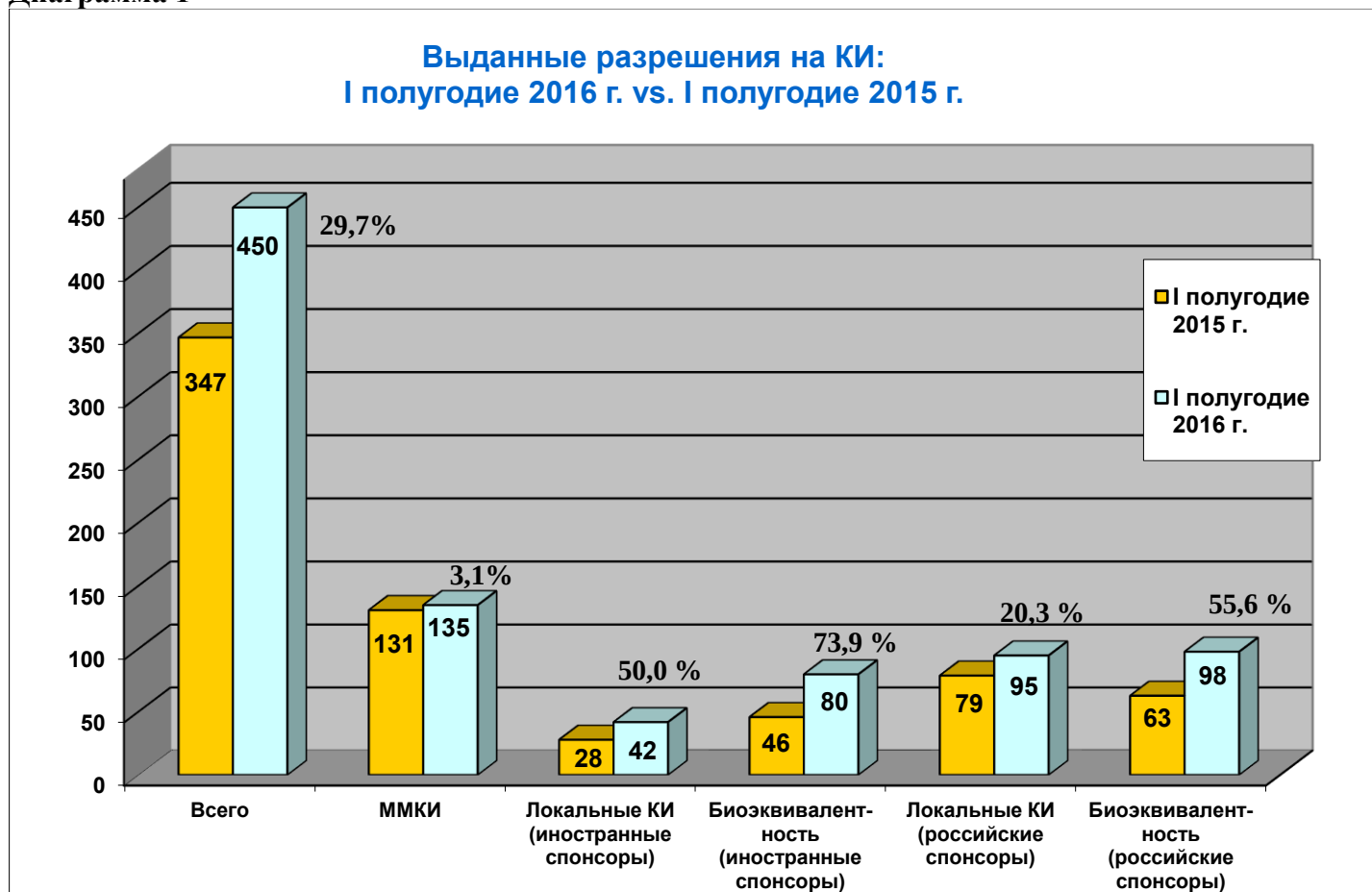
Следующей темой выпуска стал анализ результатов проверок Росздравнадзора. Доля ММКИ, в ходе проверок которых не было выявлено нарушений, намного превышает таковую в локальных исследованиях (84,9% против 48,2%). Значимые нарушения в ММКИ имели место в 12,9% от всех проверенных исследований, тогда как в локальных они были обнаружены в 42,9% случаев.

Заканчивается выпуск историей одной проверки территориального органа Росздравнадзора. Историей, грозивший очень неприятными последствиями всей системе клинических исследований, если бы не суд, сумевший в конце концов разобраться в сути вопроса и восстановить справедливость.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

За I полугодие 2016 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало 450 разрешений на проведение клинических исследований, что на 29,7% больше, чем за тот же период прошлого года (диаграмма 1). При этом число разрешений на международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) осталось практически на том же уровне (135 против 131 годом ранее).

Диаграмма 1

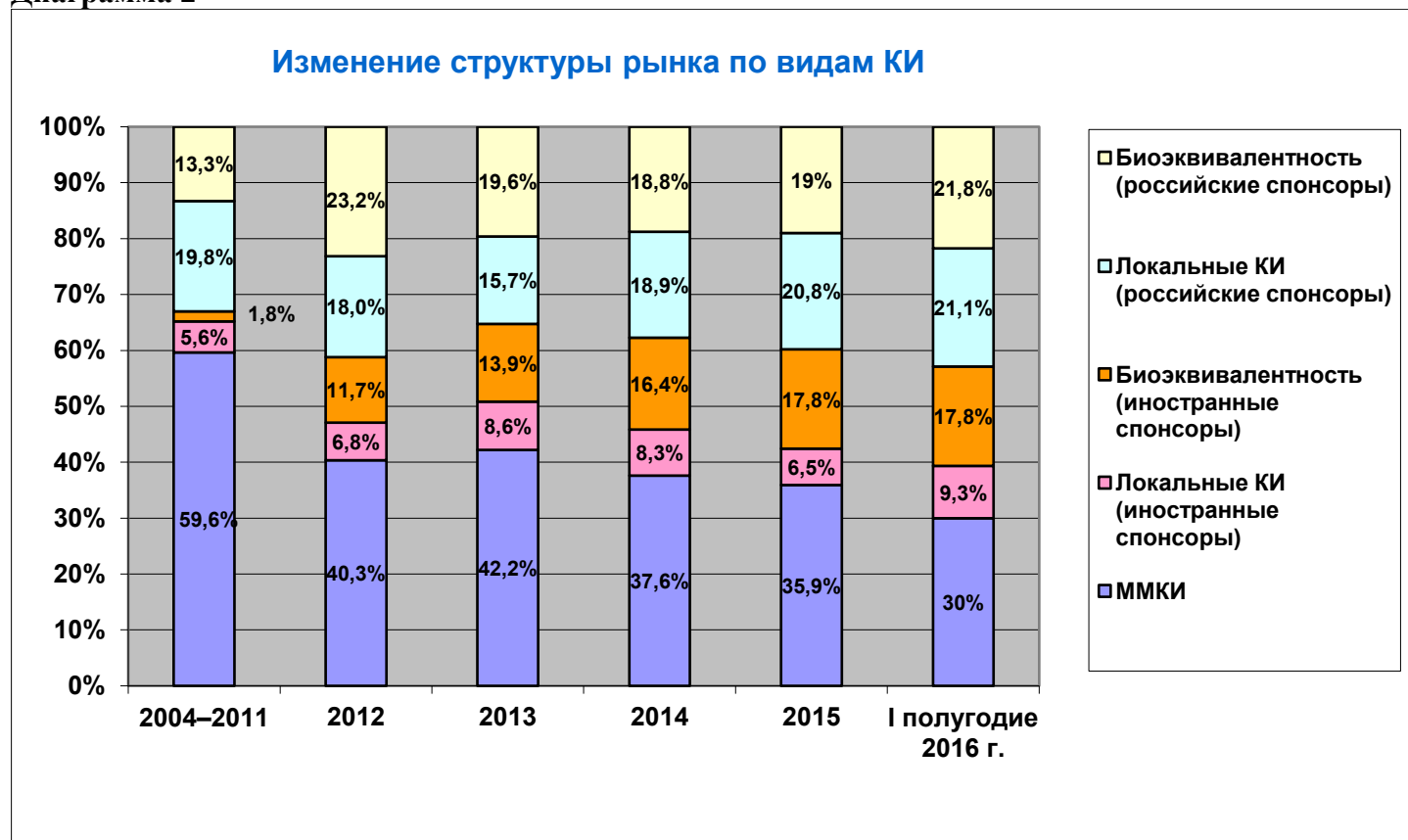


Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

Наибольший рост числа выданных разрешений наблюдался в секторе исследований биоэквивалентности иностранных препаратов – 73,9% (80 разрешений против 46 в I полугодии 2015 г.). Чуть меньше, но тоже довольно заметно, увеличилось число одобренных исследований биоэквивалентности, инициированных российскими спонсорами – на 55,6% (98 против 63). Число локальных исследований эффективности и безопасности иностранных спонсоров, вопреки нашим ожиданиям, связанным с отменой требования проведения исследований терапевтической эквивалентности для некоторых лекарственных форм дженериков, не только не снизилось, но выросло на 50% (42 против 28 в I полугодии 2015 г.) Число разрешений на такие же локальные исследования российских спонсоров тоже увеличилось, правда, не столь значительно – на 20,3% (95 против 79).

На диаграмме 2 отражено изменение структуры рынка по видам исследований за последние годы. Видно, что тренд на снижение доли ММКИ за счет роста локальных исследований и исследований биоэквивалентности, сформировавшийся после принятия закона «Об обращении лекарственных средств», продолжается. По итогам I полугодия 2016 г. доля ММКИ упала до 30% общего объема разрешенных в России исследований, сократившись уже вдвое по сравнению с дореформенным периодом.

Диаграмма 2



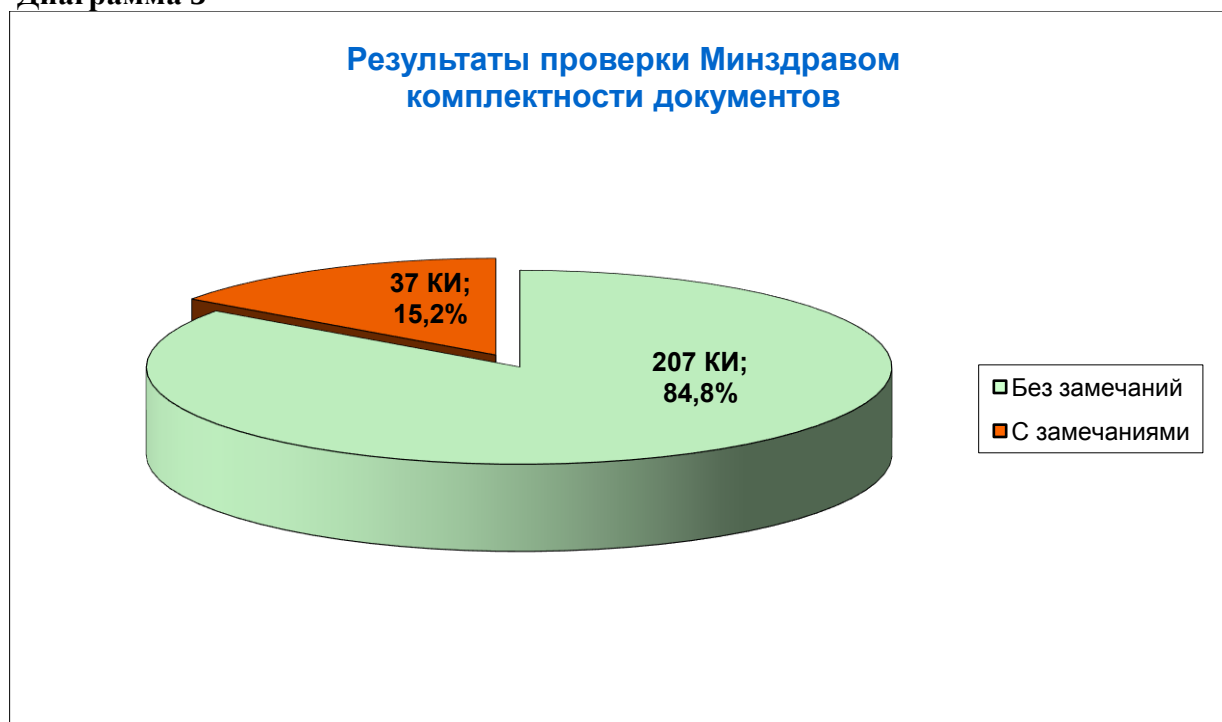
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru, www.roszdravnadzor.ru

ЭКСПЕРТИЗА ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРАКТИКА ОТКАЗОВ

В этом году АОКИ уже в четвертый раз анализировала практику экспертизы, проводимой на этапе выдачи разрешений на клинические исследования. Анализ, как и прежде, основан на данных опроса членов Ассоциации по результатам прохождения двух видов экспертиз – Совета по этике и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (далее – ФГБУ). В опросе приняли участие 26 компаний. В анализ вошли результаты рассмотрения первичных заявлений по международным исследованиям, полученные в период с 01 июля 2015 г. по 30 июня 2016 г.

