

АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ № 15**
I полугодие 2017 года

МОСКВА 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

SUMMARY	3
ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	4
ПРАКТИКА ЭКСПЕРТИЗЫ ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	6
КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ	21
Результаты инспекций FDA	21
Результаты проверок Росздравнадзора	23
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ VS. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: ОПАСНО СХОЖИЕ ТЕРМИНЫ	30

SUMMARY

В первом полугодии 2017 г. Минздрав России выдал 358 разрешений на проведение клинических исследований, что на 20,4% меньше, чем за тот же период прошлого года. Сокращение числа выданных разрешений затронуло все виды исследований, за исключением международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ), где, наоборот, было отмечено увеличение на 9,6% (148 разрешений против 135 в первом полугодии 2016 г.). Наибольшую потерю (45%) понес сектор исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров (44 одобренных протокола против 80 годом ранее). На 35,7% сократилось число разрешений на локальные исследования иностранных препаратов, на 29,5% и 26,5% соответственно – число локальных исследований и исследований биоэквивалентности российских спонсоров. Никакого рационального объяснения столь резкому перераспределению, кроме влияния нормы об обязательности инспектирования иностранного производства на соответствие российскому GMP, найти не удалось. Названные изменения отразились и на структуре рынка в целом: последовательно снижавшаяся с 2013 г. доля ММКИ в первом полугодии текущего года выросла сразу на 7 пунктов (41% против 34% по итогам 2016 г.).

В выпуске представлены результаты очередного мониторинга практики прохождения экспертиз при получении разрешений на проведение исследований. В ходе анализа было отмечено явное улучшение дел с экспертизой как ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ), так и Совета по этике. При этом наиболее значимым это улучшение оказалось в ФГБУ: был отмечен существенный рост доли ММКИ, прошедших этот экспертный орган без замечаний – 73,3% против 59,8% годом ранее. Отмечается и улучшение результатов экспертиз педиатрических протоколов. Так, доля исследований с участием детей, одобряемых без замечаний Совета по этике, увеличилась с 17,6% сразу до 63,6%, ФГБУ – с 33,3% до 50%. Но полученные по результатам опроса данные несколько приукрашивают реальную картину. С чем это связано и как к этому относиться, обсудим с читателями на страницах бюллетеня.

При анализе того, как распределяются результаты экспертиз в зависимости от терапевтической области планируемых исследований, отмечена долгожданная смена парадигмы Совета по этике по отношению к психиатрии. Впервые за пять лет эта область покинула первое место антирейтинга: доля протоколов, одобренных без замечаний, увеличилась сразу до 66,7% (годом ранее она составляла 42,9%, предшествовавшие три года – 33,3%).

Вновь поднята проблема регламентации работы Совета по этике: Минздрав продолжает отказывать этой экспертной организации в праве на запрос заявителем. Техническая проблема выливается в серьезную практическую, есть даже примеры потери из-за этого ограничения международных проектов. По мнению АОКИ, действующее законодательство позволяет Совету делать запросы наряду с ФГБУ, в связи с чем Ассоциация вновь обращается к руководству профильного департамента Минздрава с просьбой пересмотреть свою позицию по этому вопросу.

Раздел анализа проверок Росздравнадзора охватывает данные только за второе полугодие 2016 г. Связано это с тем, что с начала 2017 г. ведомство существенным образом изменило порядок предоставления информации по результатам проведенных инспекций. Всего за рассматриваемый период Росздравнадзором было проверено 76 клинических исследований. Из них 48 (63,3%) пришлось на ММКИ, 28 (36,7%) – на локальные исследования. Доля международных исследований, в ходе проверок которых не было выявлено нарушений, традиционно превышает таковую для локальных исследований (70,8% против 53,6%).

В заключение выпуска вновь поднята проблема важности использования правильной терминологии, касающейся информации по безопасности. Массово распространившаяся путаница в использовании понятий «нежелательное явление» и «нежелательная реакция» уже имела следствием несколько неприятных (в том числе судебных) историй. В связи с этим АОКИ рассказывает об объявленной ею кампании по ликбезу в этой сфере.

ОБЪЕМ И ДИНАМИКА РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В первом полугодии 2017 г. Минздрав России выдал 358 разрешений на проведение клинических исследований – на 20,4% меньше, чем годом ранее. Тогда за тот же период времени было выдано 450 разрешений (диаграмма 1).

Диаграмма 1



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

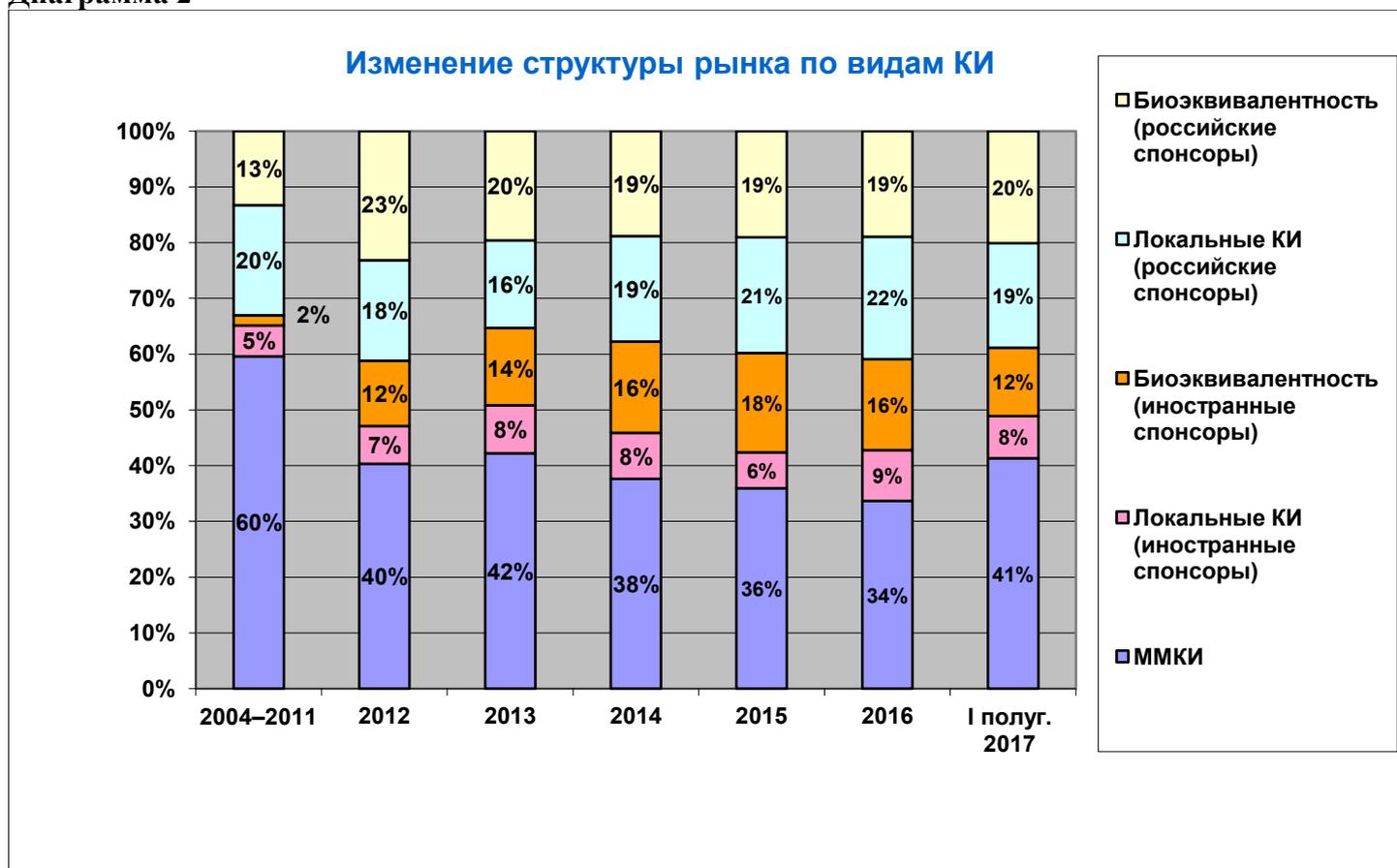
Сокращение числа выданных разрешений затронуло все виды исследований, за исключением международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ), где, вопреки общему тренду, было отмечено увеличение на 9,6% (148 разрешений против 135 в первом полугодии 2016 г.).

Наибольшее падение наблюдалось в секторе исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров – сразу на 45% (44 одобренных протокола против 80 годом ранее). На 35,7% сократилось и число выданных разрешений на локальные исследования эффективности и безопасности иностранных препаратов (27 против 42 разрешений). Чуть меньше, но все же значительно сократилось и число разрешенных локальных исследований препаратов отечественных производителей: на 29,5% для сектора исследований эффективности и безопасности (67 против 95 разрешений) и на 26,5% для сектора биоэквивалентности (72 против 98).

Что же стало причиной столь резкого падения количества полученных разрешений на все виды исследований, не коснувшегося, однако, международных проектов? Опрошенные эксперты сошлись на том, что это может быть следствием введения требования об обязательном проведении инспекции иностранного производства на соответствие российским правилам GMP как условия регистрации любого нового препарата. Данная законодательная новелла уже привела к практической остановке регистрации зарубежных препаратов. И вот теперь, по-видимому, эта волна докатилась до локальных регистрационных исследований, причем в первую очередь тех, где спонсорами выступают иностранные

производители. Но затронут оказался и сектор исследований отечественных спонсоров. Причиной, возможно, стало то, что в ряде случаев в качестве основы для разработки и выпуска отечественной продукции российские предприятия используют препараты иностранного производства, поступающие в первую очередь из Индии. Конечно, это только догадки, но другого рационального объяснения столь резкому сокращению сектора локальных исследований мы не нашли.

Диаграмма 2



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

Естественно, что такие значительные изменения не могли не повлиять и на структуру рынка в целом (диаграмма 2). Доля ММКИ, последовательно снижавшаяся с 2013 г., в первом полугодии текущего года вдруг резко ушла в рост, отвоевав у других видов исследований сразу 7 пунктов (41% против 34% по итогам 2016 г.). Этот прирост был обусловлен снижением долей исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров (потеря составила 4 пункта против результатов 2016 г.) и локальных исследований эффективности и безопасности отечественных спонсоров (3 пункта снижения). В то же время доли локальных исследований иностранных препаратов и биоэквивалентности отечественных остались практически на том же уровне плюс-минус один процентный пункт.

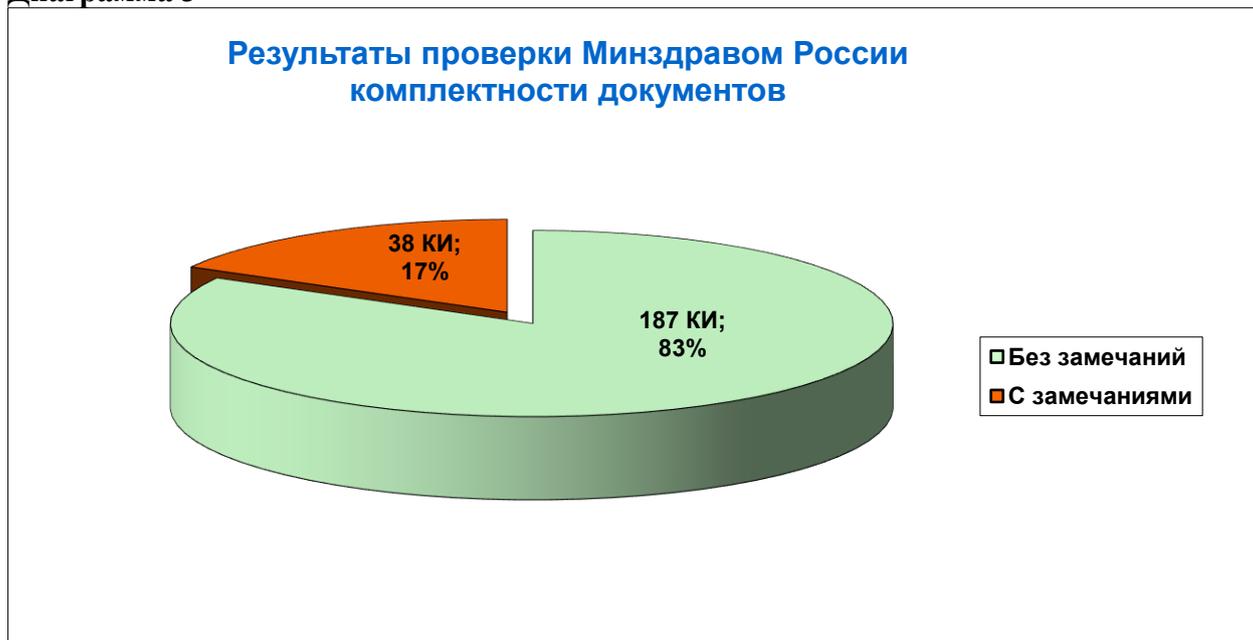
Крайне интересно будет проследить, насколько отмеченная тенденция сохранится во втором полугодии и сможет повлиять на итоги года в целом.

ПРАКТИКА ЭКСПЕРТИЗЫ ПЛАНИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В этом разделе бюллетеня представлены результаты очередного мониторинга АОКИ практики прохождения экспертиз в процессе получения разрешений на проведение клинических исследований – ежегодного проекта, охватывающего второе полугодие предыдущего года и первое полугодие текущего. Данные получены из опроса 25 компаний-членов АОКИ и включают результаты рассмотрения экспертными организациями (Советом по этике и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ)) первичных заявлений на проведение ММКИ. Данные по локальным исследованиям (включая биоэквивалентность) в мониторинге не рассматривались.

Результаты проверки Минздравом России комплектности документов, предваряющей направление их в экспертные организации, представлены на диаграмме 3. Видно, что замечания на этом этапе получили 17% заявок (15,2% годом ранее). Как и в прошлый раз, основной причиной претензий регулятора было отсутствие «сертификата GMP» – заключения о соответствии производителя лекарственного препарата требованиям GMP, выдаваемого уполномоченным органом страны-производителя. Сложность заключается в том, что далеко не во всех развитых странах знают, что представляет собой этот документ. И все же клинические исследования оказались в лучшей ситуации по сравнению с регистрацией, где нужно предоставить не документ страны происхождения продукта, а результаты инспекции зарубежной площадки российским инспектором. И на том спасибо законодателю, внявшему отчаянным крикам с мест и сменившему гнев на милость, а российские сертификаты – на документы страны-производителя исключительно для клинических исследований буквально за два дня до второго чтения законопроекта в Государственной Думе. Иначе сейчас нам нечего было бы больше делать, кроме как отмечать двухлетие с момента кончины индустрии ММКИ в России.

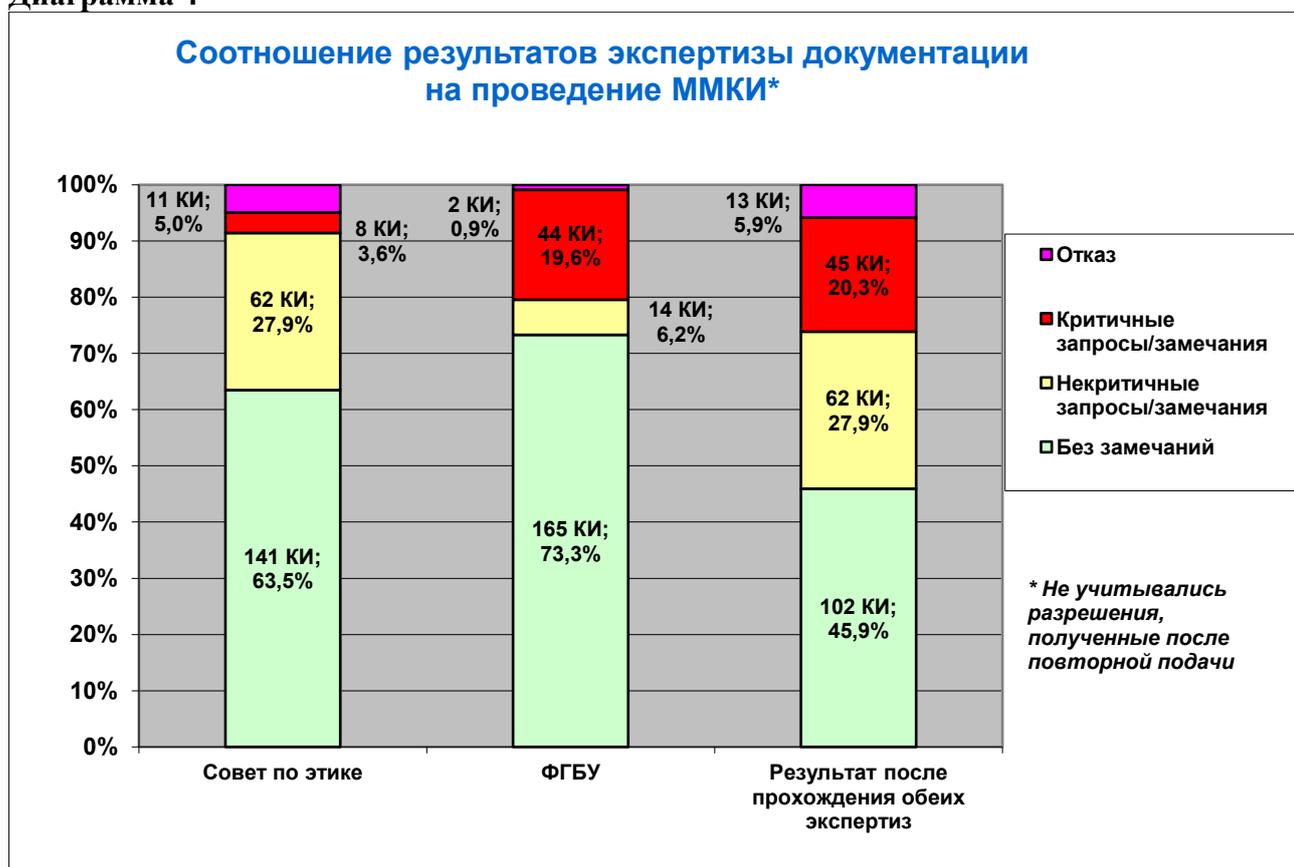
Диаграмма 3



Источник: www.grls.rosminzdrav.ru

На диаграмме 4 приведены результаты экспертизы документации на проведение клинических исследований Советом по этике и ФГБУ, а также исход обеих экспертиз. Классификацию получаемых запросов и замечаний осуществляли сами компании в зависимости от того, затрагивался ли дизайн исследования, требовались ли дополнительные исследования (критичные замечания), либо речь шла о незначительных поправках в информированное согласие, уточнении информации и прочем (некритичные замечания).

Диаграмма 4



Источник: данные опроса АОКИ

Сравнивая результаты с полученными годом ранее, следует отметить явное улучшение дел по обоим видам экспертиз. При этом наиболее значимым это улучшение оказалось в ФГБУ. Что, надо сказать, подтверждают не только результаты опроса АОКИ, но и отзывы компаний – этот экспертный орган стал гораздо более взвешенным в своих суждениях, стал внимательнее читать ответы заявителей и уже не считает зазорным для себя согласиться с разумной аргументацией. По-видимому, это следствие кадровых изменений, произведенных в ФГБУ весной 2016 г.

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.	58,0%	66,0%	42,6%
II полугодие 2015 г.- I полугодие 2016 г.	59,8%	62,2%	38,3%
II полугодие 2016 г.- I полугодие 2017 г.	73,3%	63,3%	45,9%

Источник: данные опросов АОКИ

Но вернемся к результатам. Прежде всего хочется отметить резко возросшую, сразу на 13,5 процентных пунктов (с 59,8% до 73,3%), долю дел, прошедших экспертизу ФГБУ без замечаний. Из таблицы 1 следует, что это лучший результат с 2013 г., когда АОКИ стала отслеживать данный

показатель. Увеличилась, но не столь значительно, доля одобренных без замечания дел и в Совете по этике – 63,3% против 62,2% годом ранее (третий результат с 2013 г.). Но надо отметить, что замечания Совета по этике чаще всего носят не критичный для заявителей характер, т.е. их проще учесть. Что же касается результатов после прохождения обеих экспертиз, то здесь наблюдается ощутимое увеличение доли исследований, не получивших замечаний (45,9% против 38,3%), что говорит о более слаженной работе двух рассматриваемых организаций.

Нельзя не остановиться и на доле отказов, также снизившейся в обоих экспертных органах. Но если для Совета по этике этот показатель составил 5% (8,4% годом ранее), то для ФГБУ стал почти минимальным – 0,9% (6,2% по результатам прошлогоднего опроса). За счет чего наблюдается такая разница в показателях? Непосвященный читатель может подумать, что все дело в большей строгости Совета по этике. Отнюдь. Виной всему упорная убежденность руководства профильного департамента Минздрава в том, что лишь ФГБУ обладает правом направлять запрос заявителям. В результате вопросы ФГБУ можно снять в процессе переписки и обмена мнениями. Совет по этике права сделать запрос лишен. Он может лишь одобрить или не одобрить исследование, а также выдать одобрение «под условие», когда заявитель должен внести рекомендуемые экспертами изменения в рабочий порядок. Но не всегда, особенно когда замечаний набирается много, последний путь приемлем. В результате компания получает отказ, в то время как вполне могла бы снять все разногласия, если бы была вовремя ознакомлена с претензиями Совета и имела возможность ответить на них.

Названная проблема является довольно существенной для заявителей. Об этом говорят данные, представленные на диаграмме 5: почти в половине случаев компании, получившие отказ Совета по этике, оценили его причины как не критичные. То есть такие, которые они вполне могли бы учесть быстро и без особых проблем. Забегая вперед, скажем, что следствием отказа подобного рода стала потеря одного из заявленных исследований – спонсор отказался от его проведения в России, благо набор в других странах шел превосходно.

Диаграмма 5



Источник: данные опроса АОКИ

Учитывая цену, которую приходится платить за столь ничтожный нюанс в регулировании (напомним также, что неучастие страны в ММКИ может означать в конечном счете невыход нового препарата на российский рынок), хотим вновь, в этот раз лично обратиться к руководству Департамента

государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России с просьбой решить, наконец, этот вопрос.

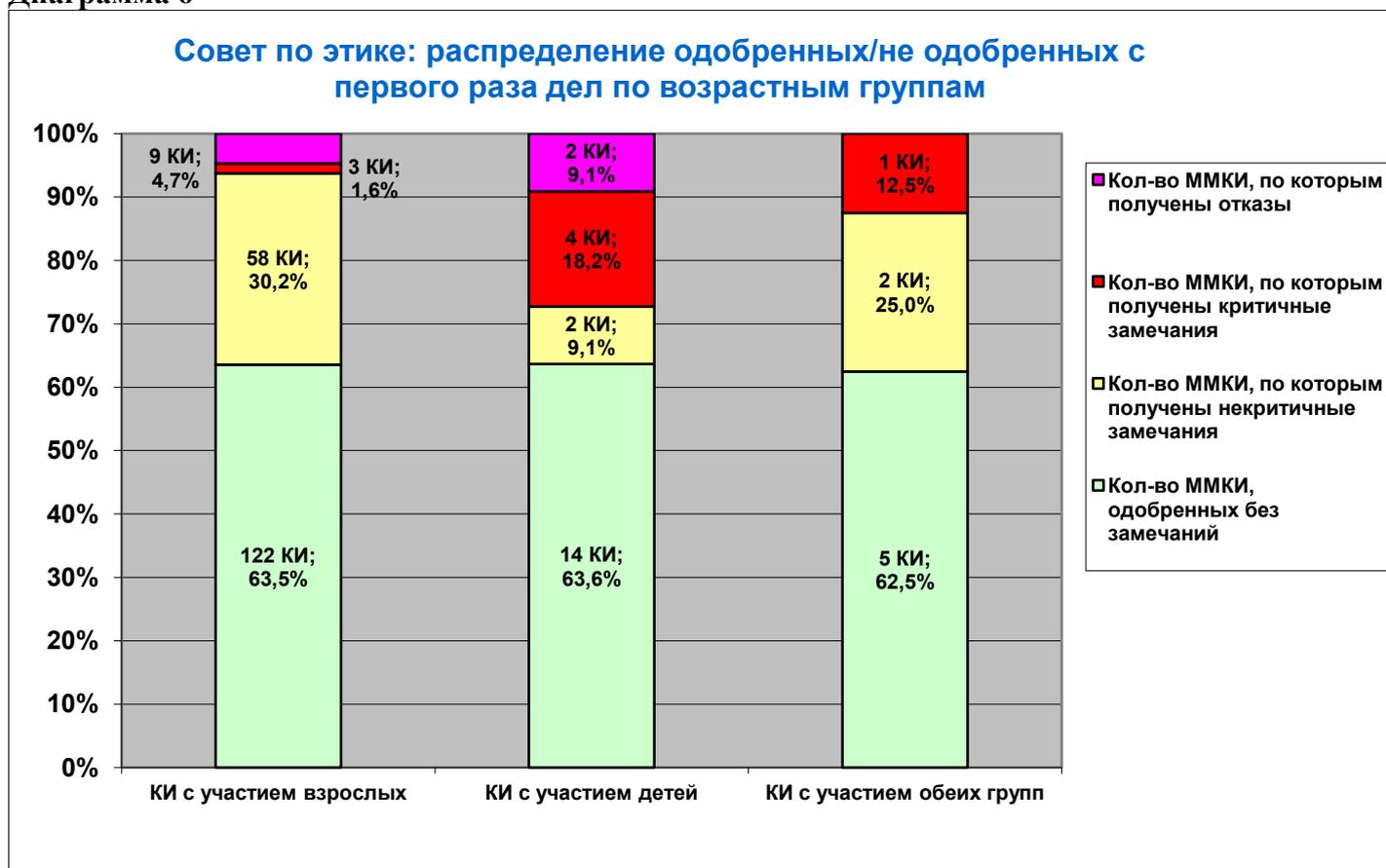
Уважаемый Арслан Гармаевич!

Зная Вас как самого строгого поборника буквы Закона, хотим обратить внимание на один момент, возможно, выпавший из поля Вашего зрения. Действительно, действующий закон «Об обращении лекарственных средств» упоминает понятие «запрос» только в отношении федерального государственного бюджетного учреждения. И можно подумать, что Совет по этике, будучи в результате многочисленных правок закона перенесен из главы, посвященной регистрации, в главу по клиническим исследованиям (где ему самое место), оказался этого права лишен. Но это не так. Остался действующий приказ Минздрава от 26 августа 2010 г № 753н «Об утверждении порядка организации и проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и формы заключения совета по этике». В соответствии с пунктом 10 данного порядка Совет по этике вправе обратиться в Минздрав России с просьбой представления недостающих для дачи заключения материалов.