На диаграмме 3 представлены результаты проверки Минздравом комплектности документов (этап, предшествующий передаче пакета документов на экспертизу). 15,2% заявок получили замечания по поводу комплектности документов. Для сравнения – годом ранее этот показатель составлял 7%. Увеличение числа замечаний было связано с введением с 1 июля 2015 г. нового требования – предоставления копии заключения о соответствии производителя лекарственного препарата требованиям GMP, выданного уполномоченным органом страны-производителя. Поскольку подобные документы выдаются не во всех странах (например, в США производители просто авторизуются, и информация об этом публикуется на сайте FDA), то и заявителям, и российскому регулятору потребовалось время, чтобы понять, какие конкретно подтверждающие документы в таких случаях нужны. Можно сказать, что наибольшее число связанных с GMP-сертификатом замечаний относилось ко второй половине 2015 г., когда норма закона только вступила в действие. Но и сейчас встречаются случаи, когда заявителю довольно сложно удовлетворить данное требование (например, когда страной-производителем является Япония).

Диаграмма 3



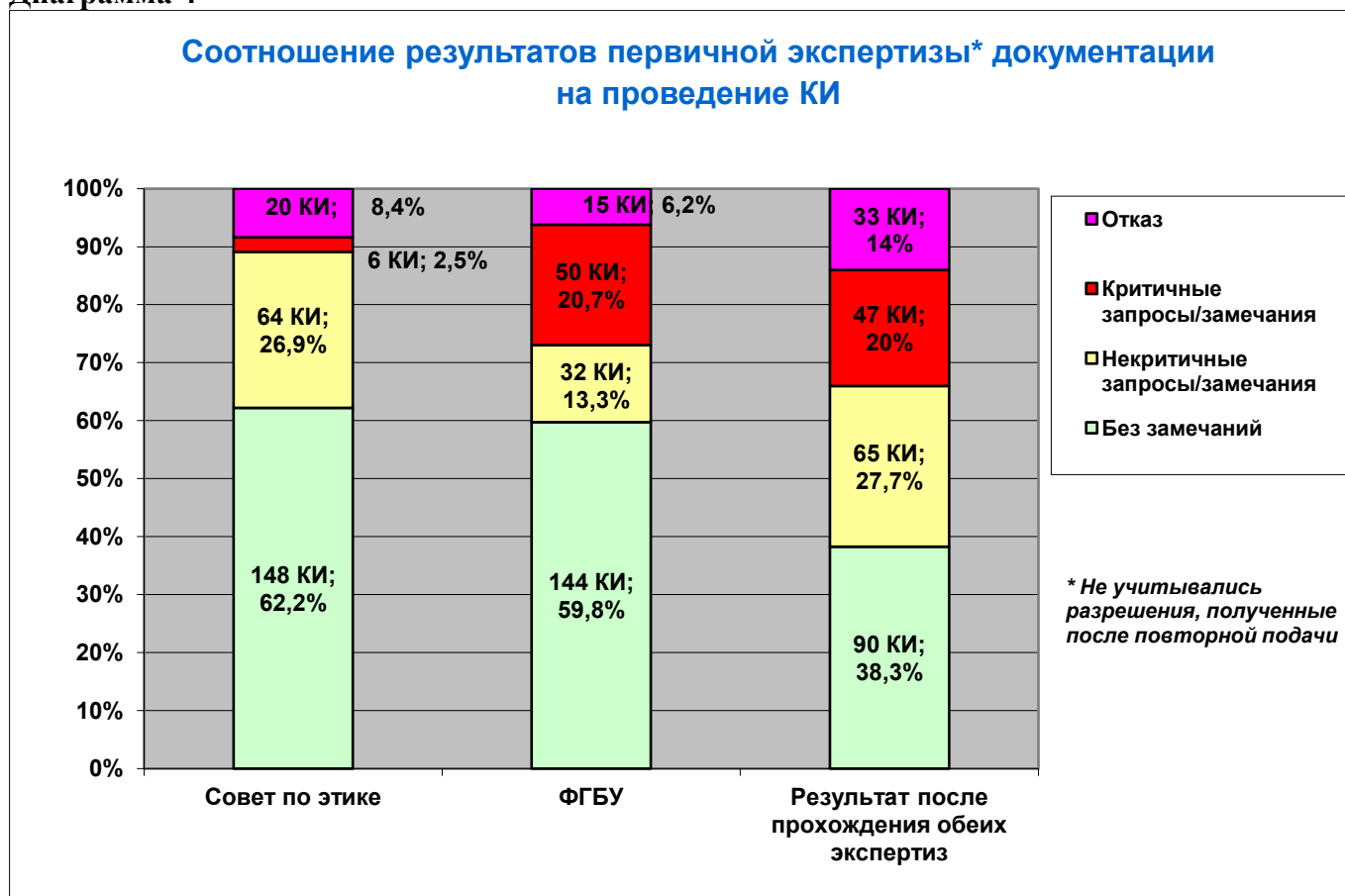
Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 4 представлено соотношение различных исходов первичного экспертного рассмотрения заявлений на проведение клинических исследований Советом по этике и ФГБУ, а также по результатам обеих экспертиз.

Запросы, получаемые от ФГБУ, а также замечания Совета по этике разделены на «критичные» и «некритичные». Под «критичными» мы имели в виду те, которые требовали проведения дополнительных исследований, внесения изменений в протокол, затрагивали дизайн и т.п. К

«некритичным» относились те, которые легко было разрешить дополнительными разъяснениями, либо когда требовалась незначительная корректировка отдельных формулировок, уточнение информации и иные подобные замечания, не затрагивающие существенно основных документов и программы исследования в целом.

Диаграмма 4



Источник: данные опроса АОКИ

В этом году шанс на прохождение без замечаний со стороны той либо иной экспертной организации имела рекордно низкая доля исследований – 38,3% (42,6% годом ранее). При этом доля дел, «с первого захода» одобренных ФГБУ, даже чуть увеличилась, составив 59,8% против 58% годом ранее. И напротив – доля дел, одобренных с первой экспертизы Советом по этике, сократилась с 66% до 62,2%.

Обсуждая полученную нами статистику, представляется справедливым сослаться и на официальные данные Минздрава. Так, в конце июня 2016 г. АОКИ опубликовала открытое письмо на имя Министра здравоохранения Вероники Скворцовой¹. В письме ставились вопросы о довольно сложном состоянии дел с экспертизой ФГБУ, результатом чего, по мнению Ассоциации, стало серьезное ухудшение ситуации с одобрениями международных исследований. Сразу вслед за публикацией АОКИ Минздрав выпустил пресс-релиз², в котором заочно оппонировал позиции Ассоциации. Заочно, потому что ни открытое письмо АОКИ, ни иная причина выпуска пресс-релиза не назывались, просто ведомство высказывало свою точку зрения на ситуацию с клиническими исследованиями в России. И там же приводилась статистика по экспертизе. Так, по словам директора департамента общественного здоровья и коммуникаций Минздрава РФ Олега Салагая, «доля положительных заключений на проведение

¹ <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/otkrytoe-pisjmo-aoki-ministru-zdravooxranenija-rf-v-i-skvortsovoj.html#.V9kj2PmLTiU>

² <http://ria.ru/society/20160628/1453930197.html>

международных многоцентровых клинических исследований увеличилась – с 77,5% в 2012 году до 96,4% в первом квартале 2016 года».

Остается догадываться, что имели в виду представители министерства под положительными заключениями – данные лишь по экспертизе ФГБУ или общие, по результатам обеих. Но в любом случае эта статистика никак не коррелирует с получаемой от компаний (таблица 1). Мы не ведем подсчет поквартально, поэтому не можем привести данные за первую четверть 2016 г. Но даже не вполне совпадающие периоды измерений вряд ли смогут объяснить разницу результатов, озвученных Минздравом и полученных АОКИ.

Таблица 1

Период, вошедший в анализ	Доля положительных заключений ФГБУ при рассмотрении материалов ММКИ	Доля положительных заключений Совета по этике при рассмотрении материалов ММКИ	Доля положительных заключений по результатам обеих экспертиз при рассмотрении материалов ММКИ
I полугодие 2013 г.	71,4%	72,9%	51,5%
II полугодие 2013 г.- I полугодие 2014 г.	71,8%	62,6%	43,7%
II полугодие 2014 г.- I полугодие 2015 г.	58%	66%	42,6%
II полугодие 2015 г.- I полугодие 2016 г.	59,8%	62,2%	38,3%

Источник: данные опросов АОКИ

Но вернемся к результатам последнего опроса. Отрадно, что в обеих экспертных организациях немного сократилась доля дел, получивших критичные запросы/замечания и отказы. Для ФГБУ этот показатель составил 26,9% (20,7% + 6,2%) против 30,2% в прошлом году. Для Совета по этике – 10,9% (2,5% + 8,4%) против 14,2% годом ранее. Тем не менее, общая доля критичных замечаний и отказов по результатам обеих экспертиз осталась на том же уровне – 34% против 33,5%. Это в очередной раз подтверждает, что нередко оценка экспертными организациями одних и тех же исследований расходится, и существенные замечания специалистов ФГБУ и Совета по этике приходится на разные протоколы.

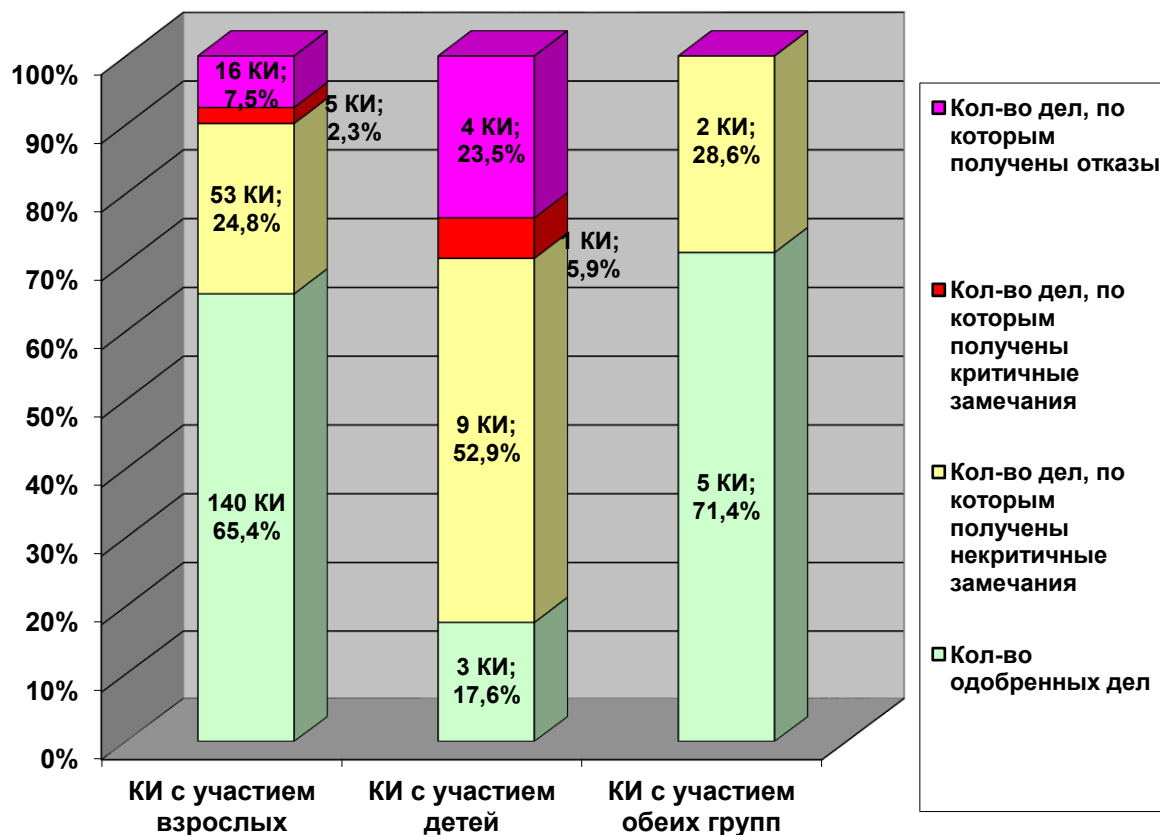
На диаграмме 5 представлено распределение решений Совета по этике в зависимости от возрастной группы субъектов планируемого исследования. Всего 17,6% педиатрических протоколов (три исследования) было одобрено Советом по этике с первой подачи. В прошлом году их доля была гораздо выше – 40%.

Существенное ухудшение ситуации с первичным одобрением педиатрических протоколов несколько компенсировалось снижением общей доли отказов и критичных замечаний. Так, в этот раз их сумма составила 29,6% (6,2% + 20,7% соответственно). Годом ранее она равнялась 48% (32% + 16%).

Таким образом, большая часть замечаний Совета по этике, получаемых по педиатрическим протоколам, была отнесена участниками опроса к некритичным – 52,9% (12% в прошлом году).

Диаграмма 5

Совет по этике, распределение одобренных/не одобренных с первого раза дел по возрастным группам

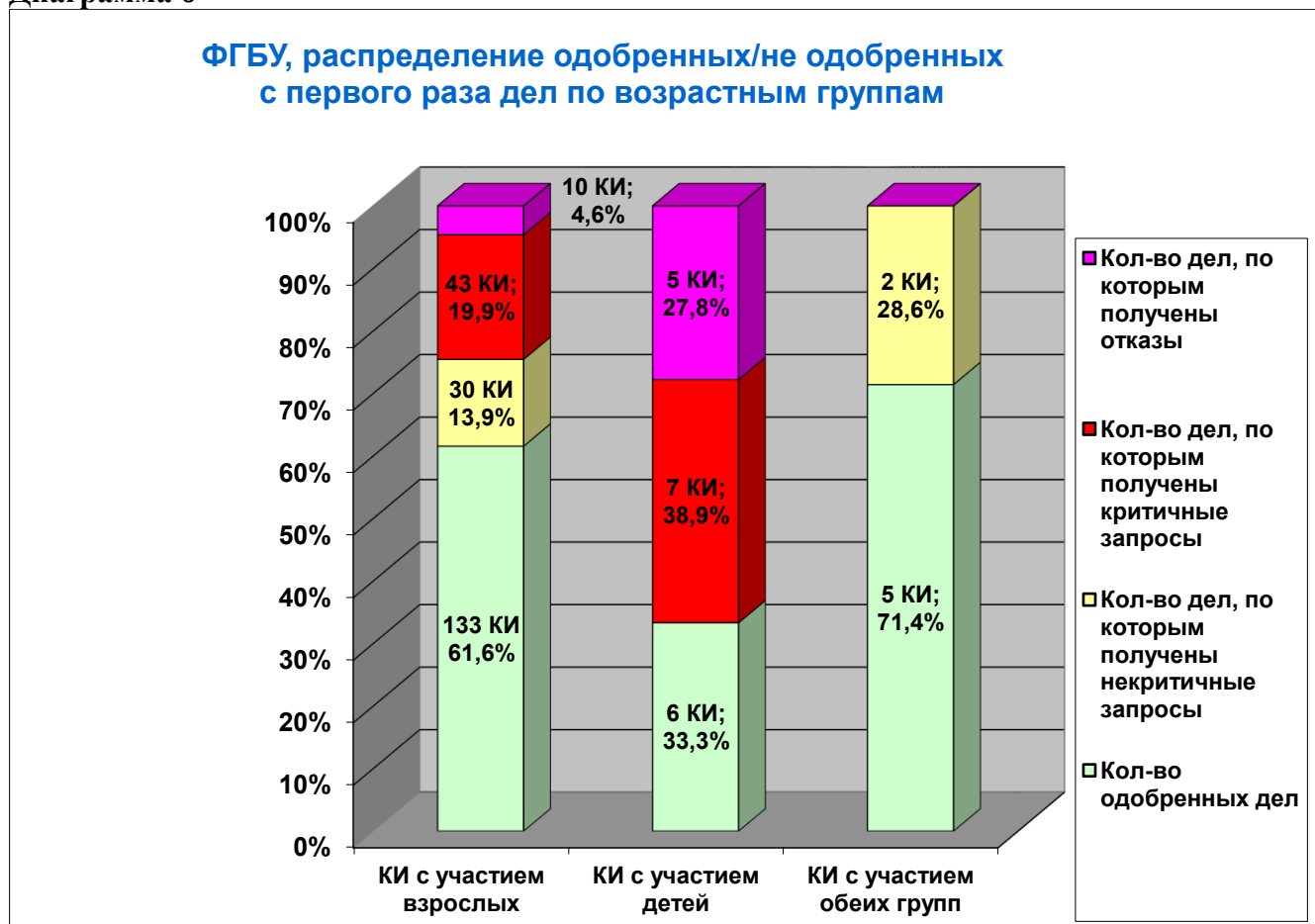


Источник: данные опроса АОКИ

На диаграмме 6 представлено влияние возрастного фактора участников планируемого исследования уже на экспертную оценку ФГБУ. Доля педиатрических протоколов, одобренных без замечаний, чуть снизилась по сравнению с прошлым годом (33,3% против 34,6%). Но в то же время существенно выросла совокупная доля «детских» исследований, получивших отказы либо критичные по своему характеру запросы – 66,7% (27,8% + 38,9%) против 57,7% (26,9% + 30,8%) годом ранее.

Основная доля запросов традиционно сводилась к требованию исключить из протокола младшие возрастные группы и ограничиться более взрослыми участниками. Проблема предвзятого подхода экспертного учреждения к педиатрическим исследованиям, которую мы уже неоднократно поднимали в предыдущих бюллетенях (см. Информационно-аналитический бюллетень № 9, № 11), как показывает практика, пока только усугубляется – не хотят наши эксперты брать на себя ответственность за одобрение ММКИ с участием младших групп пациентов. А то, что тем самым их доступ к современным методам лечения отодвигается во времени или ставится под вопрос, для специалистов ФГБУ, судя по всему, не является значимым.

Диаграмма 6



Источник: данные опроса АОКИ

Следующая часть анализа посвящена тому, как распределялись результаты экспертизы в зависимости от терапевтических областей планируемых исследований (таблицы 2 и 3, диаграммы 7 и 8). Из-за существенного влияния возрастного фактора на успешность прохождения экспертиз в таблицах приведены одновременно две категории данных. Первая цифра – число рассмотренных протоколов с тем или иным исходом экспертизы вне зависимости от возраста участников. Вторая цифра (в скобках) – число исследований без учета педиатрических протоколов. На диаграммах приведены данные, включающие педиатрические исследования.

При прохождении экспертизы Совета по этике в самом плохом положении, как и в предыдущие годы, продолжает оставаться психиатрия (таблица 2, диаграмма 7). Правда, можно отметить небольшой рост показателей – 42,9% одобренных с первого раза протоколов против 33,3% годом ранее. При этом в прошлом году в психиатрии наблюдался самый высокий процент отказов (55,6%). Теперь же ситуация значительно улучшилась – лишь 14,3% исследований в психиатрии получили отказы, отдав эту сомнительную «пальму первенства» исследованиям в гематологии, инфекционных заболеваниях и офтальмологии (для каждой из трех терапевтических областей доля отказов составила 16,7% от общего числа рассмотренных дел).

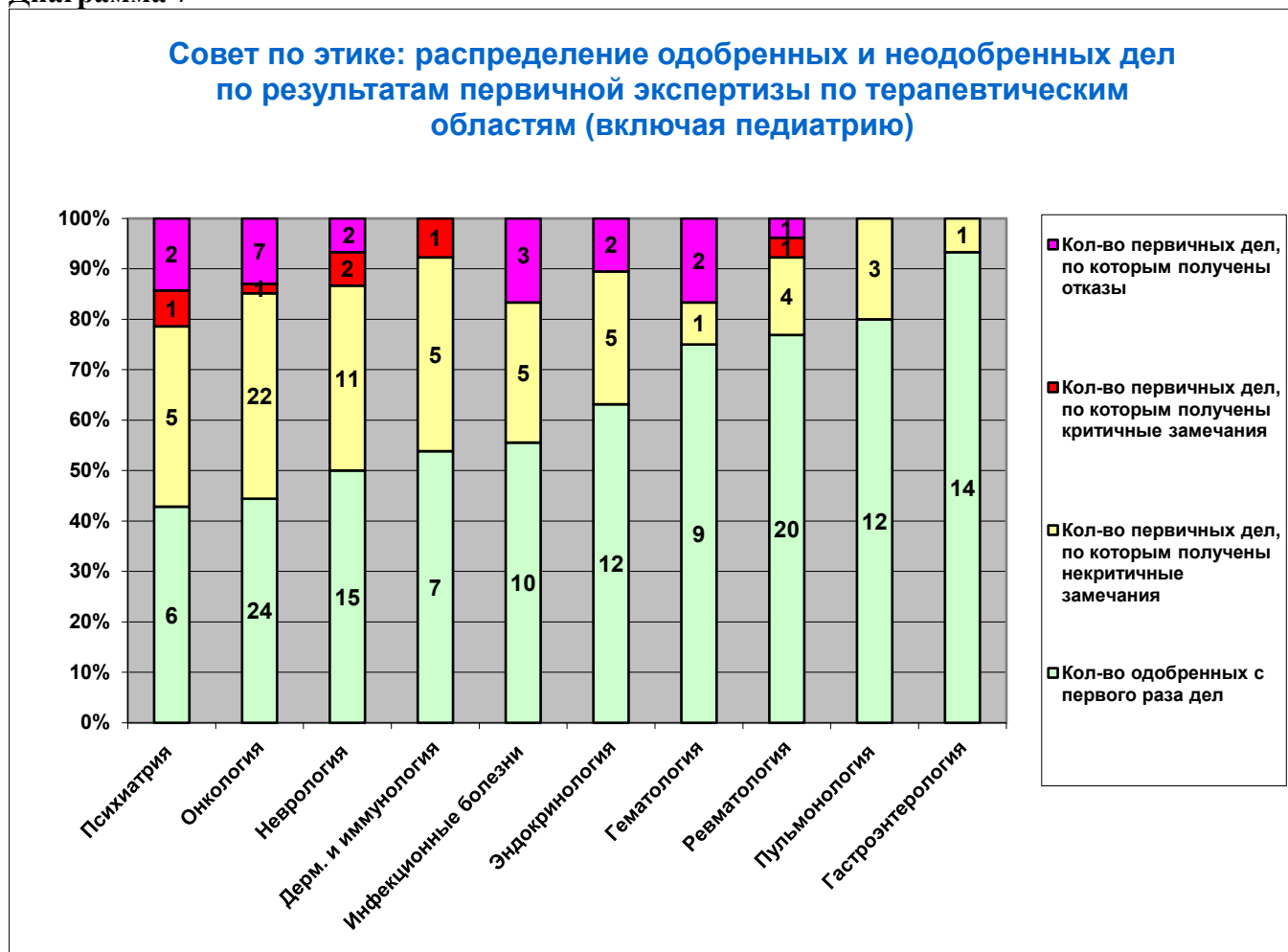
Серьезное беспокойство вызывает заметное снижение доли одобряемых с первого раза протоколов в онкологии – 44,4% против 53,8% годом ранее. Вместе с тем значительно увеличился и процент отказов в этой области – 13% против 5,1%.

Таблица 2

Совет по этике: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям (в скобках приведены данные без учета педиатрических протоколов)									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотр. первичных дел	Кол-во одобренных с первого раза дел	Доля одобренных с первого раза дел (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены не критичные замечания	Доля дел с не критич. замечаниями (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные замечания	Доля дел с критичными замечаниями (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	Доля дел с отказами (% от общего числа)
Онкология	54 (53)	24 (24)	44,4% (45,3%)	22 (21)	40,7% (39,6%)	1 (1)	1,9% (1,9%)	7 (7)	13% (13,2%)
Неврология	30 (25)	15 (13)	50% (52%)	11 (9)	36,7% (36%)	2 (2)	6,7% (8%)	2 (1)	6,7% (4%)
Ревматология	26 (25)	20 (20)	76,9% (80%)	4 (3)	15,4% (12%)	1 (1)	3,8% (4%)	1 (1)	3,8% (4%)
Эндокринология	19 (18)	12 (12)	63,2% (66,7%)	5 (5)	26,3% (27,8%)	0 (0)	0% (0%)	2 (1)	10,5% (5,6%)
Инфекционные болезни	18 (16)	10 (10)	55,6% (62,5%)	5 (3)	27,8% (18,8%)	0 (0)	0% (0%)	3 (3)	16,7% (18,8%)
Пульмонология	15 (15)	12 (12)	80% (80%)	3 (3)	20% (20%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Гастроэнтерология	15 (15)	14 (14)	93,3% (93,3%)	1 (1)	6,7% (6,7%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Психиатрия	14 (9)	6 (6)	42,9% (66,7%)	5 (2)	35,7% (22,2%)	1 (0)	7,1% (0%)	2 (1)	14,3% (11,1%)
Дерматология и иммунология	13 (13)	7 (7)	53,8% (53,8%)	5 (5)	38,5% (38,5%)	1 (1)	7,7% (7,7%)	0 (0)	0% (0%)
Гематология	12 (12)	9 (9)	75% (75%)	1 (1)	8,3% (8,3%)	0 (0)	0% (0%)	2 (2)	16,7% (16,7%)
Кардиология и ССЗ	7 (7)	7 (7)	100% (100%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Офтальмология	6 (4)	5 (4)	83,3% (100%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)	1 (0)	16,7% (0%)
Акушерство и гинекология	2 (2)	1 (1)	50% (50%)	1 (1)	50% (50%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Урология	1 (1)	1 (1)	100% (100%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Иное	6 (6)	5 (5)	83,3% (83,3%)	1 (1)	16,7% (16,7%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Итого	238 (221)	148 (145)	62,2% (65,6%)	64 (55)	26,9% (24,9%)	6 (5)	2,5% (2,3%)	20 (16)	8,4% (7,2%)

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 7



Источник: данные опроса АОКИ

В таблице 3 и на диаграмме 8 представлены результаты экспертизы ФГБУ. Самый низкий процент одобренных дел³ оказался в исследованиях препаратов для лечения инфекционных заболеваний – 16,7% (год назад – 29,4%). Доля критичных запросов и отказов составила для этой терапевтической области 61,1% (44,4% и 16,7% соответственно). По результатам прошлого опроса этот показатель составлял 47%.