Уверены, что никто и никогда не посмеет упрекнуть Вас в том, что Вы выполнили действующий ведомственный приказ, перенаправив запрос Совета заявителю. Вы же, со своей стороны, снимете для индустрии очень большую проблему.

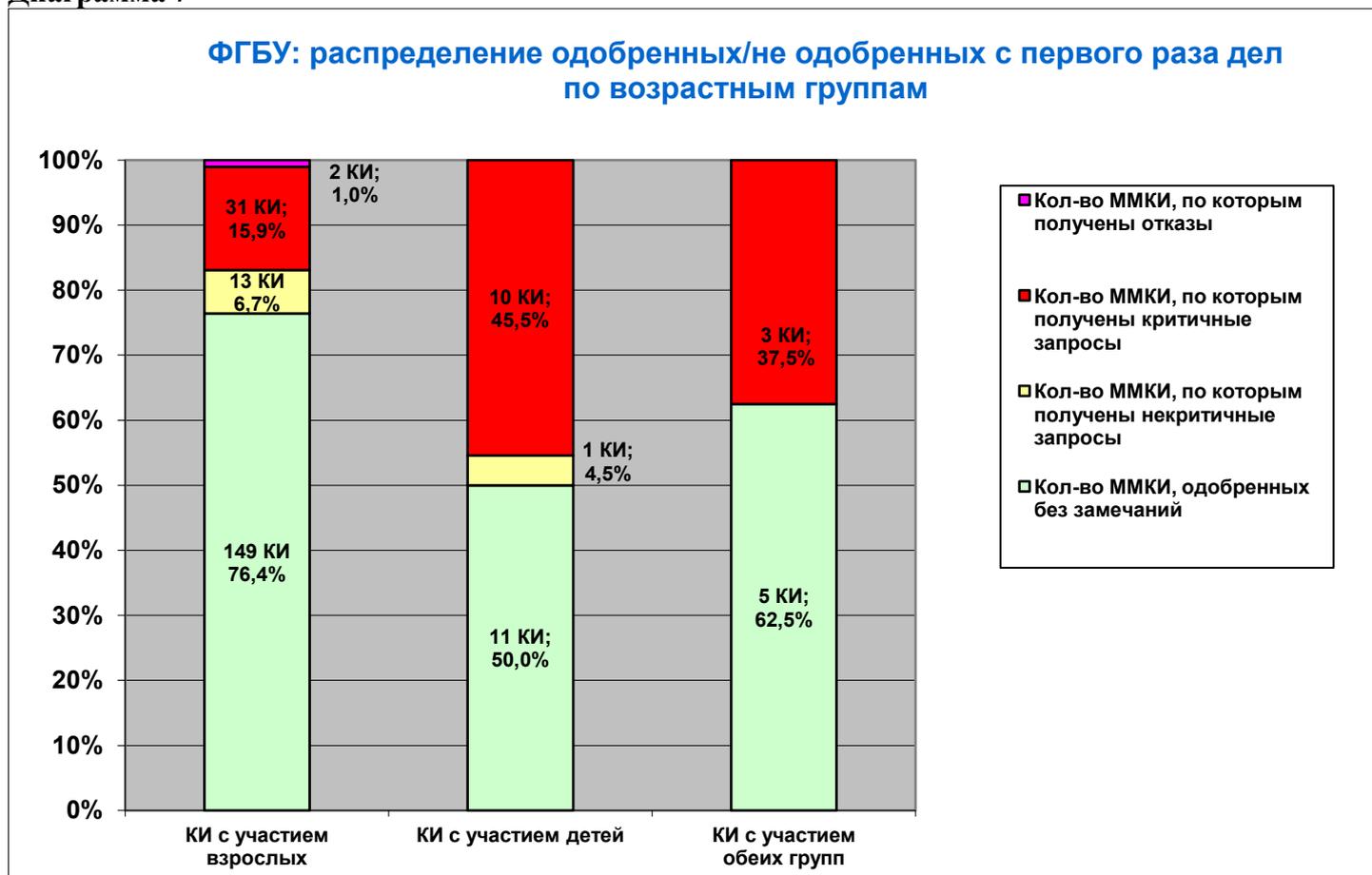
На диаграммах 6 и 7 показано, как распределялись оценки экспертных организаций в зависимости от возрастной группы участников планируемого исследования.

Диаграмма 6



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 7

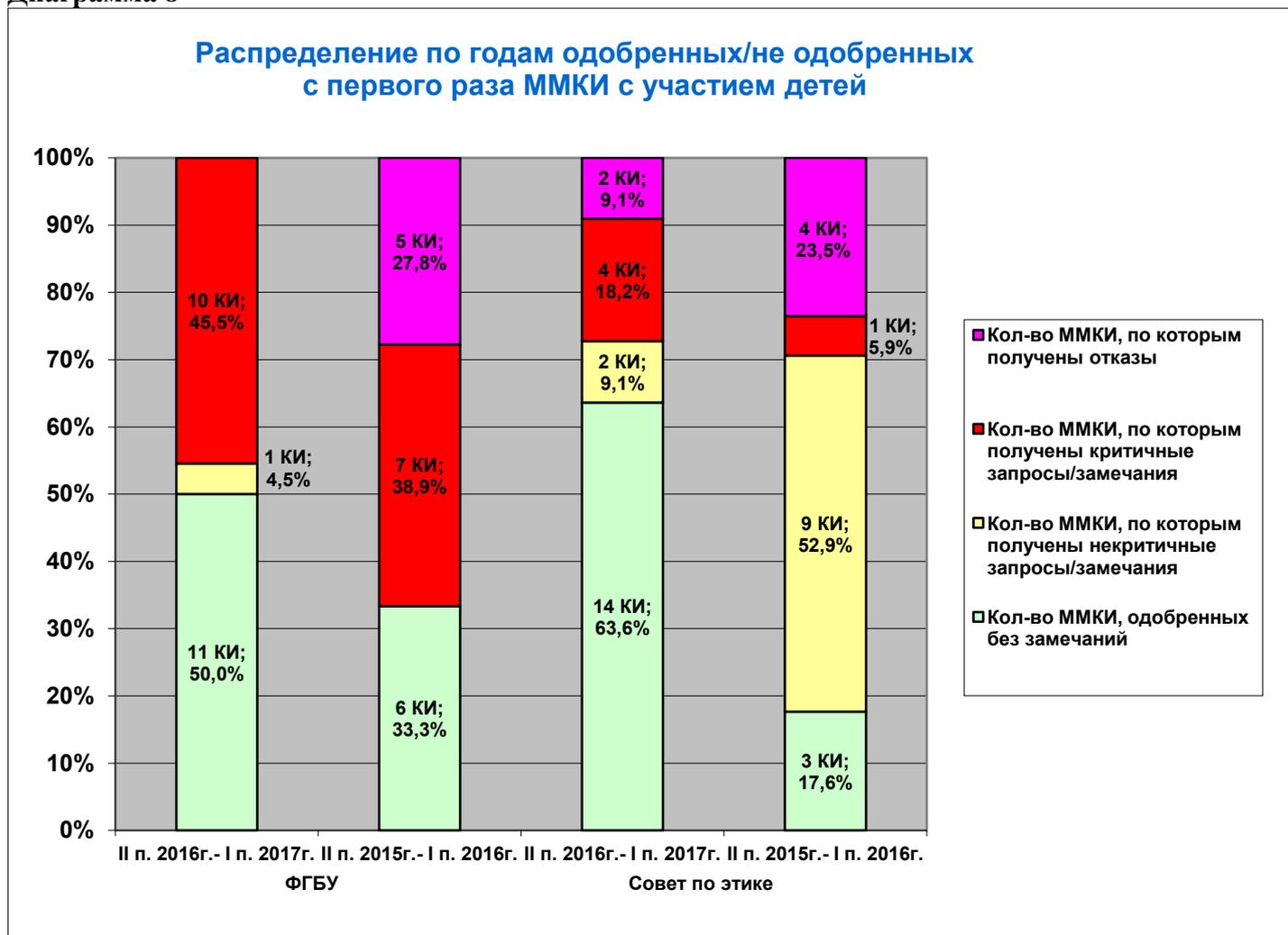


Источник: данные опроса АОКИ

Если сравнивать полученные результаты с прошлогодними (диаграмма 8), видно, что данные по экспертизе педиатрических протоколов значительно улучшились. Так, доля дел, одобряемых без замечаний Совета по этике, увеличилась на целых 46 пунктов – с 17,6% сразу до 63,6%. В первую очередь это произошло за счет сокращения доли исследований, по которым были получены не критичные замечания (9,1% против 52,9% годом ранее). Произошло перераспределение и в секторе критичных замечаний и отказов. Так, если по прошлогоднему опросу доля отказов Совета по этике в отношении педиатрических протоколов составляла 23,5%, то сейчас она снизилась до 9,1%. При этом доля дел, по которым были получены критичные замечания, возросла с 5,9% до 18,2%.

Заметное улучшение с рассмотрением педиатрических протоколов можно наблюдать и по результатам экспертизы ФГБУ. Так, доля одобренных с первого раза дел увеличилась до 50% (33,3% годом ранее). Отказов по таким делам совсем не было (по результатам прошлогоднего опроса их доля составляла 27,8%). Правда, выросла доля протоколов, получивших критичные запросы (45,5% против 38,9%). Но, с учетом уже упомянутого практически полного исчезновения доли отказов, такое увеличение представляется вполне оправданным.

Диаграмма 8



Источник: данные опроса АОКИ

Казалось бы, мы стали свидетелями долгожданного кардинального изменения ситуации с экспертизой педиатрических исследований. К сожалению, истинная картина несколько отличается от той, что нашла отражение в диаграммах. Суть в следующем. Проведенный опрос выявил, что как минимум три исследования с участием детской популяции (скорее всего, их было больше, просто не все респонденты отметили это в своих комментариях) действительно были одобрены с первого раза без каких-либо дополнительных запросов или замечаний со стороны экспертных организаций. Каково же было удивление заявителей, когда они получили на руки разрешение Минздрава, в котором минимальный возраст участников был увеличен по сравнению с первоначально заявленной спонсором группой. В результате обращения за разъяснением к сотрудникам ведомства выяснилось, что это новая практика (применяемая, однако, не всегда, как видно из результатов опроса) – Минздрав, получив соответствующий комментарий экспертного органа, не направляет запрос заявителю, а волевым решением ограничивает возраст участников исследования в выдаваемом разрешении. Причем, как удалось выяснить, в двух из трех упомянутых случаев это было сделано на основании экспертной позиции ФГБУ, в одном – по заключению Совета по этике.

Столкнувшись со столь новаторским подходом, мы даже не смогли сразу сформировать однозначное отношение к нему. С одной стороны, такое решение вопроса освобождает заявителя от необходимости долгой переписки с экспертами, что значительно экономит время. Спонсор может начать исследование с более взрослой группой раньше, параллельно пытаясь одобрить «отсеченную» младшую группу участников. Это несомненный плюс. Но есть и минус – не видя замечаний экспертов, невозможно понять, на чем основано решение регулятора, трудно ему в дальнейшем оппонировать. И уж тем более сложно объяснить штаб-квартирам иностранных спонсоров, где привыкли к прозрачным отношениям и

открытому диалогу с регулятором, что решение может быть вынесено вот так – без доли уважения к позиции заявителя (как говорится, «радуйтесь, что такое получили, могли никакого не дать»). Что же, в стране, где правит бюрократия, остается радоваться и этому. А учитывая, что плюс в виде значительной экономии времени и возможности раньше начать исследование значительно превышает чувство унижения, которое испытывает заявитель, получив подачку в виде кастрированного разрешения, нам остается только поблагодарить Минздрав. И попросить его изыскать на будущее возможность сопровождать подобные разрешения хоть каким-то обоснованием или хотя бы указанием, на основании позиции какого экспертного органа произошло отсечение младших возрастных групп.

Понятно, что учесть описанные случаи при расчете статистики мы не могли – формально никаких замечаний в ходе рассмотрения действительно не было. Но, оценивая приведенные на диаграммах 6 и 7 данные, читатель должен понимать, что истинная картина с педиатрическими протоколами несколько хуже, нежели чем видится. Справедливости ради надо отметить, что как минимум одно исследование, предполагавшее включение в качестве участников новорожденных детей, было действительно одобрено без каких-либо замечаний и ограничений по возрасту, что явилось приятным сюрпризом для заявителя, уже готовившегося к затяжному сражению за протокол.

Есть и еще один повод для оптимизма в отношении исследований с участием детской популяции. 26 августа 2017 г. Президент Российской Федерации В. Путин провел встречу с представителями социально ориентированных некоммерческих организаций, благотворительных организаций и волонтерского движения. По итогам этой встречи глава государства утвердил перечень поручений, одно из которых предписывает Минздраву России до 30 октября 2017 г. «принять меры по сокращению сроков проведения экспертизы лекарственных средств для обезболивания, а также по обеспечению детей раннего возраста неинвазивными препаратами для обезболивания». До чего надо было дойти, чтобы Президент огромной страны взялся лично решать такие специфические вопросы? Остается только надеяться, что эксперты Минздрава, выполняя данное поручение, будут помнить, что детям нужны не только обезболивающие, но и многие другие лекарства. И что без клинических исследований лекарства в стране не появляются.

В таблице 2 представлено распределение результатов экспертизы Совета по этике в зависимости от терапевтической области планируемых исследований. Для большей наглядности те же результаты отражены на диаграмме 9.

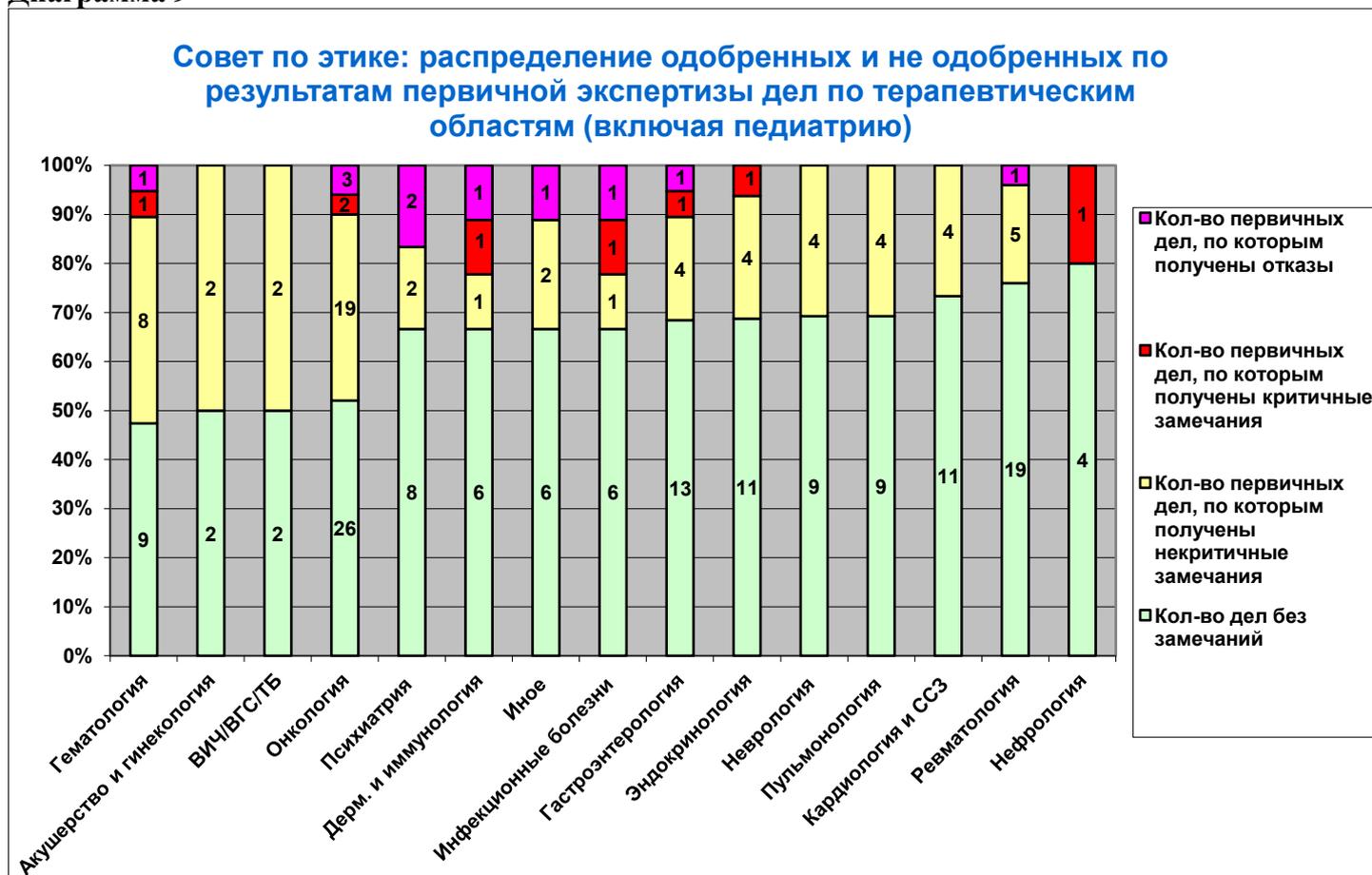
Первое, на что хотелось бы обратить внимание при анализе представленных данных, – психиатрия. Впервые за пять лет эта область утратила сомнительную пальму первенства по самой низкой доле одобряемых без замечаний дел и с результатом 66,7% заняла лишь 5-8-ю строчки этого антирейтинга, разделив их с тремя другими терапевтическими областями. Чтобы было понятнее, насколько это действительно знаменательное событие, напомним, что годом ранее доля исследований в психиатрии, одобренных без замечаний, составляла 42,9%. А до этого три года подряд – 33,3%. И такое положение дел стало самым серьезным образом сказываться на отношении спонсоров. Число инновационных разработок в области психиатрии в мире за последние годы и без того значительно сократилось. А явная предвзятость со стороны российского экспертного органа на этом фоне стала весьма весомым негативным фактором при решении вопроса о выборе России в качестве страны для проведения исследований препаратов для лечения психических заболеваний. Остается надеяться, что произошедшее кардинальное изменение тренда послужит восстановлению доверия со стороны разработчиков и вновь привлечет их внимание к российским центрам.

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 дел, одобренных без замечаний	Доля дел, одобренных без замечаний (% 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	50 (49)	26 (25)	52,0% (51,0%)	19 (19)	38,0% (38,8%)	2 (2)	4,0% (4,1%)	3 (3)	6,0% (6,1%)
Ревматология	25 (22)	19 (16)	76,0% (72,7%)	5 (5)	20,0% (22,7%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	1 (1)	4,0% (4,6%)
Гематология	19 (16)	9 (8)	47,4% (50,0%)	8 (7)	42,1% (43,8%)	1 (0)	5,3% (0,0%)	1 (1)	5,3% (6,3%)
Гастроэнтерология	19 (18)	13 (13)	68,4% (72,2%)	4 (3)	21,1% (16,7%)	1 (1)	5,3% (5,6%)	1 (1)	5,3% (5,6%)
Эндокринология	16 (13)	11 (9)	68,8% (69,2%)	4 (4)	25,0% (30,8%)	1 (0)	6,3% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Кардиология и ССЗ	15 (14)	11 (10)	73,3% (71,4%)	4 (4)	26,7% (28,6%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Неврология	13 (13)	9 (9)	69,2% (69,2%)	4 (4)	30,8% (30,8%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Пульмонология	13 (11)	9 (7)	69,2% (63,6%)	4 (4)	30,8% (36,4%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Психиатрия	12 (10)	8 (6)	66,7% (60,0%)	2 (2)	16,7% (20%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	2 (2)	16,7% (20,0%)
Дерматология и иммунология	9 (8)	6 (6)	66,7% (75,0%)	1 (1)	11,1% (12,5%)	1 (1)	11,1% (12,5%)	1 (0)	11,1% (0,0%)
Инфекционные болезни (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	9 (6)	6 (5)	66,7% (83,3%)	1 (1)	11,1% (16,7%)	1 (0)	11,1% (0,0%)	1 (0)	11,1% (0,0%)
Нефрология	5 (4)	4 (4)	80,0% (100,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	1 (0)	20,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Акушерство и гинекология	4 (4)	2 (2)	50,0% (50,0%)	2 (2)	50,0% (50,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
ВИЧ/ВГС/ТБ	4 (4)	2 (2)	50,0% (50,0%)	2 (2)	50,0% (50,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Иное	9 (8)	6 (5)	66,7% (62,5%)	2 (2)	22,2% (25,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	1 (1)	11,1% (12,5%)
Итого	222 (200)	141 (127)	63,5% (63,5%)	62 (60)	27,9% (30,0%)	8 (4)	3,6% (2,0%)	11 (9)	5,0% (4,5%)

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 9



Источник: данные опроса АОКИ

Терапевтической областью, в которой по результатам текущего опроса оказался самый низкий процент одобренных без замечаний дел, оказалась гематология – 47,4%. Это стало неожиданностью, так как годом ранее этот ее показатель составлял 75%. Чуть выше (по 50% одобренных с первого раза протоколов) – в исследованиях в области акушерства и гинекологии, а также у препаратов для лечения ВИЧ, гепатита С и туберкулеза. Справедливости ради надо отметить, что замечания к исследованиям в названных областях носили не критичный характер. На этом фоне в худшем положении, как представляется, остается онкология. И хотя доля дел, одобренных без замечаний, в этой области чуть выше – 52%, однако беспокойство вызывает остающийся относительно высоким совокупный процент дел с критическими замечаниями и отказами (в общей сложности 10%, из которых 4% пришлось на критические замечания и 6% – на отказы). Правда, ситуация чуть лучше, чем годом ранее – тогда на критические замечания в онкологии приходилось 1,9%, зато отказами закончилось рассмотрение 13% дел.

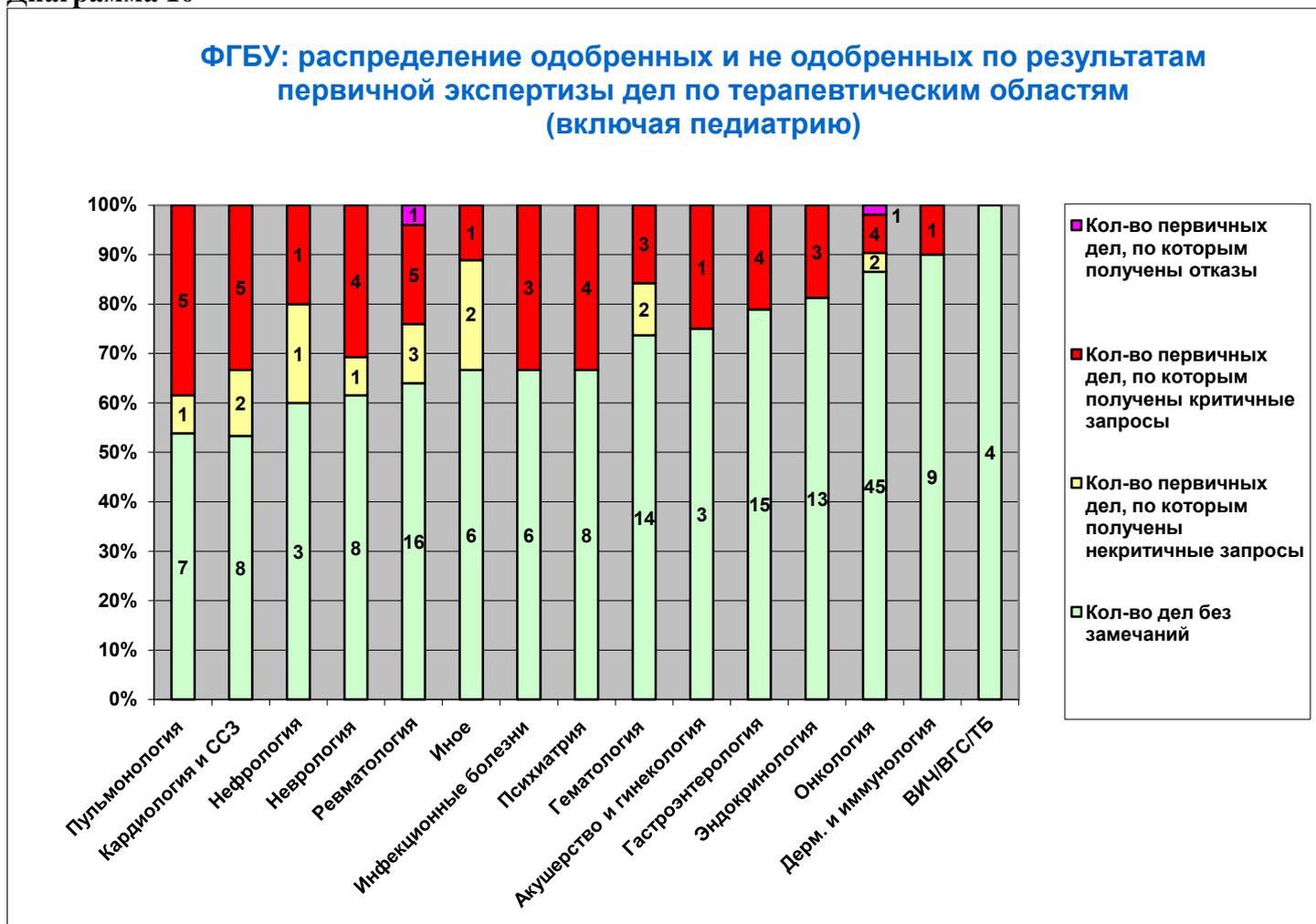
В таблице 3 и на диаграмме 10 отражено распределение по терапевтическим областям различных исходов экспертизы ФГБУ. Запросы ФГБУ, в отличие от замечаний Совета по этике, чаще носят критичный характер. По этому показателю в худшей ситуации за анализируемый период оказались исследования в области пульмонологии (38,5%), а также кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), психиатрии и инфекционных болезней (все три области – по 33,3%). Положение исследований в кардиологии и ССЗ, а также пульмонологии усугубилось еще и не критичными запросами, в результате чего у этих областей оказалась самая низкая доля протоколов, прошедших экспертизу без замечаний (53,3% и 53,8% соответственно).