Еще больший процент критичных запросов и отказов наблюдался в психиатрии – 71,4% (50% и 21,4 соответственно) против 55,6% годом ранее.

Немного улучшилась за прошедший год ситуация с неврологией – 36,7% критичных замечаний и отказов против 50% и, напротив, 46,7% одобренных с первого раза дел против 27,8% по предыдущему опросу. Кто знает, может быть экспертам стало стыдно перед Министром – неврологом по специальности?

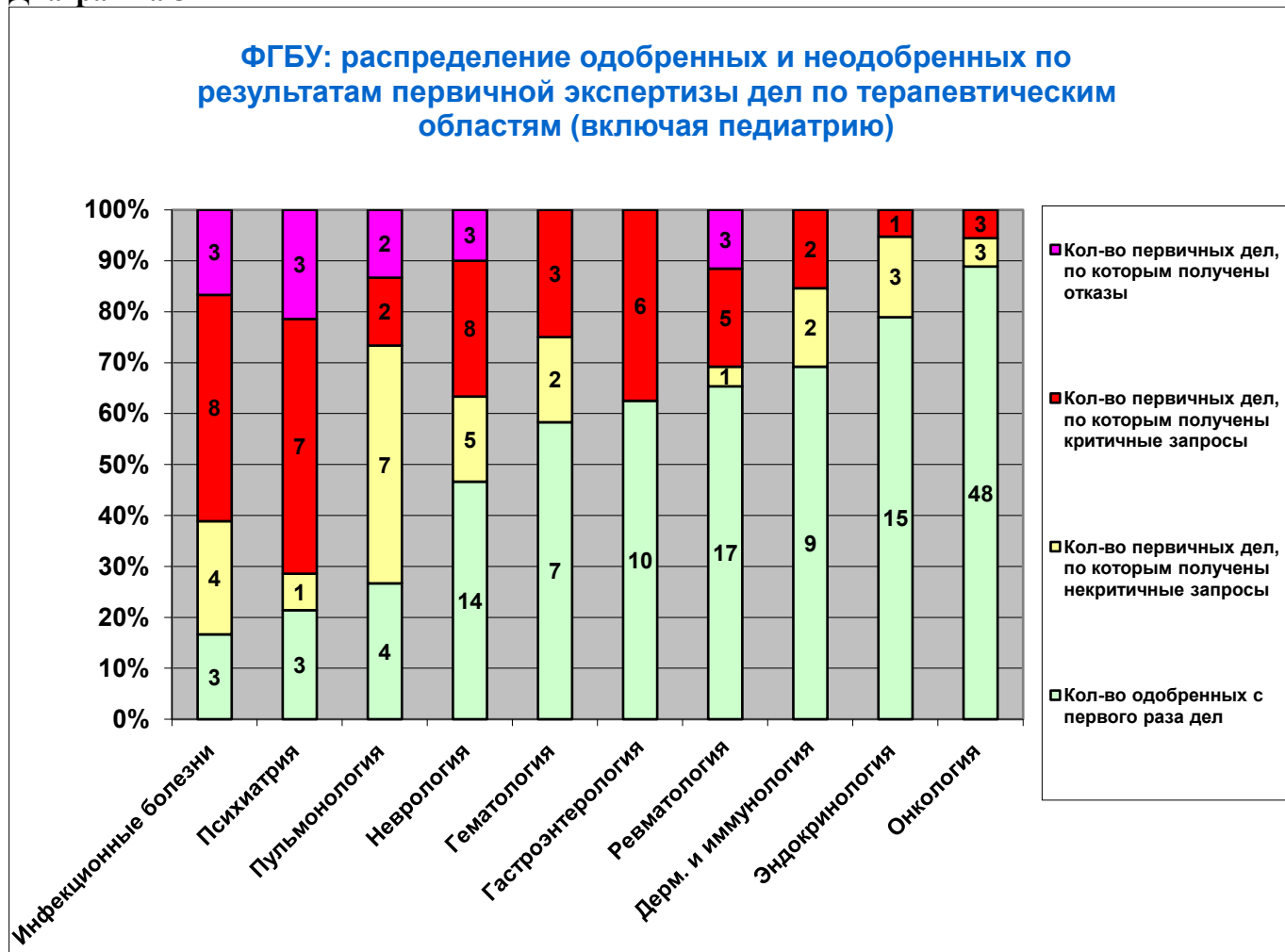
³ Не считая урологии, где ни одно исследование не было одобрено с первого раза, однако статистику по данной области нельзя назвать показательной, поскольку рассматривалось всего два протокола.

Таблица 3

ФГБУ: распределение одобренных и не одобренных дел по терапевтическим областям (в скобках приведены данные без учета педиатрических протоколов)									
Терапевтическая область	Общее кол-во рассмотр. первичных дел	Кол-во одобренных с первого раза дел	Доля одобренных с первого раза дел (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены некритич. замечания	Доля дел с некритич. замечаниями (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные замечания	Доля дел с критичными замечаниями (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	Доля дел с отказами (% от общего числа)
Онкология	54 (53)	48 (47)	88,9% (88,7%)	3 (3)	5,6% (5,7%)	3 (3)	5,6% (5,7%)	0 (0)	0% (0%)
Неврология	30 (25)	14 (12)	46,7% (48%)	5 (5)	16,7% (20%)	8 (6)	26,7% (24%)	3 (2)	10% (8%)
Ревматология	26 (25)	17 (17)	65,4% (68%)	1 (1)	3,9% (4%)	5 (5)	19,2% (20%)	3 (2)	11,5% (8%)
Эндокринология	19 (18)	15 (14)	78,9% (77,8%)	3 (3)	15,8% (16,7%)	1 (1)	5,3% (5,6%)	0 (0)	0% (0%)
Инфекционные болезни	18 (16)	3 (3)	16,7% (18,8%)	4 (4)	22,2% (25%)	8 (6)	44,4% (37,5%)	3 (3)	16,7% (18,8%)
Гастроэнтерология	16 (16)	10 (10)	62,5% (62,5%)	0 (0)	0% (0%)	6 (6)	37,5% (37,5%)	0 (0)	0% (0%)
Пульмонология	15 (15)	4 (4)	26,7% (26,7%)	7 (7)	46,7% (46,7%)	2 (2)	13,3% (13,3%)	2 (2)	13,3% (13,3%)
Психиатрия	14 (9)	3 (2)	21,4% (22,2%)	1 (1)	7,1% (11,1%)	7 (6)	50% (66,7%)	3 (0)	21,4% (0%)
Дерматология и иммунология	13 (13)	9 (9)	69,2% (69,2%)	2 (2)	15,4% (15,4%)	2 (2)	15,4% (15,4%)	0 (0)	0% (0%)
Гематология	12 (12)	7 (7)	58,3% (58,3%)	2 (2)	16,7% (16,7%)	3 (3)	25% (25%)	0 (0)	0% (0%)
Кардиология и ССЗ	8 (8)	7 (7)	87,5% (87,5%)	1 (1)	12,5% (12,5%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Офтальмология	6 (4)	3 (2)	50% (50%)	0 (0)	0% (0%)	2 (1)	33,3% (25%)	1 (1)	16,7% (25%)
Акушерство и гинекология	2 (2)	1 (1)	50% (50%)	0 (0)	0% (0%)	1 (1)	50% (50%)	0 (0)	0% (0%)
Урология	2 (1)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)	2 (1)	100% (100%)	0 (0)	0% (0%)
Иное	6 (6)	3 (3)	50% (50%)	3 (3)	50% (50%)	0 (0)	0% (0%)	0 (0)	0% (0%)
Итого	241 (223)	144 (138)	59,8% (61,9%)	32 (32)	13,3% (14,4%)	50 (43)	20,7% (19,3%)	15 (10)	6,2% (4,5%)

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 8



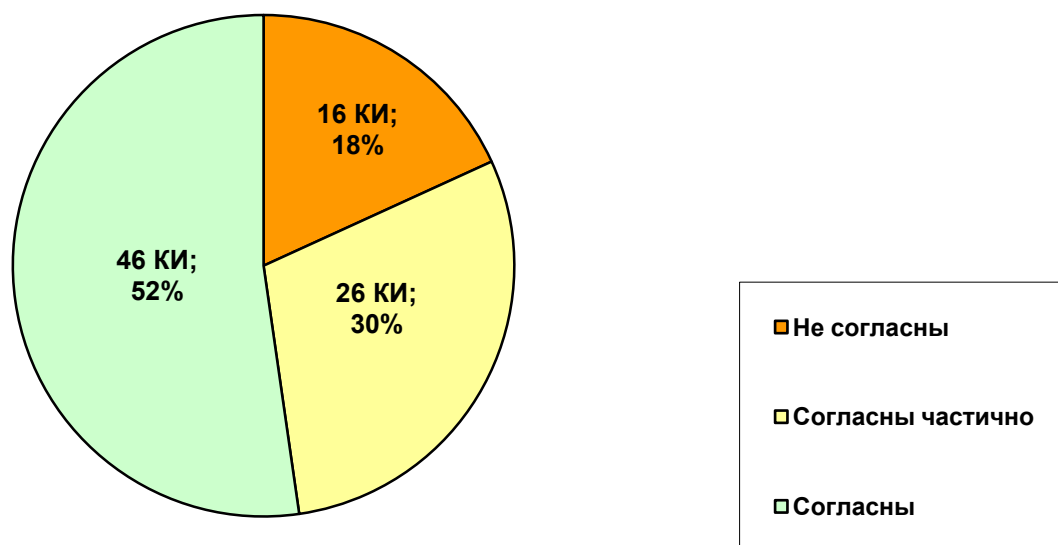
Источник: данные опроса АОКИ

На диаграммах 9 и 10 показано, насколько справедливыми считают компании замечания, получаемые от Совета по этике и ФГБУ. Исторически (см. *Информационно-аналитический бюллетень № 9 и № 11*) большую степень согласия заявители проявляют по отношению к замечаниям экспертов Совета по этике. Однако необходимо отметить, что доля случаев, когда компании были не согласны с оценкой этого органа, выросла за прошедший год с 14% до 18%. Правда, и процент согласия с оценкой экспертов Совета по этике тоже несколько увеличился – с 49% до 52%. Соответственно, уменьшилась доля дел (с 37% до 30%), когда заявители соглашались с замечаниями этого экспертного органа частично.

Изменения в восприятии компаниями выводов ФГБУ за прошедший год менее заметны. Немного, на 2%, снизилась доля дел, когда заявители были категорически не согласны с замечаниями экспертов этого учреждения, составив 37% против 39% годом ранее. На 1% снизилась и доля случаев согласия (18% против 19%). Наконец, доля экспертных оценок, с которыми компании были готовы согласиться частично, выросла с 42% до 45%.