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 дел, одобренных без замечаний	Доля дел, одобренных без замечаний (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены не критичн запросы	Доля дел с не критич. запросами (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены критичные запросы	Доля дел с критичными запросами (% от общего числа)	Кол-во первичных дел, по которым получены отказы	Доля дел с отказами (% от общего числа)
Онкология	52 (51)	45 (45)	86,5% (88,2%)	2 (1)	3,8% (2,0%)	4 (4)	7,7% (7,8%)	1 (1)	1,9% (2,0%)
Ревматология	25 (22)	16 (14)	64,0% (63,6%)	3 (3)	12,0% (13,6%)	5 (4)	20,0% (18,2%)	1 (1)	4,0% (4,6%)
Гастроэнтерология	19 (18)	15 (15)	78,9% (83,3%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	4 (3)	21,1% (16,7%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Гематология	19 (16)	14 (12)	73,7% (75,0%)	2 (2)	10,5% (12,5%)	3 (2)	15,8% (12,5%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Эндокринология	16 (13)	13 (11)	81,3% (84,6%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	3 (2)	18,8% (15,4%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Кардиология и ССЗ	15 (14)	8 (8)	53,3% (57,1%)	2 (2)	13,3% (14,3%)	5 (4)	33,3% (28,7%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Неврология	13 (13)	8 (8)	61,5% (61,5%)	1 (1)	7,7% (7,7%)	4 (4)	30,8% (30,8%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Пульмонология	13 (11)	7 (7)	53,8% (63,6%)	1 (1)	7,7% (9,1%)	5 (3)	38,5% (27,3%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Психиатрия	12 (10)	8 (7)	66,7% (70,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	4 (3)	33,3% (30,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Дерматология и иммунология	10 (9)	9 (8)	90,0% (88,9%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	1 (1)	10,0% (11,1%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Инфекционные болезни (за искл. ВИЧ/ВГС/ТБ)	9 (6)	6 (4)	66,7% (66,7%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	3 (2)	33,3% (33,3%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Нефрология	5 (4)	3 (3)	60,0% (75,0%)	1 (1)	20,0% (25,0%)	1 (0)	20,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Акушерство и гинекология	4 (4)	3 (3)	75,0% (75,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	1 (1)	25,0% (25,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
ВИЧ/ВГС/ТБ	4 (4)	4 (4)	100,0% (100,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Иное	9 (8)	6 (5)	66,7% (62,5%)	2 (2)	22,2% (25,0%)	1 (1)	11,1% (12,5%)	0 (0)	0,0% (0,0%)
Итого	225 (203)	165 (154)	73,3% (75,9%)	14 (13)	6,2% (6,4%)	44 (34)	19,6% (16,7%)	2 (2)	0,9% (1,0%)

Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 10

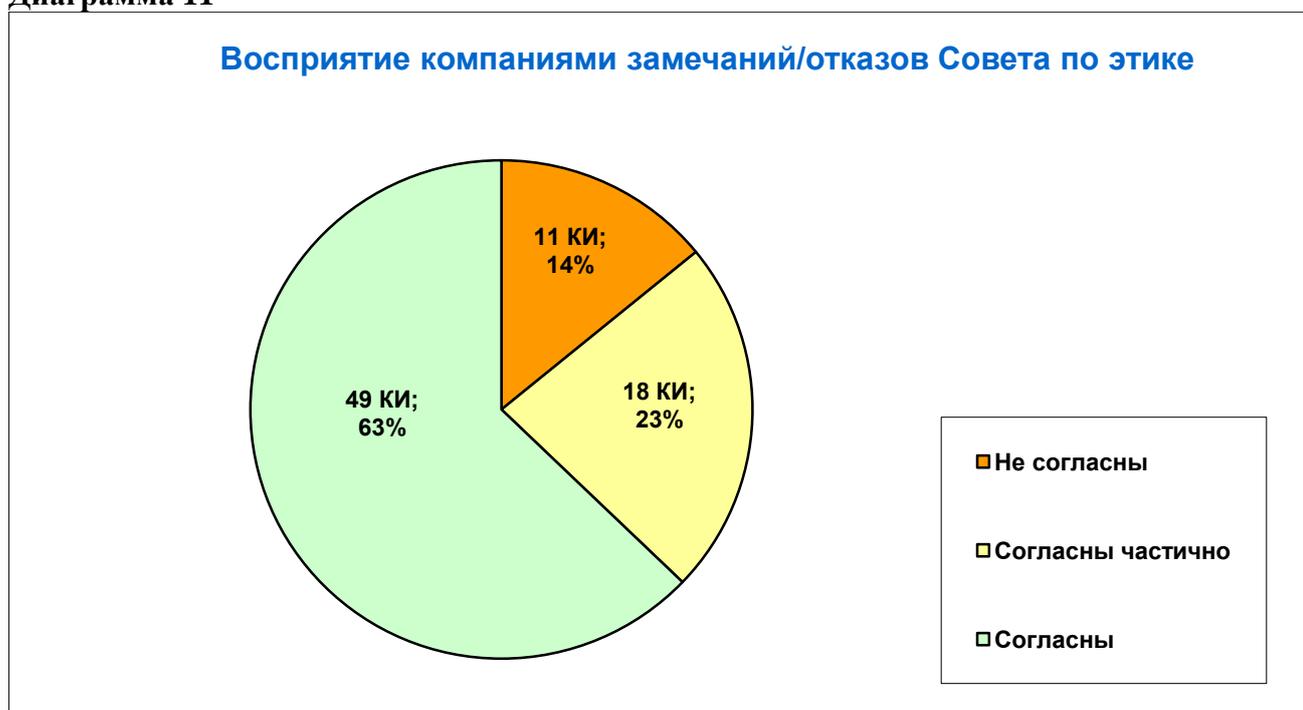


Источник: данные опроса АОКИ

Но в любом случае эти данные значительно лучше тех, что мы обсуждали годом ранее. Напомним, что тогда самый низкий процент одобряемых с первого раза дел был отмечен для исследований препаратов от инфекционных заболеваний – 16,7%, при этом совокупная доля критичных запросов и отказов в этой области составляла 61,1%. Крайне плохо обстояли дела и в психиатрии – всего 21,4% одобряемых без замечания дел при 71,4% критичных запросов и отказов.

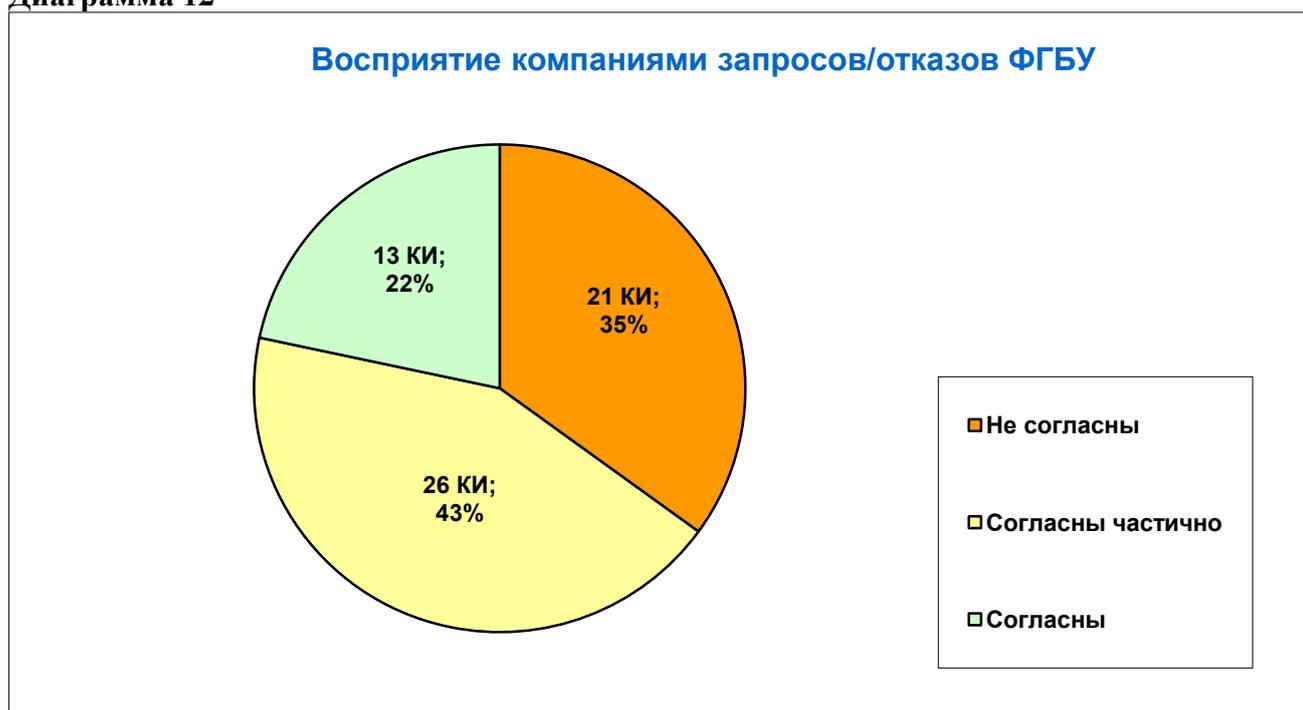
Следующий раздел мониторинга посвящен оценке компаниями справедливости запросов и замечаний экспертных организаций (диаграммы 11 и 12). И здесь картина в целом похожа на ту, что мы могли наблюдать годом ранее, но с определенной тенденцией возрастания доверия заявителей к позиции экспертов. Так, процент «согласия» по отношению к заключениям Совета по этике вырос за год на 11 пунктов и составил 63%. Наоборот, процент «несогласия» снизился с 18% до 14%, а «частичного несогласия» с 30% до 23%. Похожая картина с оценкой компаниями позиции ФГБУ, правда, с поправкой на то, что отношение заявителей к экспертизе ФГБУ исторически более критичное, для чего долгие годы существовали объективные предпосылки. Так, доля случаев, когда компании были не согласны с позицией экспертов этой организации, уменьшилась за прошедший год с 37% до 35%. А в 2014 г. она составляла аж 75%. Напротив, доля «согласия» с 2014 г. увеличилась с 9% до 22%. Можно спорить о том, на чем основан рост доверия заявителей, – на объективном повышении качества экспертизы или же это своего рода «стокгольмский синдром», когда компании просто привыкают к типовым замечаниям и начинают считать их вполне оправданными. Но факт остается фактом – субъективная оценка заявителями справедливости экспертных замечаний пусть не быстро, но год от года улучшается.

Диаграмма 11



Источник: данные опроса АОКИ

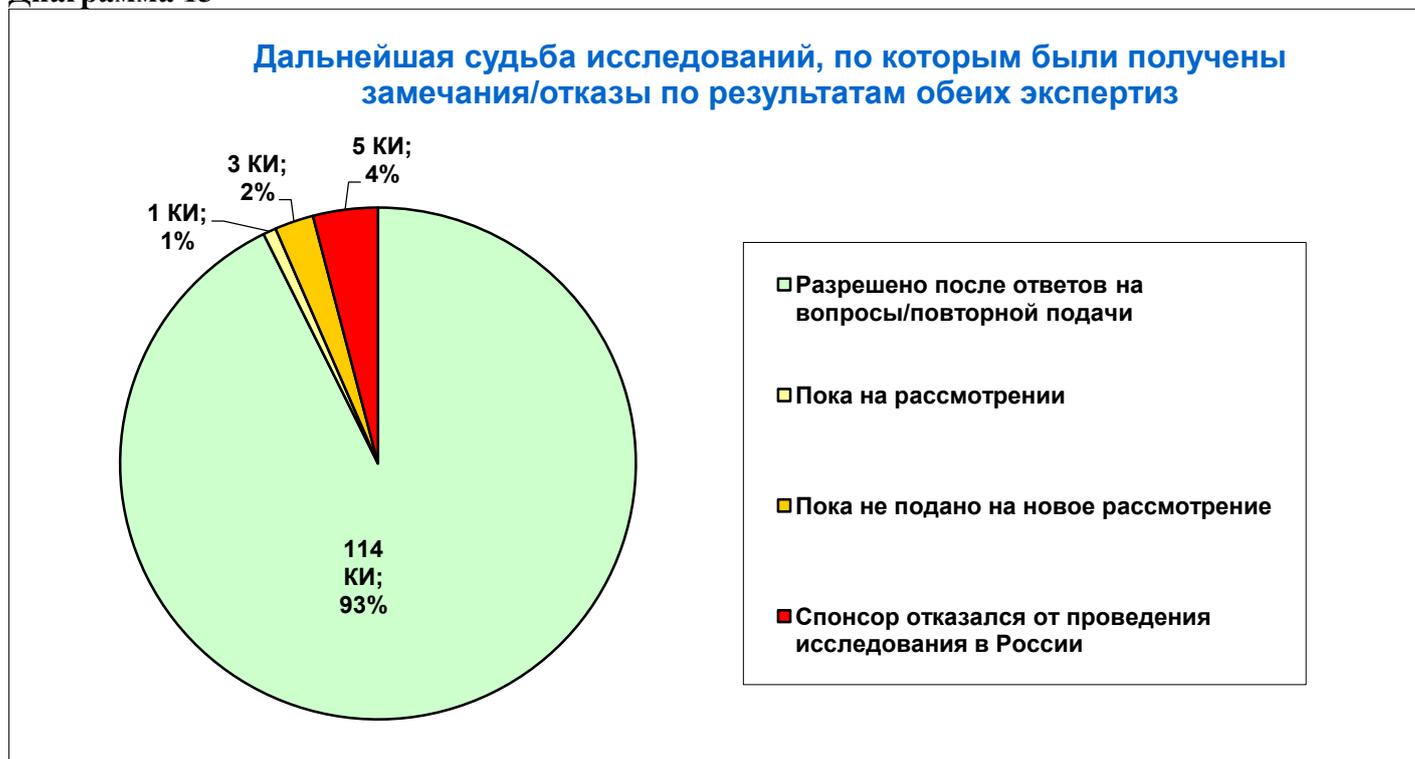
Диаграмма 12



Источник: данные опроса АОКИ

Последний раздел анализа посвящен дальнейшей судьбе исследований, по которым были получены замечания либо отказы. Как видно из диаграммы 13, подавляющее число таких исследований впоследствии все же получили разрешения (93%). Отрадно, что продолжает снижаться доля тех ММКИ, в которых спонсор был вынужден в конце концов отказаться от проведения исследования в России. Так, по текущему опросу она составила 4% (5 исследований), годом ранее их было 5,4% (8 ММКИ), а еще раньше – более 10%.