Диаграмма 9

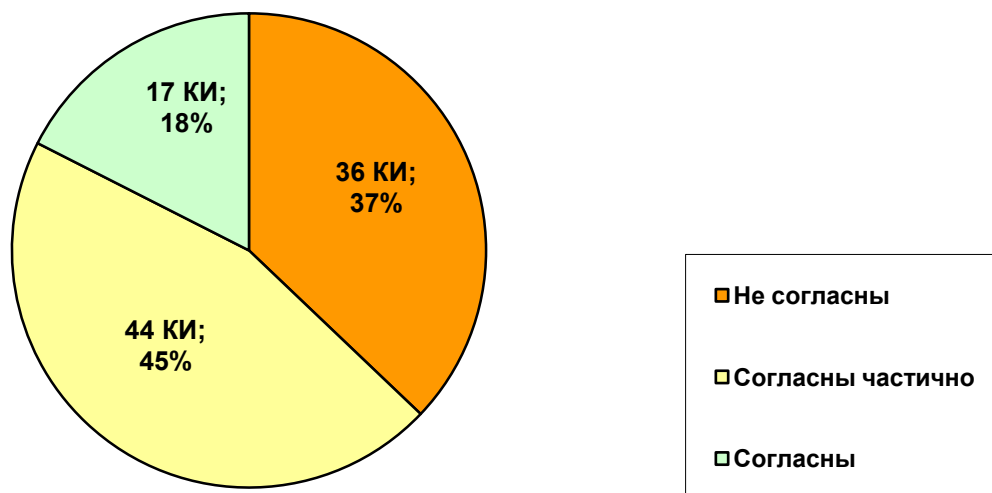
Восприятие компаниями замечаний/отказов Совета по этике



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 10

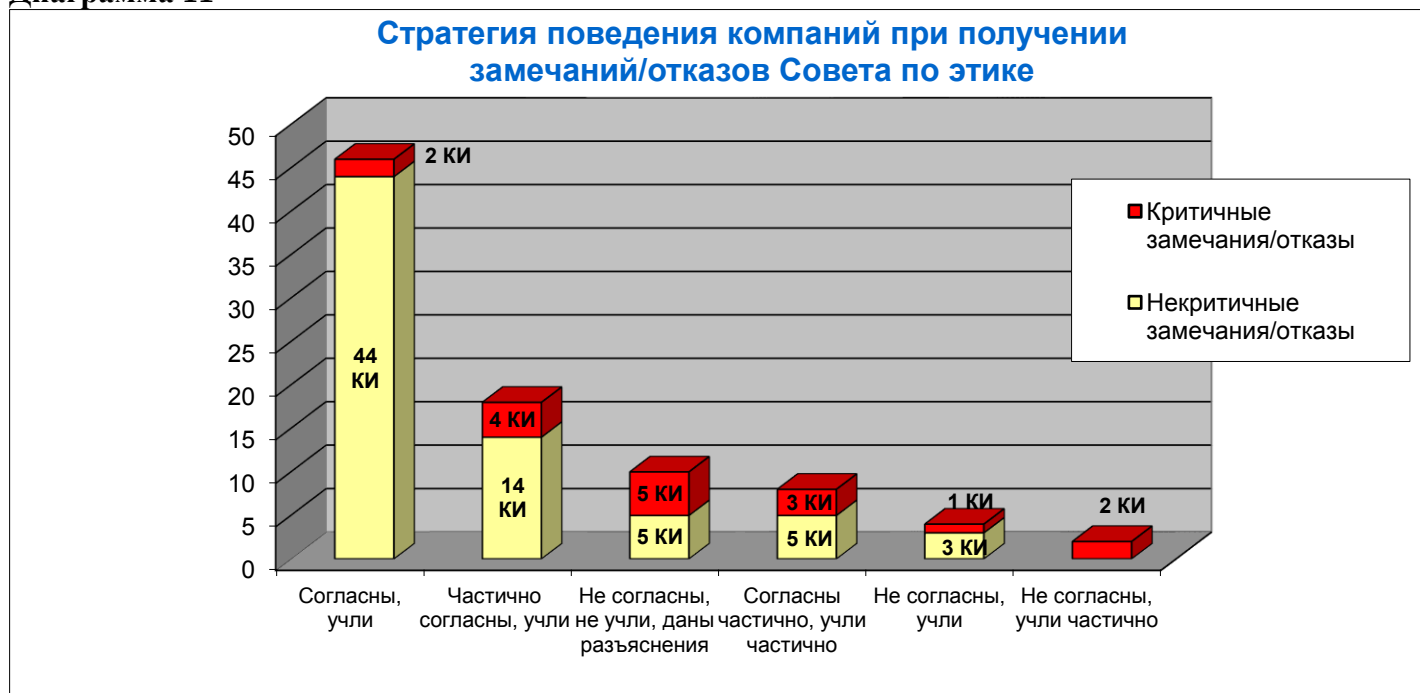
Восприятие компаниями запросов/отказов ФГБУ



Источник: данные опроса АОКИ

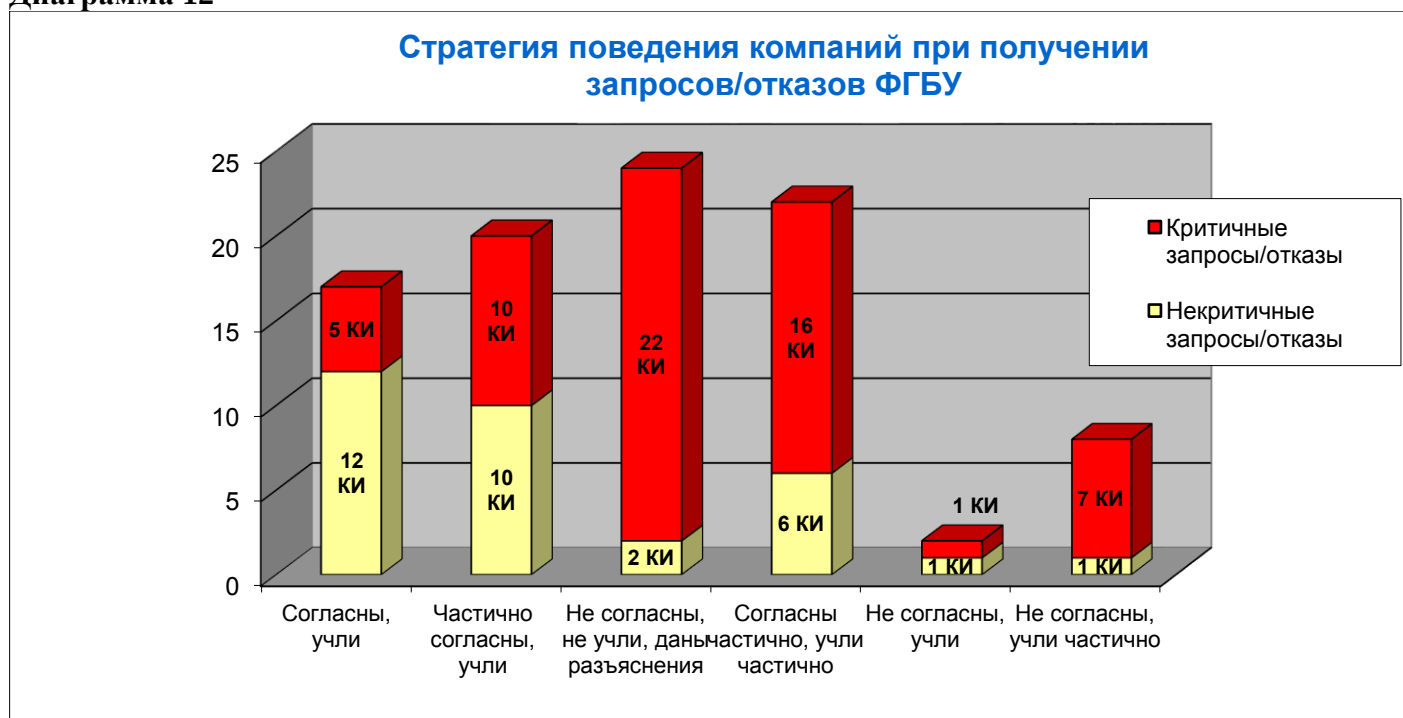
Далее мы рассматриваем, какие стратегии действий использовали компании, получив замечания либо отказы экспертных органов (диаграммы 11 и 12).

Диаграмма 11



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 12



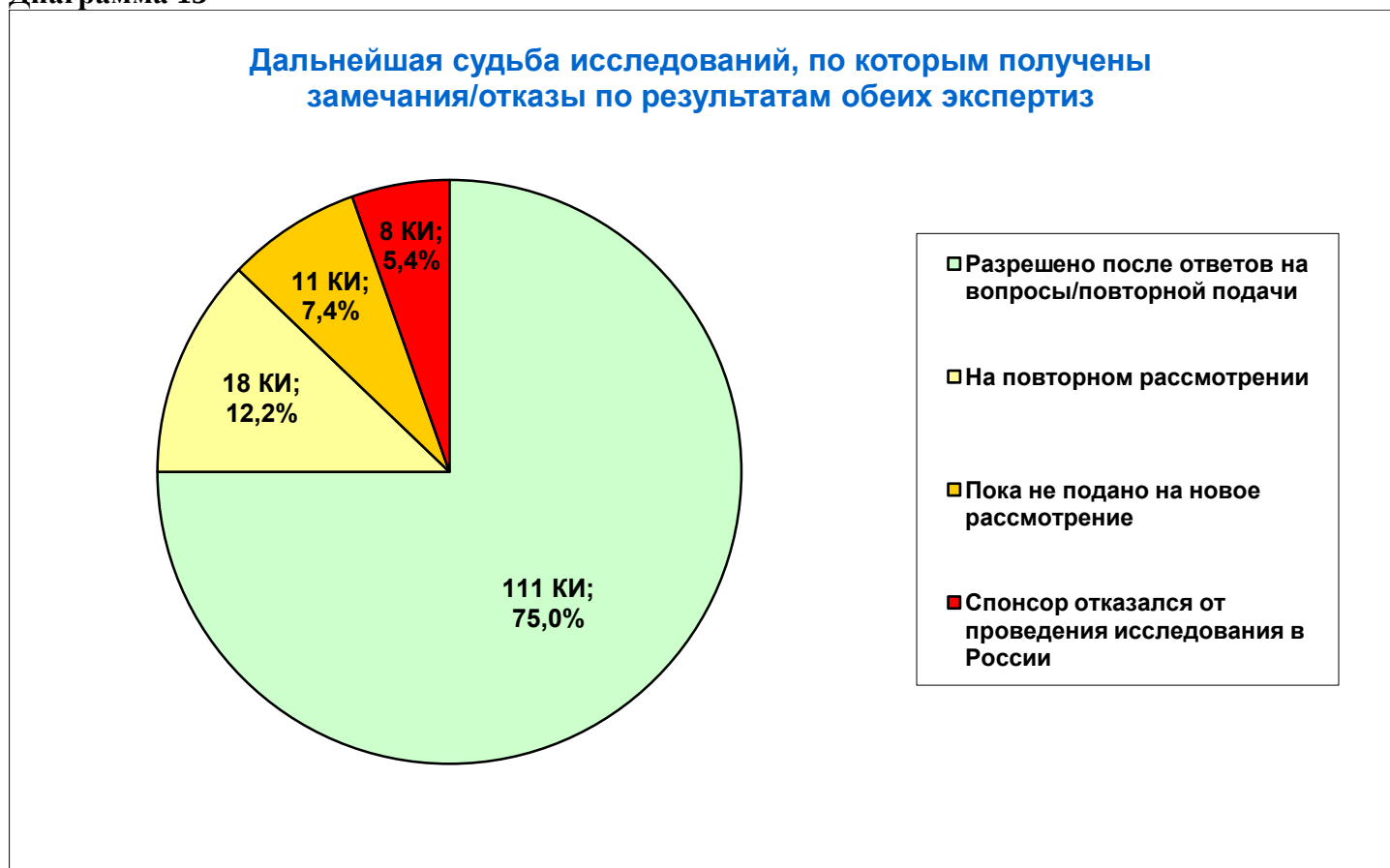
Источник: данные опроса АОКИ

Как и в прошлые годы, при взаимоотношении с Советом по этике компании чаще были согласны с замечаниями и, соответственно, учитывали их (52,3% случаев). В противоположность этому, наиболее распространенной стратегией работы с замечаниями ФГБУ было «не согласны, не учли, даны разъяснения» (25,8% случаев). Здесь надо оговориться, что неготовность учитывать замечания ФГБУ в подавляющем большинстве случаев была продиктована отнюдь не упрямством, а просто-напросто

невозможностью учета пожеланий экспертов – предлагавшиеся ими коррективы зачастую предполагали либо проведение нигде в мире не требующихся дополнительных доклинических исследований, либо изменение протокола, на которое спонсор, учитывая международный статус планируемого исследования, просто не мог пойти. Оставалось одно из двух – или попытаться доказать свою правоту, или отказаться от участия России в исследовании.

На диаграмме 13 дана общая картина того, каким образом складывалась дальнейшая судьба дел, по которым в ходе первичной подачи были получены запросы, замечания либо отказы одного либо обоих экспертных органов.

Диаграмма 13



Источник: данные опроса АОКИ

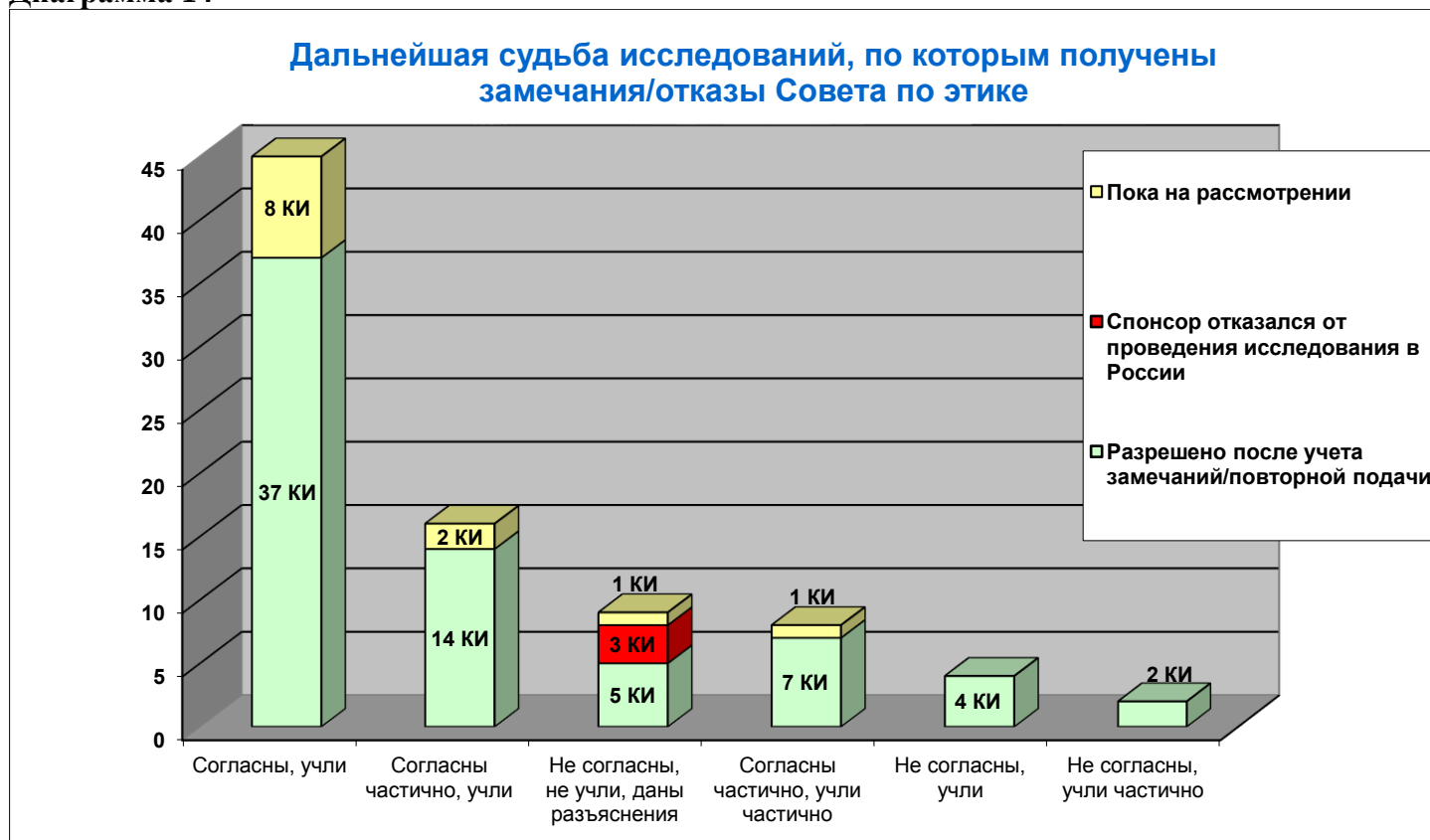
Большая часть исследований (75%) все же была разрешена после ответов на запросы либо, в случае отказа, после повторной подачи. В прошлом году доля исследований с таким исходом составляла 65,8%. На момент проведения опроса АОКИ 12,2% дел находились еще на повторном рассмотрении, 7,4% дел готовились к повторной подаче. В 8 случаях (5,4%) спонсор отказался от проведения клинического исследования в России. Годом ранее доля таких дел составляла 10,8%.

На диаграммах 14 и 15 также представлены данные по исходу исследований, получивших запросы либо отказы, но уже по отдельным видам экспертиз. Для большей наглядности эта информация приводится в привязке к стратегии, которую использовали компании, получив замечания экспертного органа.

Как мы видим из диаграммы 14, подавляющее число дел (95,8%⁴), повторно рассмотренных Советом по этике, было благополучно одобрено.

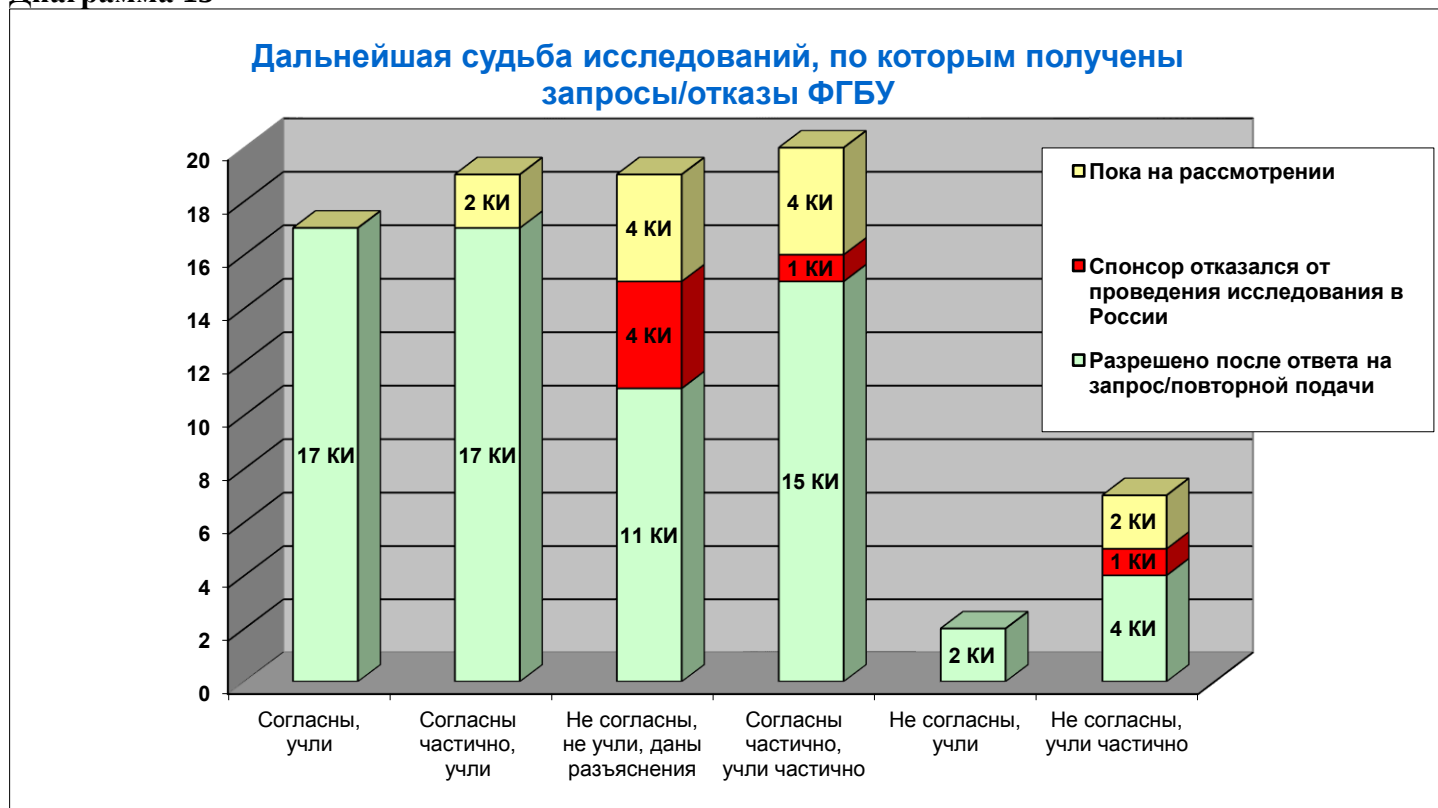
⁴ В расчет не принимались дела, исход которых на момент проведения опроса еще не был известен

Диаграмма 14



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 15



Источник: данные опроса АОКИ

Но и в случае с ФГБУ процент дел, в конечном итоге получивших одобрение, также значителен. По понятным причинам он ниже, когда компании не могли учесть замечания экспертов и вынуждены были доказывать свою правоту. Однако и при этом доля благополучных исходов оказалась неплохой – по стратегии «не согласны, не учли, даны разъяснения» 11 из 15 исследований (73,3%) в конце концов, иногда после нескольких переподач, были одобрены. Еще четыре исследования на момент проведения опроса находились на рассмотрении.

Что касается случаев потери исследований, то, в отличие от прошлогоднего опроса, не все из них стали следствием экспертной позиции ФГБУ, два легли на совесть Совета по этике (одно по эндокринологии, второе – в области инфекционных заболеваний). Еще одно исследование препарата для лечения инфекционных заболеваний не было начато в России вследствие получения негативных заключений обоих экспертных органов (поэтому оно отражено в обеих диаграммах). Наконец, на долю экспертов ФГБУ пришлось шесть потерянных исследований: два – в неврологии, одно – в ревматологии, одно в пульмонологии и два (включая уже названное, «совместное» с Советом по этике) – для лечения инфекционных заболеваний. Причины того, что спонсоры в конечном итоге отказались от проведения исследования в России, разные. В большинстве случаев компании просто не смогли удовлетворить требования экспертов. Но в двух исследованиях заявителям все же удалось доказать свою правоту, консенсус был найден, однако слишком поздно – набор в других странах к тому моменту уже закончился.

В целом необходимо отметить, что тема потерянных для России международных проектов по причине непреодоления ими экспертного фильтра, является очень болезненной для индустрии. Основной вопрос, который в таких случаях беспокоит заявителей – почему исследование оказывается приемлемым для других стран (и в первую очередь развитых), но не подходит российским экспертам? По этой причине АОКИ в начале года инициировала новый проект – начала вести базу данных потерянных для России ММКИ⁵. Пока мы учитывали лишь заявления на проведение клинических исследований, подававшиеся с 2010 по 2014 гг. Прошлый, 2015 г. пока не был включен в базу, так как на момент сбора данных не по всем поданным заявлениям уже был известен исход, некоторые из них все еще «крутились» в системе, пытаюсь преодолеть бюрократический заслон. Но, начав проект, мы намерены продолжать его и в будущем, со временем дополняя базу новыми данными.

⁵ http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=331

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РОСЗДРАВНАДЗОРА

В настоящем разделе бюллетеня проанализированы результаты проверок Росздравнадзора за второе полугодие 2015 г. и первое полугодие 2016 г. Для анализа мы использовали сводные данные по результатам проверок, ежеквартально публикуемые Росздравнадзором на своем сайте⁶. Информация по числу контрольных мероприятий и субъектов, в отношении которых они проводились, приведена в таблице 4.

За рассматриваемый период Росздравнадзор в рамках плановых выездных проверок посетил 77 медицинских организаций (в 14 из них клинические исследования не проводились). При этом было проверено 149 клинических исследований, проводившихся под руководством 83 главных исследователей. Примерно такой же объем плановых выездных проверок медицинских организаций мы наблюдали и годом ранее – тогда было проверено 147 исследований и 89 главных исследователей.

Зато увеличилось число плановых проверок спонсоров – шесть инспекций против одной за прошлый анализировавшийся период. Правда, тогда были проверены и две контрактные исследовательские организации (см. Информационно-аналитический бюллетень № 11).

Таблица 4

Субъекты, чья деятельность по проведению клинических исследований была проверена Росздравнадзором в рамках контрольных мероприятий, II полугодие 2015 г. - I полугодие 2016 г.					
Вид проверки	Кол-во медицинских организаций, в которых проведена проверка	В том числе кол-во главных исследователей, чья деятельность проверена	В том числе кол-во проверенных клинических исследований	Кол-во проверенных спонсоров клинических исследований/ кол-во проверенных КИ	Кол-во проверенных CRO/ кол-во проверенных КИ
Плановая выездная проверка	77 (из них в 14 КИ не проводятся)	83	149	6/13	—
Внеплановая выездная проверка по контролю исполнения ранее выданного предписания	6	6	5	—	—
Внеплановая документарная проверка по контролю исполнения ранее выданного предписания	2	2	2	3/3	—
Внеплановая выездная (проверка по жалобе)	2 (из них в одной КИ не проводятся)	1	1	—	—
Внеплановая документарная (проверка по жалобе)	2	2	3	4/4	1/1

Источник: www.roszdravnadzor.ru

⁶ Описание методики анализа и используемой в ней классификации – см. Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 9.

Субъектами плановых проверок фармкомпаний в этот раз стали: ЗАО «Брынцалов-А», АО «Биомед» им. И.И. Мечникова, ООО «Научно-производственное объединение Петровакс Фарм» (у всех проверено по одному исследованию), ООО «КРКА-РУС» (два исследования), ЗАО «Сандоз» (три исследования), ЗАО «Р-ФАРМ» (пять исследований). Все спонсоры по результатам проверки получили замечания Росздравнадзора. Наиболее серьезные пришлось, пожалуй, на исследование ЗАО «Брынцалов-А», среди них: необеспечение достоверности и точности включенной в отчет информации, необеспечение проведения исследования в соответствии с протоколом, отсутствие документации на серию исследуемого препарата, необеспечение учета исследуемого препарата и прочие.

В отношении проверок по контролю исполнения ранее выданных предписаний необходимо отметить, что все предыдущие периоды нашего наблюдения Росздравнадзор проводил их преимущественно в виде документарных, гораздо чаще удовлетворяясь письменными отчетами, нежели чем вновь выезжая на место. В этот раз число выездных проверок для контроля ранее проштрафившихся медицинских организаций превысило число документарных (шесть против двух). Хотя это коснулось только клинических центров. Фармацевтические же компании, ранее получившие предписания Росздравнадзора, отделались документарными проверками. Все повторные проверки закончились благополучно, ранее выявленные нарушения были признаны устраненными.