Диаграмма 13



Источник: данные опроса АОКИ

Но напомним, что статистика по потерям, получаемая в данном мониторинге, не вполне точная. Во-первых, она отражает данные лишь по первичному рассмотрению дел (т.е. в нее не включены случаи, когда компании вынуждены были многократно переподавать заявление на проведение исследования и все же получили отказ). Кроме того, не учтены случаи, когда разрешение получено, но набор из-за длительности процедуры одобрения уже закончился. Также часть исходов по текущим делам пока не известна.

Более точная статистика по так и не начатым у нас международным исследованиям отражена в рамках отдельного проекта АОКИ – ведения [базы данных потерянных для России ММКИ](#). В базе отражаются данные по конкретным протоколам с указанием названия исследования, заболевания, на лечение которого направлен исследуемый препарат, а также стран, в которых, в отличие от России, исследование было начато. Летом 2017 г. статистика была дополнена данными по заявлениям, поданным в 2015 г.¹ Общая же картина по потерянным исследованиям с 2010 по 2015 гг. показана на диаграмме 14.

¹ Более поздние данные пока не включены в открытую часть базы, так как статистика по ним еще не полная – не по всем делам уже известен исход, часть из них остается на рассмотрении.

Диаграмма 14



Источник: данные опроса АОКИ

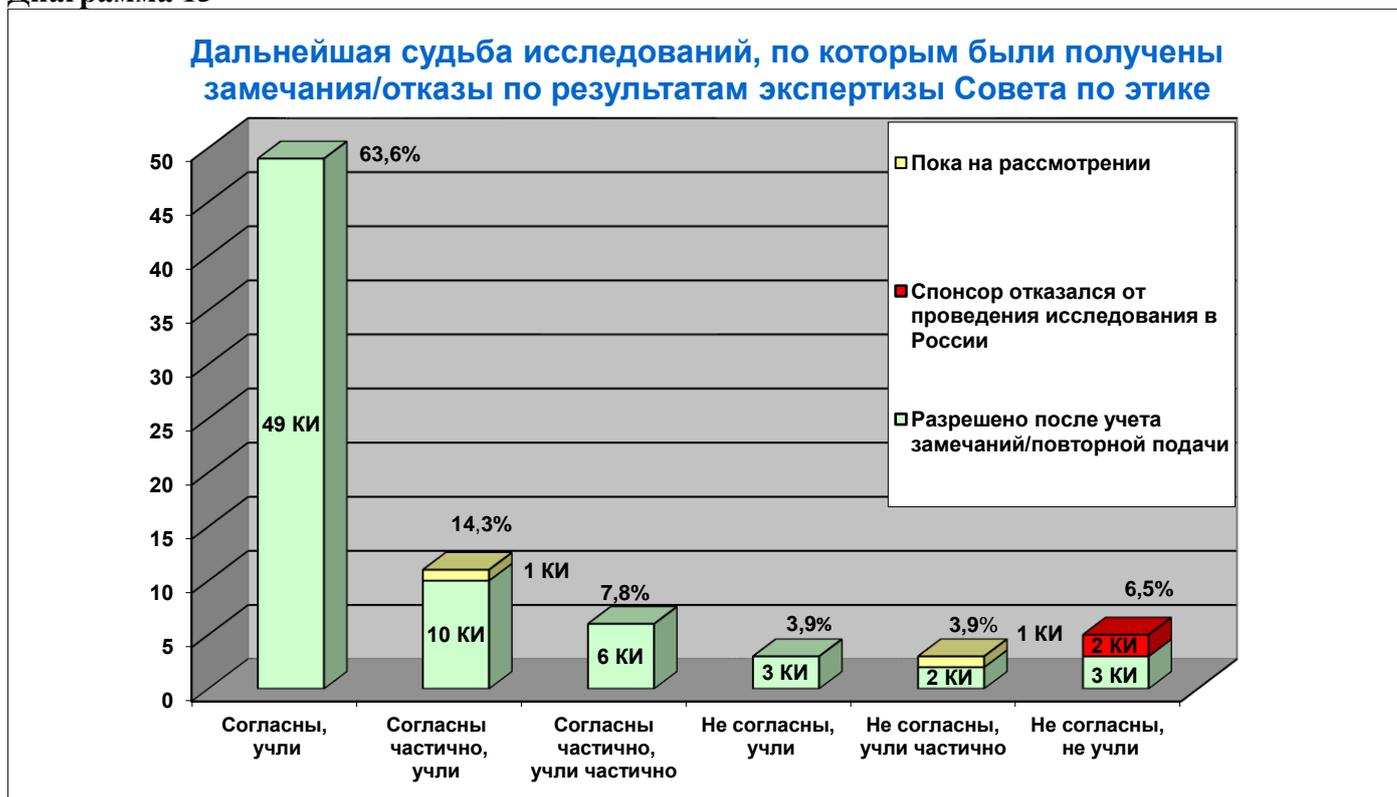
Диаграммы 15 и 16 позволяют отследить, как связаны стратегия, выбранная компанией для дальнейших действий при получении запроса или отказа, и конечный исход рассмотрения дела по отдельным видам экспертиз. Из них в том числе видно, какую линию поведения чаще выбирали компании при получении запросов/отказов экспертных организаций.

Для Совета по этике с большим отрывом от остальных вариантов традиционно лидирует стратегия «согласны, учли» – 63,6%. По отношению же к экспертизе ФГБУ действия заявителей немного поменялись. Если все предыдущие годы компании в основном вынуждены были останавливаться на варианте «не согласны, не учли», то в нынешнем опросе впервые более распространенной практикой стало «согласны частично, учли частично» (25,4%). За ней следует «согласны, учли» – 22%. Стратегия несогласия и неприятия позиции экспертов ФГБУ, таким образом, ушла на третье место, компании прибегали к ней в 20,3% случаев против 25,5% годом ранее. Возможно, разница и не такая значительная, но и в ней можно усмотреть сдвиг к лучшему, явно произошедший в экспертизе ФГБУ за минувший год.

Из приведенных диаграмм также видно, проблема с какой экспертизой привела к потере клинического исследования. Так, два исследования были потеряны в результате отказов, полученных от Совета по этике. Одно из них, по психиатрии, уже было упомянуто в контексте проблемы того, что Минздрав ограничивает Совет по этике в праве на запрос. Основания, по которым Совет не одобрил проведение исследования, выглядели совсем не критичным образом, и компания вполне могла решить вопрос, ответив на замечания. Но из-за необходимости подавать заявление заново спонсор принял решение не включать российские центры вообще, тем более что в других странах набор шел хорошо. Второе исследование, завернутое Советом по этике, касалось препарата для лечения детских инфекционных заболеваний. Одновременно оно получило критичные замечания ФГБУ. После отказа Совета по этике спонсор уже не стал отвечать на запрос ФГБУ, исследование было потеряно.

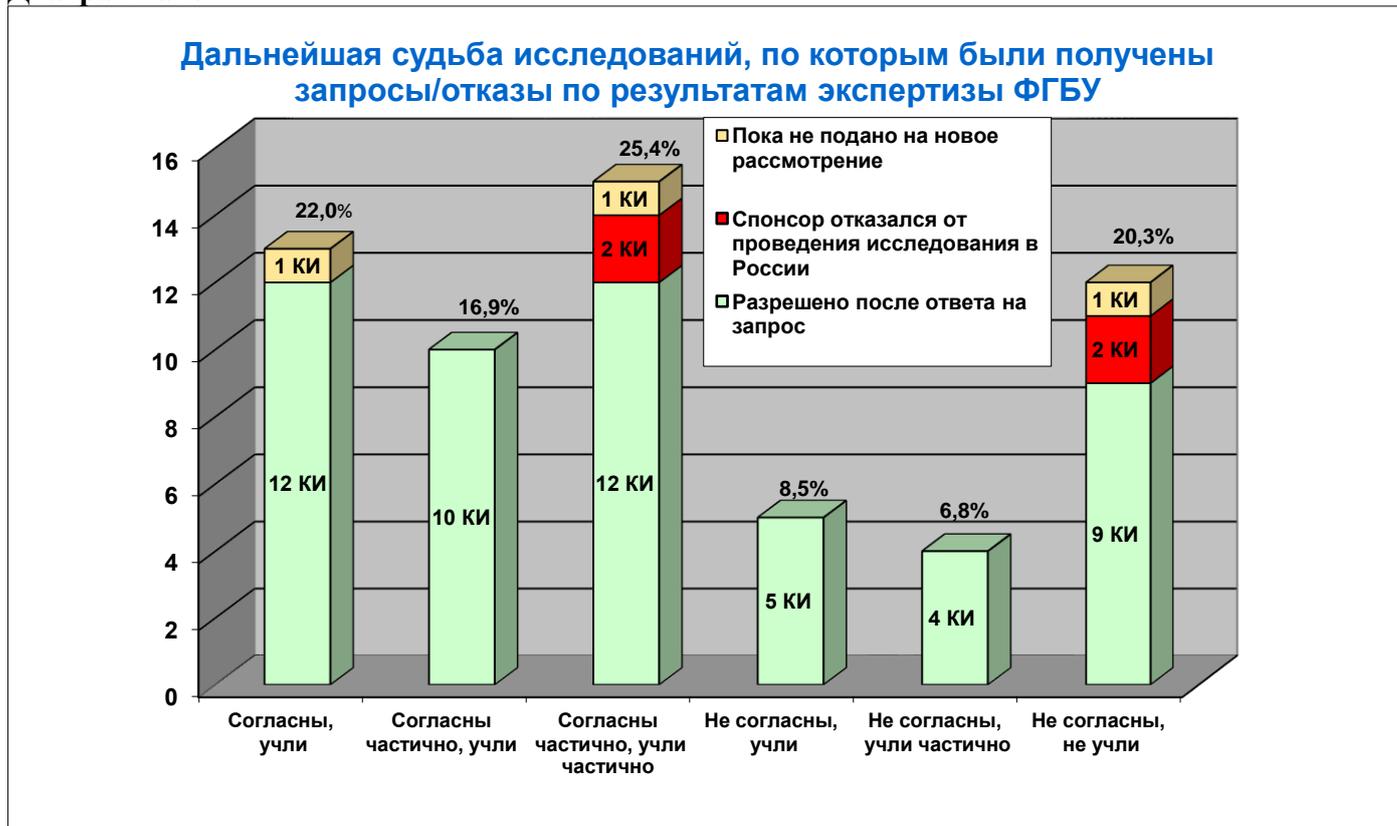
Еще три исследования, потерпевшие неудачу по результатам экспертизы ФГБУ, относились к онкологии, ревматологии и дерматологии.

Диаграмма 15



Источник: данные опроса АОКИ

Диаграмма 16



Источник: данные опроса АОКИ

КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

Результаты инспекций FDA

В прошлый раз мы рассматривали результаты инспекций FDA по странам два года назад (см. Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 11). За этот период данные по России дополнились четырьмя новыми инспекциями, изменилось число проверок и по другим странам.

Чтобы лучше ориентироваться в приведенных данных (таблица 4), как обычно, напомним классификацию, используемую FDA:

NAI (No Action Indicated) – результат, свидетельствующий об отсутствии замечаний;

VAI (Voluntary Action Indicated) – отдельные некритичные замечания, не требующие вмешательства регуляторных органов, исправление которых возлагается на самого исследователя;

OAI (Official Action Indicated) – серьезные нарушения, требующие вмешательства регуляторного органа.

Напомним также, что для более корректной оценки приводимых в таблице данных необходимо учитывать общее число инспекций в той или иной стране. Чем их больше, тем точнее картина, отражающая качество проводимых исследований.

Периодически в западных публикациях приходится встречать слова недоверия и сомнения в качестве данных, получаемых из российских центров. Опровергать такую позицию довольно сложно – чтобы спорить, надо разбирать конкретные случаи и проверять, действительно ли имели место нарушения, и если да, то с чем они были связаны. В то же время картина результатов инспекций FDA представляется довольно объективной (вряд ли инспекторов американского регуляторного органа можно заподозрить в излишней лояльности к российским исследователям). А статистика такова, что Россия среди европейских стран оказалась на первом месте по доле инспекций без замечаний (67,3%). Картину, несомненно, портит один случай, закончившийся с результатом OAI, имевший место, напомним, в 2006 г. Хотя, наверное, можно сказать, что он послужил хорошим уроком для индустрии ММКИ в России.