Теперь, что касается проверок по жалобам. В отношении медицинских организаций таких проверок за анализируемый период Росздравнадзор провел две выездных (в одном случае клинические исследования в медицинской организации не проводились) и две документарных. Нарушения выявлены в ходе одной выездной (несущественные, касавшиеся скорее административных вопросов) и одной документарной. Данная проверка проводилась в Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского в отношении исследования «Перспективное многоцентровое рандомизированное сравнительное открытое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Эртапенем Дж, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г, (производства «Джодас Экспоим Пвт Лтд», Индия) и препарата Инванз®, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г (производства «Мерк Шарп и Доум», Франция) у пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей», проводимого под руководством главного исследователя А.А. Шульдякова. Согласно отчету Росздравнадзора, при проверке были выявлены следующие нарушения – «допущены отклонения от протокола: первичная документация не содержит полной информации об исследовании с указанием всех событий и времени, в которое они происходили; осуществлялось внутривенное, а не внутримышечное введение препарата Инванз; данные ИРК имеют расхождения с данными первичной медицинской документации».

Жалобы на проведение клинических исследований касались не только деятельности медицинских организаций, поступали они и в адрес спонсоров и контрактных исследовательских организаций. За анализируемый период Росздравнадзор рассмотрел пять таких жалоб, причем все проверки были документарными (то есть без выезда на место, а исключительно ориентируясь на ответ организации, в отношении которой поступила жалоба). Лишь одна из пяти жалоб, на ЗАО «Ф-Синтез», выявила нарушения. Результаты проверок еще четырех, к разочарованию жалобщиков, закончились вердиктом: «Нарушения правил клинической практики не выявлены». Интересно, что в своих отчетах Росздравнадзор стал указывать, правда, не во всех случаях, кто выступил инициатором проверки. Так, автором трех жалоб явилась компания «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн» (в отношении ОАО «Фармасинтез», ЗАО «Биокад» и ООО «РегЭксперт», представлявшей интересы компании «Лаборатория Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина»). Само ЗАО «Биокад» тоже в свою очередь пожаловалось – на ООО «Др.Редди'с Лабораторис».

Нарушения, выявленные при проведении плановых проверок клиник, мы традиционно разделили на три условные группы: находящиеся в зоне ответственности самих медицинских организаций,

касающиеся работы локальных этических комитетов (ЛЭК) и относящиеся, согласно GCP, к ответственности главных исследователей.

В первую очередь обратимся к нарушениям, отнесенным нами к ответственности клиник – это те обязанности медицинской организации, которые закреплены за ней законом «Об обращении лекарственных средств» (диаграмма 16). Подобные нарушения в основном касаются выполнения формальных требований закона и носят скорее административный характер, никак не влияющий на качество получаемых данных и безопасность участников исследования.

Диаграмма 16



Источник: www.roszdravnadzor.ru

Наиболее частым зафиксированным в этой группе нарушением было отсутствие сообщения о начале клинического исследования, направляемого в Минздрав России – 26 случаев (59%). Вторым по распространенности нарушением стало несвоевременное назначение главного исследователя или соисследователей – 12 случаев (27%). Наконец, третьим видом фиксировавшихся нарушений было отсутствие приказа главврача о назначении главного исследователя и соисследователей – 6 случаев (14%).

В следующей группе рассматривались нарушения со стороны ЛЭК. Мы не имеем данных об общем числе проверенных ЛЭК, так как российское законодательство не требует обязательного наличия ЛЭК в каждой медицинской организации. Однако нарушения были выявлены в работе 16 ЛЭК из 63 проверенных клиник. Структура нарушений представлена на диаграмме 17.

Диаграмма 17

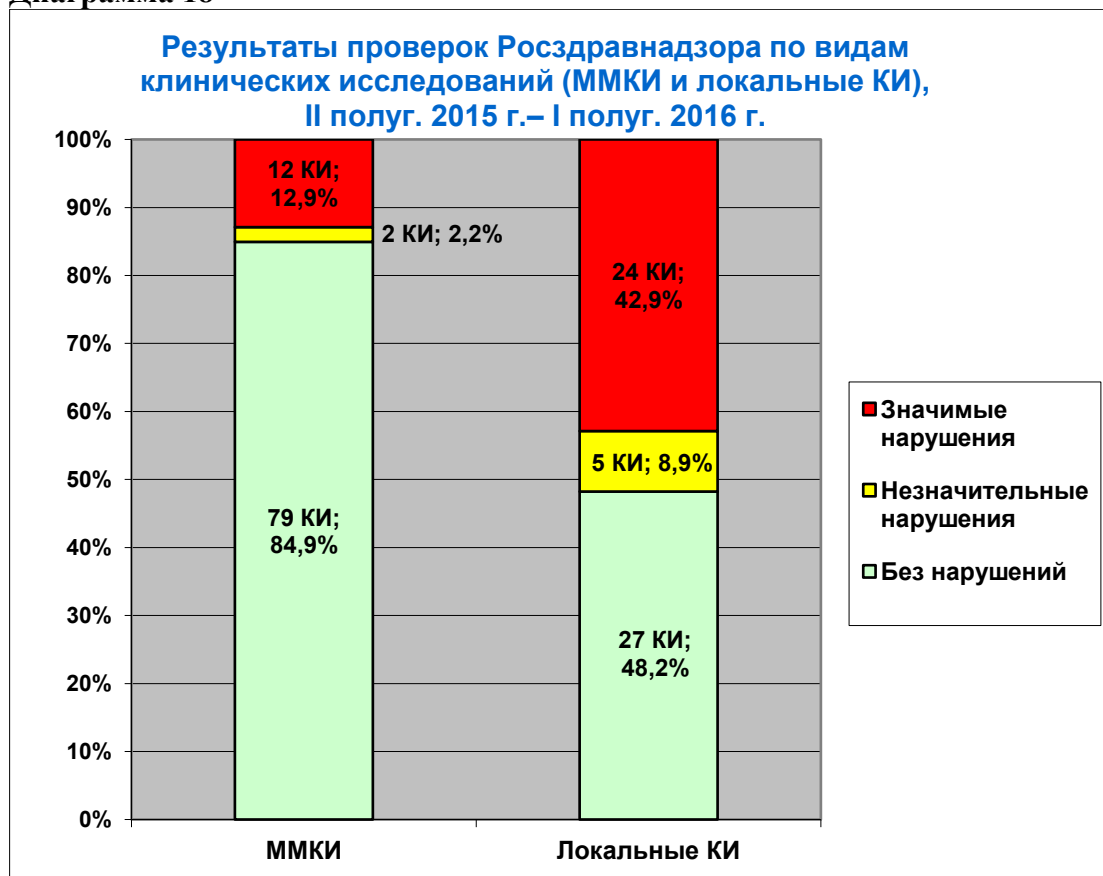


Источник: www.roszdravnadzor.ru

И, наконец, о нарушениях, относящихся к деятельности главных исследователей и их команд. На диаграмме 18 представлены результаты проверок в зависимости от видов клинических исследований. Всего, как мы уже знаем из таблицы 3, за рассматриваемый период Росздравнадзором было проверено 149 клинических исследований. Из них 93 (62,4%) пришлось на ММКИ, 56 (37,6%) – на локальные исследования (13 и 39 на локальные исследования эффективности и безопасности иностранных и российских спонсоров соответственно, 1 и 3 – на исследования биоэквивалентности иностранных и российских спонсоров).

Нарушения поделены нами на две категории по их значимости. К значимым относились те, которые потенциально затрагивали права и интересы субъектов исследования и/или могли повлиять на достоверность получаемых результатов. Соответственно, незначительные нарушения таких последствий иметь не должны.

Диаграмма 18



Источник: www.rozdravnadzor.ru

Видно, что доля международных исследований, в ходе проверок которых не было выявлено нарушений, намного превышает таковую для локальных исследований (84,9% против 48,2%). Значимые нарушения в ММКИ имели место в 12,9% от всех проверенных исследований, тогда как в локальных исследованиях их доля оказалась в 3,3 раза больше – 42,9% исследований.

При этом напомним, что ММКИ занимают в настоящее время лишь 30% от общего числа разрешаемых в России клинических исследований. Чем объяснить явную тягу Росздравнадзора к проверкам именно ММКИ, мы не знаем. Однако есть все основания полагать, что распределит ведомство свое внимание более равномерно (а в таком случае на 93 проверенных ММКИ должно было бы приходиться не 56, а 217 локальных КИ), общая картина нарушений была бы гораздо более ужасающей.

Все выявленные нарушения приведены в таблице 4. Для удобства они сгруппированы нами по типам, а также разнесены по видам исследований – ММКИ и локальные.

Необходимо отметить, что формулировки по конкретным нарушениям приведены так, как они обозначены в сводных данных, публикуемых Росздравнадзором. К сожалению, по ним не всегда возможно судить, в чем конкретно состояло нарушение, и что за ним стояло. Например, за достаточно общей фразой «не обеспечено четкое ведение документации КИ» может скрываться целый спектр отклонений, которые могут иметь самые разные последствия для результатов исследований. Кроме того, нам показалось, что классификация, используемая ведомством, заметно оскудела по сравнению с прошлыми периодами. Так, в этот раз нам удалось выделить лишь 17 видов нарушений в работе исследователей, в то время как годом ранее их было 31.

Учитывая это, а также планы регуляторов по введению конкретной административной ответственности за нарушение правил надлежащей клинической практики, в будущем АОКИ, возможно, более подробным образом будет анализировать данные Росздравнадзора, проводя, в тех случаях, когда

это возможно, консультации с компаниями, чьи исследования по результатам проверок получили замечания.

Таблица 4

Нарушения, выявленные в ходе проверок клинических исследований, II полугодие 2015 г. - I полугодие 2016 г.			
Тип/вид нарушения		ММКИ	Локальные КИ
Получение информированного согласия, права пациентов			
	В КИ включены пациенты, не подписавшие ICF	—	1
	При получении информированного согласия не обеспечено достаточное время для принятия решения об участии в КИ	—	1
	Не обеспечено собственноручное датирование пациентами ICF	2	2
Ведение документации КИ			
	Не обеспечено соответствие данных, внесенных в индивидуальные регистрационные карты, данным первичной медицинской документации	1	2
	Не обеспечено корректное внесение исправлений в ИРК пациентов	1	1
	Не обеспечено ведение первичной мед. документации в соответствии с действующими нормативными требованиями	1	2
	Не обеспечено надлежащее хранение документации КИ/предотвращение от случайного уничтожения	—	5
	Не обеспечено четкое ведение документации КИ	10	21
Отклонения от протокола			
	Отклонения от протокола без указания причин	—	3
Учет, хранение, использование лекарственных препаратов			
	Не обеспечен надлежащий учет препарата	1	5
	Не обеспечено надлежащее хранение препарата	1	—
Одобрение локальным этическим комитетом (ЛЭК)			
	Не обеспечена оценка квалификации ответственного исследователя ЛЭК организации	1	2
	Отсутствует заключение ЛЭК	1*	—
Административные вопросы			
	Не подтверждена квалификация персонала, задействованного в КИ	1	1
	Документально не подтвержден факт ознакомления персонала со своими функциями и обязанностями в рамках КИ	—	3
	Ответственность по вопросам оказания мед. помощи в рамках КИ возложена на врача, не являющегося исследователем	1	—
	К выполнению процедур КИ привлечены лица, не указанные в журнале распределения обязанностей	2	—
Всего		23	49

Источник: www.roszdravnadzor.ru

*На самом деле исследование было одобрено, но не ЛЭК, а междисциплинарным комитетом по этике. К сожалению, главный исследователь должным образом не проинформировал об этом инспекторов.

КРАСНОДАРСКИЙ СЛУЧАЙ

Закончить этот выпуск бюллетеня мы бы хотели рассказом о судебном споре, ставшем результатом одной проверки.

Осенью 2015 г. территориальный орган Росздравнадзора по Краснодарскому краю в ходе плановой выездной проверки ООО «Медицинский центр «Нефрос» обращает внимание на два сообщения главного исследователя о серьезных нежелательных явлениях, направленных им в адрес локального этического комитета. Оба сообщения касались одной и той же пациентки, принимавшей участие в международном клиническом исследовании «Многоцентровое рандомизированное, открытое, с активным препаратом сравнения, исследование 3 фазы по изучению безопасности, эффективности препарата FG-4592 для коррекции анемии у пациентов, начавших получать регулярный диализ». Пациентка получала препарат сравнения – эритропоэтин альфа. В марте 2015 г. ее на шесть дней госпитализируют с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония смешанного генеза». Во время госпитализации пациентка продолжает получать лечение методом программного гемодиализа в ООО «Медицинский центр «Нефрос», доза и режим введения препарата не изменяются. В конце апреля пациентка вновь попадает в больницу, в этот раз почти на месяц, с диагнозом «АРМС, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек». Введение эритропоэтина на время госпитализации было приостановлено, после выписки возобновлено в прежней дозе.

С какой целью ЛЭКу понадобились сообщения о нежелательных явлениях, осталось за скобками. Но, судя по всему, это и явилось главной ошибкой центра. Инспекторы территориального органа Росздравнадзора, не видя разницы между явлением и реакцией, и, по-видимому, не особо разбираясь в специфике репортирования данных по безопасности в ходе клинических исследований, решили вменить клинике в вину несообщение в Росздравнадзор информации о серьезных нежелательных реакциях.

Был составлен протокол об административном правонарушении, в котором говорилось: «Сведения о серьезной нежелательной реакции при применении лекарственного препарата Эритропоэтин альфа у пациента № 15013 ООО МЦ «Нефрос» в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация, должно было передать в Территориальный орган Росздравнадзора по Краснодарскому краю или внести через Автоматизированную систему Росздравнадзора «Фармаконадзор» на сайте <http://npr.roszdravnadzor.ru/>. В указанный период времени сведения о серьезной нежелательной реакции при применении лекарственного препарата Эритропоэтин альфа у пациента № 15013 ООО МЦ «Нефрос» не передавались.

Изложенные выше факты свидетельствуют о непредставлении ООО МЦ «Нефрос» в федеральный орган, осуществляющий функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения, или его территориальный орган, сведений, предоставление которых является обязательным в соответствии с законодательством в сфере охраны здоровья, то есть о совершении противоправного, виновного действия (бездействия), за которое ч. 1 статьи 19.7.8 Кодекса РФ об административных правонарушениях установлена административная ответственность».

И наказание не замедлило последовать – в виде штрафа в размере 30 000 рублей, возложенного на «провинившуюся» клинику. Последняя же с таким решением не согласилась и решила его обжаловать.

Прежде чем продолжить повествование, рассмотрим ошибки, которые совершил территориальный орган Росздравнадзора.

Первая – это неверное толкование действующего законодательства в части оценки того, какую именно информацию о безопасности должны предоставлять субъекты обращения лекарственных средств при проведении клинических исследований. Система контроля за безопасностью в ходе клинических исследований кардинально отличается от таковой для зарегистрированных лекарственных

препаратов. В процессе исследований, когда знания о лекарственном препарате только накапливаются, сбору подлежит вся информация, потенциально связанная с безопасностью препарата. Именно поэтому в клинических исследованиях используется термин, не применяемый в практике обращения зарегистрированных лекарственных препаратов – «нежелательное явление»: любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного препарата неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Основной принцип в данном случае – «собрать все, связанное и нет».

Информация собирается исследователями и передается спонсору. При этом врач-исследователь высказывает собственное мнение о наличии причинно-следственной связи между приемом препарата и наступившим неблагоприятным событием. Однако это мнение является предварительным. Окончательную оценку событию (явлению) дает спонсор, он классифицирует полученную информацию как вероятно связанную или не связанную с приемом препарата, и либо относит ее к «нежелательным реакциям», либо оставляет ее в разряде «нежелательных явлений, не связанных с приемом препарата».

И только после того, как явление стало считаться реакцией, данная информация подлежит срочному (если речь идет о серьезной реакции) сообщению в уполномоченный орган. И тут кроется еще одна ошибка территориального органа – обязанность сообщать о нежелательных реакциях в уполномоченный орган в рамках клинических исследований лежит на спонсоре, но не на врач-исследователе. И уж тем более речь не идет о сообщении в территориальный орган Росздравнадзора, как хотели это представить краснодарские контролеры.

Такой подход имеет под собой совершенно четкую логическую основу: только спонсор обладает всей полнотой информации по всем нежелательным событиям, произошедшим в ходе международного клинического исследования во всех участвующих странах. Ни один регуляторный орган отдельно взятой страны (не говоря уж об отдельно взятом территориальном органе) такой возможностью не обладает. И именно спонсор отвечает за классификацию и своевременное уведомление уполномоченных органов о тех событиях, которые связаны с приемом препарата. Приведем простой пример: в ходе клинического исследования пациент попадает под машину. Это событие относится к серьезным нежелательным явлениям, и врач-исследователь обязан сообщить о нем спонсору. Если такое событие окажется единственным на 1 000 участников исследования, оно, скорее всего, и останется в разряде нежелательных явлений. Если же, собирая информацию по всем центрам, участвующим в исследовании, спонсор обнаружит, что еще в нескольких странах шесть человек неожиданно выпали из окна, один прыгнул с моста, а двое оказались под поездом, это станет серьезным основанием для предположения, не является ли принимаемый препарат причиной суицидального поведения. Учитывая сложность дизайна современных клинических исследований, а также то, что рандомизационный список (система, позволяющая в слепых исследованиях раскодировать информацию о том, попал ли участник в группу, получающую исследуемый препарат, либо в контрольную группу) хранится у спонсора, сделать какие-либо выводы на основе информации о серьезных нежелательных явлениях, полученной от отдельно взятых врачей-исследователей, уполномоченный орган любой страны не в силах.

Но вернемся к описываемому случаю. Понимая несправедливость предъявленных обвинений, медицинский центр решил обжаловать решение территориального органа Росздравнадзора в судебном порядке. Но перед этим захотел заручиться разъяснением центрального аппарата Росздравнадзора. В отличие от своих коллег из территориального подразделения, сотрудники центрального аппарата службы продемонстрировали отличное понимание особенностей сбора данных о безопасности в ходе клинических исследований, указав в ответе на запрос, что «субъекты обращения лекарственных средств в рамках исполнения законодательных требований по фармаконадзору не обязаны направлять в Росздравнадзор сообщения о возникновении нежелательных явлений, не имеющих причинно-следственной связи с применением лекарственных препаратов». Правда, проявив политическую осторожность, дополнили ответ припиской, что «настоящее письмо не является разъяснением

действующего законодательства в связи с отсутствием у Росздравнадзора соответствующих полномочий» и предложили обратиться за соответствующим разъяснением в Минздрав России. За эту приписку об отсутствии полномочий тут же ухватился территориальный орган, отдельно процитировав ее в своем отзыве на исковое заявление.

После этого медицинский центр обратился уже в Минздрав, сформулировав свой запрос предельно ясно: «Требуется ли направление в Росздравнадзор соответствующего уведомления о возникновении нежелательного явления, которое не имеет причинно-следственной связи с применением исследуемого препарата?». К сожалению, Минздрав предпочел отделаться туманной отпиской, не дав четкого ответа на поставленный вопрос. В письме цитировались, к месту и не к месту, несколько нормативных правовых актов. Заканчивалось же оно загадочной фразой о том, что «понятие «нежелательное явление» в Законе № 61-ФЗ не используется» (как будто это и без того не известно любому, кто читал закон, равно как и то, что данное понятие определялось в подзаконном акте – не утратившем тогда еще силу приказе Минздрава России от 19.06.2003 № 266).

И вот 25 апреля 2016 г. состоялось судебное заседание. Арбитражный суд Краснодарского края (г. Краснодар) в составе судьи Погорелова И.А. отказал в удовлетворении требований ООО «Медицинский центр «Нефрос» к территориальному органу Росздравнадзора по Краснодарскому краю, г. Краснодар, о признании незаконным и отмене постановления о привлечении к административной ответственности, в своем решении фактически повторив все доводы территориального органа. В мотивировочной части решения судья также отметил, что ответы Минздрава, Росздравнадзора и Ассоциации организаций по клиническим исследованиям (АОКИ также предоставляла свою позицию по вопросу) «суд не принимает в качестве доказательств, свидетельствующих об отсутствии обязанности представлять сведения, поскольку они не являются нормативно-правовыми актами».

Не удовлетворившись решением суда первой инстанции, клиника обратилась с апелляцией, рассмотрение которой состоялось 8 августа 2016 г. в Пятнадцатом арбитражном апелляционном суде в городе Ростове-на-Дону. Судебная коллегия не только внимательно ознакомилась с материалами дела и доводами истца, но и заслушала специалиста – врача-нефролога Ростовского государственного медицинского университета. Специалист заключил, что внебольничная пневмония не может быть обусловлена приемом каких-либо лекарственных препаратов, причина болезни всегда (вне зависимости от формы болезни) – вредоносные вирусы и бактерии. Относительно поликистоза почек специалист пояснил, что поликистоз почек, известный также под названием аутосомно-доминантная поликистозная болезнь взрослых, представляет собой наследственное заболевание. Таким образом, пациентка родилась с наличием патологического гена, и использовавшийся в клиническом исследовании лекарственный препарат не мог быть причиной возникновения данного заболевания и, соответственно, причиной госпитализации. Врач пришел к выводу, что имевшие место «серьезные нежелательные явления», выраженные в госпитализации по причине инфекционного заболевания и по причине генетического заболевания, не могли быть отнесены к «серьезным нежелательным реакциям».

Изучив материалы дела, оценив доводы апелляционной жалобы и заслушав представителей медицинского центра и специалиста-нефролога, судебная коллегия пришла к выводу, что при вынесении решения судом первой инстанции были смешаны понятия «нежелательная/серьезная нежелательная реакция» и «нежелательное явление», что привело к принятию неправильного решения. В результате решение Арбитражного суда Краснодарского края было отменено, постановление территориального органа Росздравнадзора по Краснодарскому краю о привлечении ООО «Медицинский центр «Нефрос» к административной ответственности было признано незаконным и также отменено.

Итог судебного разбирательства позволил с облегчением выдохнуть не только медицинскому центру, но и членам АОКИ, знавшим о споре и с тревогой наблюдавшим за его ходом. Почему это решение было так важно для всех участников рынка клинических исследований? Дело в том, что последствия создания прецедента, когда на врача-исследователя были бы возложены обязательства по информированию Росздравнадзора (его территориального органа) о нежелательных явлениях,

наблюдаемых в ходе клинических исследований, были непредсказуемыми. Не самым плохим исходом было бы, если бы созданная территориальным органом практика ограничилась отдельно взятым регионом России. В этом случае спонсорам и CRO, понимающим, что создание подобного прецедента будет серьезным образом угрожать целостной системе проведения международных исследований, возможно, пришлось бы решать вопрос об отказе от работы в регионе. Благо Краснодарский край – далеко не лидер в проведении клинических исследований. Так, по итогам 2015 г. он занимал 17-е место среди других субъектов Российской Федерации по числу ММКИ и лишь 36-е – по числу ММКИ в расчете на 1 млн. населения (см. *Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 12*). Гораздо хуже, если бы порочная практика перекинулась на другие регионы. В этом случае последствия могли бы стать совсем непредсказуемыми.

Напоследок нельзя не упомянуть еще об одном трагикомичном сюжете, имевшем место в связи с описанной историей. Уже после благополучного разрешения судебного спора в одну из компаний-членов АОКИ обратился с вопросом врач-исследователь, получивший от другой компании нижеследующее письмо (авторство не установлено):

«Позвольте в очередной раз напомнить о важности своевременного сообщения о серьезных нежелательных явлениях со стороны исследователей.

Согласно ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств», Исследователи и Спонсор обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях.

Предоставление сообщения со стороны Исследователя должно быть незамедлительным и не позднее 24 часов с момента получения извещения.

За несообщение или сокрытие данной информации возлагается ответственность в соответствии с законодательством РФ.

В результате проверки Росздравнадзора центра в г. XXXXXX было выявлено нарушение сроков передачи информации в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития при выявлении серьезной нежелательной реакции на исследуемый препарат. Учреждение было привлечено к административной ответственности и применены штрафные меры. Клиника подала в суд и проиграла его в первой инстанции.

Сейчас стало известно решение по апелляции, согласно которому как решение суда первой инстанции, так и постановление Тер. Органа РЗН по привлечению клиники к административной ответственности отменены (клинике удалось доказать, что СНЯ не было связано с приемом исследуемого препарата).

Пожалуйста, имейте в виду, что клиника может быть привлечена к ответственности за несвоевременное сообщение о СНЯ, что может нести очень неприятные последствия.»

Получив этот живой пример пословицы «заставь дурака богу молиться, он и лоб расшибет» и не понимая масштабов несчастья (авторство письма не установлено, число контактов с клиниками, куда оно могло быть отправлено, тоже), АОКИ вынуждена была срочно информировать своих членов о случившемся, еще раз напомнив о нормах действующего российского законодательства и ICH GCP, ничего не говорящих о необходимости репортирования данных о нежелательных явлениях в регуляторные органы.

Памятуя об этом курьезном случае, еще раз повторим для возможного невнимательного читателя основные постулаты срочного репортирования данных по безопасности в ходе клинических исследований:

1) срочному (т.е. в установленные сроки) сообщению в уполномоченный орган (в России его функции выполняет Росздравнадзор) подлежат серьезные непредвиденные нежелательные реакции, а не серьезные нежелательные явления;

2) обязанность направления в Росздравнадзор сообщений о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований, лежит на спонсорах/

уполномоченных ими CRO, а не на врачах-исследователях/медицинских организациях, в которых проводятся исследования;

3) сообщения по безопасности в рамках клинических исследований должны направляться в центральный аппарат Росздравнадзора, а не в его территориальные органы. В противном случае последствия могут оказаться непредсказуемыми.