Таблица 4

Сравнительная таблица результатов инспекций FDA, 1995 ² г. - I полугодие 2017 г.							
Страна	Число инспекций с результатом, 1995 г. – I полуг. 2017 г.	NAI	NAI, % от общего числа	VAI	VAI, % от общего числа	OAI	OAI, % от общего числа
Северная Америка							
Канада	187	92	49,2%	94	50,3%	1	0,5%
США	6070	2783	45,8%	3014	49,7%	273	4,5%
Мексика	26	9	34,6%	17	65,4%	0	0,0%
Южная Америка							
Чили	14	9	64,3%	5	35,7%	0	0,0%
Аргентина	58	37	63,8%	20	34,5%	1	1,7%
Бразилия	54	30	55,6%	24	44,4%	0	0,0%
Перу	11	5	45,5%	4	36,4%	2	18,2%
Австралия							
	23	14	60,9%	9	39,1%	0	0,0%

² Точка отсчета обусловлена тем, что с 1995 г. FDA начала проверять российских исследователей

Африка							
ЮАР	57	30	52,6%	26	45,6%	1	1,8%
Азия							
Тайвань	14	12	85,7%	2	14,3%	0	0,0%
Япония	19	15	78,9%	4	21,1%	0	0,0%
Израиль	11	8	72,7%	3	27,3%	0	0,0%
Индия	61	38	62,3%	21	34,4%	2	3,3%
Южная Корея	23	12	52,2%	11	47,8%	0	0,0%
Таиланд	15	7	46,7%	8	53,3%	0	0,0%
Китай	29	12	41,4%	16	55,2%	1	3,4%
Турция	8	2	25,0%	5	62,5%	1	12,5%
Европа							
Россия	104	70	67,3%	33	31,7%	1 ³	1,0%
Польша	126	82	65,1%	44	34,9%	0	0,0%
Украина	27	17	63,0%	10	37,0%	0	0,0%
Финляндия	16	10	62,5%	5	31,3%	1	6,3%
Чехия	40	23	57,5%	17	42,5%	0	0,0%
Венгрия	42	24	57,1%	18	42,9%	0	0,0%
Италия	78	44	56,4%	31	39,7%	3	3,8%
Испания	47	26	55,3%	19	40,4%	2	4,3%
Бельгия	41	22	53,7%	16	39,0%	3	7,3%
Дания	21	11	52,4%	10	47,6%	0	0,0%
Германия	121	59	48,8%	61	50,4%	1	0,8%
Швеция	23	10	43,5%	13	56,5%	0	0,0%
Франция	96	38	39,6%	57	59,4%	1	1,0%
Нидерланды	36	13	36,1%	21	58,3%	2	5,6%
Великобритания	104	35	33,7%	67	64,4%	2	1,9%
Австрия	17	5	29,4%	12	70,6%	0	0,0%

Источник – <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/clil/index.cfm>

³ Результат ОАИ в российском центре зафиксирован в феврале 2006 г. в исследовании, проводимом под руководством главного исследователя проф. О.Д. Остроумовой.

Результаты проверок Росздравнадзора

Приступая к очередному анализу проверок Росздравнадзора, необходимо сделать пояснение. Дело в том, что в отличие от предыдущих нескольких лет, когда обобщались данные за годичный срок (второе полугодие предыдущего года и первое полугодие анализируемого), в этот раз мы вынуждены ограничиться информацией только за второе полугодие 2016 г.

Объясняется это тем, что с начала 2017 г. Росздравнадзор существенным образом изменил порядок предоставления информации по результатам проведенных проверок. До этого все необходимые данные ежеквартально публиковались на сайте ведомства. Из сводной таблицы можно было получить достаточно полную информацию о сути проведенных контрольно-надзорных мероприятий, включая наименование проверяемого субъекта, название протокола клинического исследования, имена исследователей и, что самое главное, выявленные нарушения. С начала года ситуация кардинально изменилась: теперь публикуемые данные весьма скудны (наименование субъекта проверки, вид проверки, дата и номер приказа о проверке, акта проверки, предписания). Кроме того, если раньше на основном сайте Росздравнадзора приводились сводные данные по деятельности как центрального аппарата, так и территориальных органов, то теперь – только проверки, проведенные центральным аппаратом. Проверки территориальных органов необходимо искать отдельно на их сайтах. При этом никакой содержательной информации, за исключением того, что конкретная больница была проверена в тот или иной период и что были зафиксированы некие нарушения (неизвестно какие), получить из данных Росздравнадзора уже нельзя.

Остальную необходимую для анализа информацию можно попытаться получить с сайта Генеральной прокуратуры РФ, используя функцию поиска. Но дело это непростое и весьма затратное по времени. Надо найти проверявшуюся организацию, затем интересующую вас проверку, только после этого раскроется окно с информацией о ней. Но и оттуда неподготовленному человеку вытащить нужное не так просто: может быть не указан протокол исследования или имя исследователя, нарушение может быть изложено не конкретно, а лишь путем указания номера нарушенного пункта нормативного правового акта. А учитывая, что пункты могут включать сразу несколько норм, понять, в чем же состояло конкретное нарушение, не всегда возможно. И пока не совсем ясно, как теперь эффективно получать и обрабатывать информацию о проверках Росздравнадзора. Скорее всего, придется существенно менять методику мониторинга. В данном же выпуске бюллетеня мы вынуждены были ограничиться результатами за второе полугодие 2016 г.

За рассматриваемый период Росздравнадзор в рамках плановых выездных проверок посетил 52 медицинские организации (таблица 5), при этом в восьми из них клинические исследования не проводились. Всего было проверено 76 клинических исследований, проводимых под руководством 66 главных исследователей.

Наряду с медицинскими центрами, плановой проверке подверглась и одна контрактная исследовательская организация – ООО «Ар-Си-Ти Глобал». В ее деятельности было проверено два исследования, спонсорами которых выступили компании «Маринас фармасьютикалз» и «Октафарма». В ходе проверки Росздравнадзором зафиксированы следующие нарушения: *«в договорах ООО «Ар-Си-Ти Глобал» с учреждениями, проводящими клинические исследования, не определена форма предоставления результатов исследования в уполномоченный орган; документы на лабораторное оборудование, используемое при проведении исследования, а также резюме заведующего лабораторией отсутствуют, что свидетельствует о недостаточном контроле лаборатории, задействованной в проведении клинических исследований, со стороны монитора»*. Плановые проверки спонсоров клинических исследований в рассматриваемом периоде не осуществлялись.

Таблица 5

Субъекты, чья деятельность по проведению клинических исследований была проверена Росздравнадзором в рамках контрольных мероприятий, II полугодие 2016 г.						
Вид проверки	Количество 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 контрактных исследовательских организаций/ кол-во проверенных КИ
Плановая выездная проверка	52 (из них в восьми КИ не проводятся)	66	76		–	1/2
Внеплановая выездная проверка по контролю исполнения ранее выданного предписания	2	3	4		–	–
Внеплановая документарная проверка по контролю исполнения ранее выданного предписания	32	50	58		1/1	–
Внеплановая выездная (проверка по жалобе)	4 (из них в одной КИ не проводятся)	2	2		–	–
Внеплановая документарная (проверка по жалобе)	–	–	–		1/1	–

Источник: www.roszdravnadzor.ru

Среди проверок по контролю ранее выданных предписаний, как уже было отмечено в предыдущих бюллетенях, обычно преобладают документарные. В анализируемом периоде число таких проверок также оказалось гораздо больше числа выездных, проводимых с целью контроля ранее выданных предписаний (32 против двух для клинических центров и одна для спонсора – компании «Петровакс Фарм»). В результате одной повторной проверки (проверяемая организация – ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы») было установлено, что выявленные ранее нарушения правил клинической практики устранены частично. По остальным проверкам нарушения были признаны устраненными.

За рассматриваемый период Росздравнадзором было проведено четыре выездные проверки по жалобам в отношении медицинских организаций, при этом в одном случае клинические исследования в учреждении не проводились. Жалобщиком в отношении двух центров (ГБУЗ КГБ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы и ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова) явилось представительство АО «Санofi-Авентис груп». По первой организации проверка не дала ничего, по второй были зафиксированы административное нарушение, нарушение в части доведения новой формы информированного согласия до участника исследования, а также замечания к ведению документации клинического исследования. Четвертой проверенной по жалобе организацией стал ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Было зафиксировано нарушение по факту подписания пациентом формы информированного согласия более ранней версии по сравнению с одобренной на тот момент.

Документарные проверки по жалобам среди медицинских организаций не осуществлялись, но зато такая проверка была проведена в отношении спонсора клинического исследования, ООО «Генфа», в связи с обращением представительства компании «Селджен», а также с поступлением документов от ООО «РегЭксперт». Нарушений правил клинической практики по результатам проверки выявлено не было.

Рассмотрим более подробно классификацию нарушений, выявленных Росздравнадзором в ходе проведения плановых проверок. Учитывая уже имеющийся опыт, мы традиционно разделили их на три условные группы: нарушения, находящиеся в сфере ответственности медицинских организаций (скорее административного характера), нарушения в работе локальных этических комитетов (ЛЭК) и, наконец, нарушения, связанные с работой главных исследователей.

Нарушения, касающиеся ответственности клиник, представлены на диаграмме 17. Из 44 проверенных организаций административные нарушения были зафиксированы в 24 (т.е. у 54,5% от общего числа учреждений). Напомним, что данные нарушения в основном касаются выполнения формальных требований закона и не влияют на качество получаемых данных и безопасность участников исследования.

Диаграмма 17



Источник: www.rozdravnadzor.ru

Наиболее частым зафиксированным в этой группе нарушением, как и в предыдущем периоде, было отсутствие сообщения о начале клинического исследования, направляемого в Минздрав России, – 14 случаев (53,8%). Вторым по распространенности нарушением стало отсутствие приказа главврача о назначении главного исследователя или соисследователей – 6 случаев (23,1%). Третьим стало несвоевременное назначение главного исследователя или соисследователей – 4 случая (15,4%). И наконец, последним по частоте встречаемости нарушением стало ранее нами не фиксировавшееся: необеспечение медицинской организацией надлежащего хранения документов завершенных клинических исследований – 2 случая (7,7%). Ранее в российском законодательстве хранение документов завершенных и незавершенных клинических исследований четко не разделялось. В

настоящее время правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Приказом Минздрава России №200н, предусмотрен отдельный пункт, касающийся хранения документов именно по завершённым исследованиям. Так как при выявлении нарушений порядка хранения документации по уже законченным исследованиям Росздравнадзор не указывает, каких конкретно исследований и главных исследователей это касается, то мы посчитали возможным отнести данное нарушение к группе относящихся к медицинской организации в целом.

Далее рассмотрим нарушения со стороны ЛЭК. Всего подобные нарушения были зафиксированы в работе 28 комитетов (при этом неизвестно, во всех ли 44 проверенных медицинских организациях действовали свои ЛЭКи). Подробно на структуре нарушений останавливаться не будем, так как они достаточно наглядно представлены на диаграмме 18. Отметим только, что наибольшую долю среди них традиционно занимают нарушения положений и/или СОП ЛЭК – 57,1% против 36,7% в прошлом анализируемом периоде.

Диаграмма 18



Источник: www.roszdravnadzor.ru

Наконец, обратимся к группе нарушений, относящихся непосредственно к проведению клинических исследований, а также к ответственности главных исследователей. Все выявленные нарушения приведены в таблице 6.

Таблица 6

Нарушения, выявленные в ходе проверок клинических исследований, II полугодие 2016 г.		
Тип/вид нарушения	ММКИ	Локальные КИ
Получение информированного согласия, права пациентов		
Документально не подтвержден факт доведения новой формы ICF до пациента	1	–
Не обеспечена надлежащая процедура получения информированного согласия пациента	–	1
Ведение документации КИ		
Не обеспечено соответствие данных, внесенных в индивидуальные регистрационные карты, данным первичной медицинской документации	–	1
Не обеспечено корректное внесение исправлений в ИРК пациентов	–	1
Не обеспечено надлежащее хранение документации КИ/предотвращение от случайного уничтожения	1	3
Не обеспечено четкое ведение, точность, полнота и достоверность документации клинического исследования	1	2
Отклонения от протокола		
Допущены отклонения от протокола	2*	1
Нарушены критерии включения	–	1
Этическое одобрение/сопровождение		
Не обеспечено предоставление незамедлительного письменного отчета ЛЭК обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение исследования и (или) увеличивающих риск для субъектов	–	1
Несоблюдение действующих нормативных требований, регламентирующих предоставление срочных отчетов о безопасности ЛЭК	2*	–
Новые редакции (версии) документации клинического исследования внедрены без соответствующего одобрения Совета по этике при Минздраве России	1	–
Административные вопросы		
Не обеспечено участие в КИ главного исследователя с соответствующей квалификацией	–	1
К выполнению процедур КИ привлечены не уполномоченные лица	–	1
Всего	9	13

Источник: www.roszdravnadzor.ru

*Нарушение зафиксировано, но предъявленные претензии не основаны на законе.

Как можно видеть из таблицы, несколько нарушений помечены звездочкой с комментарием, что претензии контролирующего органа не основаны на законе. Речь идет об одной и той же инспекции, в рамках которой были проверены два ММКИ и в отношении которых были вынесены отмеченные замечания.

Так случилось, что предписание по данной проверке (речь шла о проверке Гатчинской клинической межрайонной больницы территориальным органом Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области) попало нам на глаза. АОКИ и до этого приходилось сталкиваться со странностями в работе этого регионального органа. Однако описываемый случай можно, пожалуй, назвать вопиющим по безграмотности проверяющих. В одной короткой формулировке инспекция умудрилась допустить три искажения действующего законодательства. Так, клинике было вменено нарушение: «отсутствуют уведомления в Министерство здравоохранения РФ и в Комитет по этике в течение 24 часов о серьезных нежелательных явлениях (п. 9.6 Приказа № 266 от 19.06.2003⁴)». На извечной путанице понятий «явление» и «реакция» мы подробнее остановимся в следующем разделе

⁴ Пункт 9.6 к настоящему времени утратившего силу приказа Минздрава России от 19.06.2003 № 266 звучал: «Исследователь должен соблюдать действующие нормативные требования, регламентирующие предоставление отчетов о серьезных непредвиденных побочных эффектах разрешительным органам и Комитету по этике».

нашего бюллетеня, где также упомянут описываемый случай. Но помимо того, что инспекторы территориального органа путают терминологию, они, как выяснилось, даже не знают, что полномочия по фармаконадзору закреплены за их родным Росздравнадзором, но никак не за Минздравом России. И именно Росздравнадзор следует «уведомлять» по вопросам безопасности. Но уж точно не в течение 24 часов. Из какого нормативного правового акта контролеры почерпнули подобные сроки репортирования, похоже, так и останется загадкой. Впрочем, мы все же намерены пролить как можно больше света на эту странную проверку, для чего направили в территориальный орган Росздравнадзора соответствующий запрос.

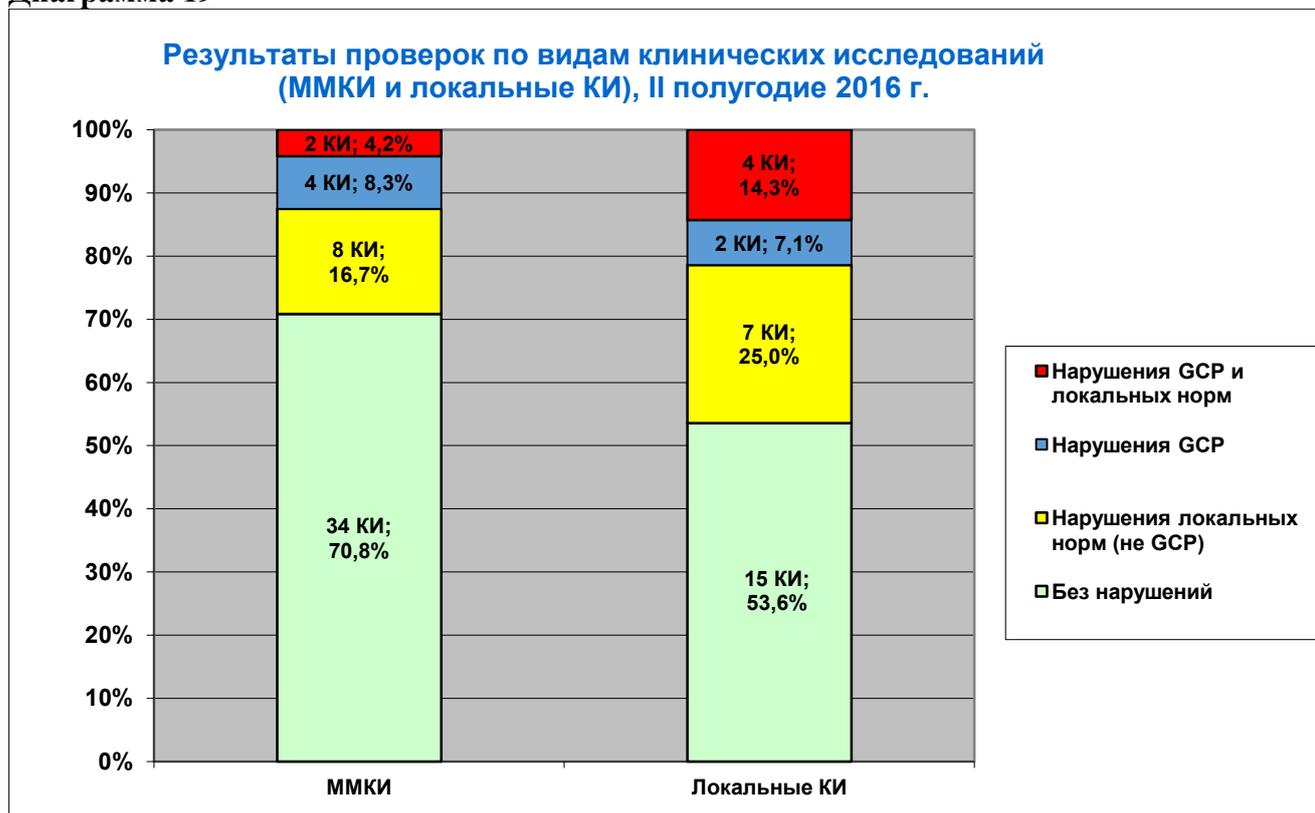
В целом же необходимо подчеркнуть, что подобные примеры заставляют несколько по-иному взглянуть на рассматриваемую статистику деятельности контрольно-надзорного органа. Учитывая описанную в начале настоящего раздела сложность с получением официальной информации, возникшую с начала 2017 г., не исключено, что впредь ее придется собирать более точно, непосредственно у субъектов проверок. Возможно также, это позволит открыть новые грани рассматриваемой темы.

На диаграмме 19 представлены результаты проверок в зависимости от видов клинических исследований: международные и локальные (включая исследования биоэквивалентности). Всего за рассматриваемый период Росздравнадзором было проверено 76 клинических исследований. Из них 48 (63,3%) пришлось на ММКИ, 28 (36,7%) – на локальные исследования.

В расчет включены нарушения двух из трех вышеописанных групп – административные и касающиеся непосредственно проведения исследования (исключены лишь нарушения со стороны ЛЭК), которые поделены на три категории: нарушения, касающиеся непосредственно GCP, нарушения локальных норм и нарушения того и другого одновременно.

Доля международных исследований, в ходе проверок которых не было выявлено нарушений, традиционно превышает таковую для локальных исследований (70,8% против 53,6%). При этом отметим, что так же, как и в предыдущем периоде, прослеживается явное преобладание проверок ММКИ над локальными исследованиями.

Диаграмма 19



Источник: www.roszdravnadzor.ru

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ VS. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: ОПАСНО СХОЖИЕ ТЕРМИНЫ

АОКИ стало известно, что осенью 2016 г. Гатчинская клиническая межрайонная больница получила от территориального органа Росздравнадзора предписание⁵ в 24-часовой срок уведомлять регулятора и Комитет по этике о серьезных нежелательных явлениях, зафиксированных в ходе клинических исследований. Отсутствие таких уведомлений, обнаруженное при проверке, надзорный орган счел нарушением⁶, а представляемые ежеквартальные отчеты с той же информацией – недостаточными.

Этот рутинный эпизод в коммуникации между медицинской организацией и надзорными органами не имел бы далеко идущих последствий и не заслуживал бы упоминания, если бы не был маркером более широкой проблемы. Предписание территориального органа Росздравнадзора Гатчинской больнице основано на терминологической путанице, которая уже приводила в России к судебному разбирательству (в 2016 г.) и даже к остановке международного клинического исследования (в 2009 г.).

Кейс, связанный с судебным разбирательством, АОКИ подробно [рассматривала](#) в Информационно-аналитическом бюллетене № 13 за первое полугодие 2016 г. Напомним вкратце хронологию тех событий. Осенью 2015 г. плановая проверка Росздравнадзора в медицинском центре «Нефрос» города Краснодара закончилась составлением протокола об административном правонарушении. Инспекторы обратили внимание на два отчета о серьезных нежелательных явлениях, представленных исследователем локальному этическому комитету. Однако в протоколе медицинскому центру вменялось в вину, что в территориальный орган Росздравнадзора не были предоставлены в установленный срок «сведения о серьезной нежелательной реакции», а не явления. «Нефрос» должен был заплатить 30 000 рублей штрафа, но медицинский центр предпочел судиться. 25 апреля 2016 г. Арбитражный суд Краснодарского края согласился с доводами Росздравнадзора и подтвердил факт административного правонарушения. Медицинский центр подал на апелляцию. 8 августа 2016 г. Пятнадцатый арбитражный апелляционный суд в Ростове-на-Дону отменил решение суда первой инстанции. Судебная коллегия пришла к выводу, что в ходе первого заседания были ошибочно смешаны понятия «нежелательные явления» и «нежелательная реакция». Если учитывать эту разницу, «Нефрос» не нарушал требований российского законодательства.

Ключевое различие между понятиями состоит в том, что они относятся к разным этапам обработки информации, собранной в ходе клинического исследования. Стандартная процедура такова: врач-исследователь представляет спонсору отчеты обо всех неблагоприятных событиях, связанных с состоянием здоровья участников исследования (жалобы на недомогание, изменения в анализах, факты госпитализации, несчастные случаи и пр.), и высказывает предположение, мог ли прием препарата быть причиной этих событий. Именно предположение, ведь, как известно, в дизайне современных клинических исследований широко применяется двойной слепой метод, когда ни субъект исследования, ни врач-исследователь, ни те, кто проводит мониторинг хода исследования (а порой и те, кто занимается статистической обработкой данных), не знают, получает ли конкретный участник исследуемую молекулу или препарат сравнения (например, плацебо). То есть врач-исследователь может высказывать мнение о причинно-следственной связи между конкретным событием и приемом препарата, но он заведомо не обладает всей полнотой информации, чтобы сделать окончательный вывод о наличии такой связи.

⁵ Предписание Территориального органа Росздравнадзора по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области № 78-738/16 от 28.09.2016

⁶ А именно нарушением п. 9.6 Приказа Минздрава России № 266 от 19.06.2003: «Исследователь должен соблюдать действующие нормативные требования, регламентирующие предоставление отчетов о серьезных непредвиденных побочных эффектах разрешительным органам и Комитету по этике».

Спонсор исследования, аккумулируя и анализируя информацию из разных протоколов и разных исследовательских центров, со своей стороны дает оценку каждому конкретному случаю. Те из них, для которых признается возможная связь с приемом препарата, получают статус «нежелательных реакций». К «нежелательным реакциям» не относят те нежелательные явления, чья случайность (т.е. отсутствие связи с приемом препарата) убедительно доказана. Этот критерий – наличие возможной причинно-следственной связи между приемом препарата и нежелательным с медицинской точки зрения событием – служит для различения нежелательных реакций и нежелательных явлений в ICH GCP.

Нежелательные реакции (в случае предрегистрационного клинического применения) – все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин "связанные с применением лекарственного продукта" означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

Нежелательное явление – «любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. <...> любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Различие между понятиями на основании такого критерия означает, что до оценки серьезного нежелательного явления спонсором медицинские учреждения не обладают точной информацией о том, подлежит ли конкретный случай сообщению регуляторным органам. Поэтому ответственность за своевременное информирование регулятора о нежелательных реакциях может лежать (и фактически лежит⁷) только на спонсоре. Ни российские, ни международные нормативные акты не содержат требований к врачам-исследователям в сжатые сроки предоставлять регулятору и ЛЭК сведения о нежелательных явлениях, только спонсорам. Это не значит, что информация о нежелательных явлениях остается закрытой. Она предоставляется в виде периодических отчетов по безопасности в агрегированном виде, но не в срочном порядке. Сам по себе обмен информацией не представляет проблемы до тех пор, пока не возникает смешения понятий. Но оно возникает.

Если вернуться к краснодарскому случаю, нежелательные явления в отчетах центра «Нефрос», которые вызвали тревогу проверяющих, относились к пациентке, принимавшей препарат сравнения. Участницу исследования дважды госпитализировали по разным причинам, и ни одной из этих причин не могла быть исследуемая молекула, поскольку пациентка ее не принимала⁸. Если бы процедура обмена и обработки информации протекала без сбоев (в том числе вызванных недопониманием), дело не дошло бы до суда.

Этот коммуникативный сбой можно назвать традиционным: еще в 2009 г. из-за путаницы в тех же понятиях было остановлено международное исследование вакцины против гриппа. Спонсор счел нужным по собственной инициативе представить в надзорные органы сведения о нежелательных явлениях, хотя законодательство этого не требует. Чиновники, не разобравшись в терминах, приняли решение остановить испытания вакцины. Тогда в результате диалога заинтересованных сторон и разъяснений терминологии исследование удалось завершить. Но сегодня нельзя исключить повторения подобного сценария как минимум на региональном уровне.

⁷ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 г. № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

⁸ На втором заседании суд заслушал эксперта-медика, который показал, что причиной госпитализации в первом случае были вирусы и бактерии, а во втором – наследственное заболевание. То есть ни одна из госпитализаций не была связана с приемом не только исследуемого, но и вообще какого-либо медицинского препарата.

Когда медицинский центр «Нефрос» обвинили в непредоставлении сведений о серьезной нежелательной реакции, АОКИ указывала, что подобный прецедент несет угрозу всей системе проведения международных исследований. Если требование информировать о нежелательных явлениях территориальный орган Росздравнадзора было бы признано законным в Краснодарском крае, это могло бы подтолкнуть спонсоров и CRO к самым неожиданным шагам, вплоть до ухода из региона. Поэтому АОКИ пристально следила за делом «Нефроса» и отмечала в своем бюллетене: если подобная практика распространится на другие регионы, последствия для рынка клинических исследований будут непредсказуемыми. Решение апелляционного суда по делу «Нефроса» в августе 2016 г. дало повод для оптимизма, но, как показывает предписание Гатчинской больнице в сентябре 2016 г., оптимизма преждевременного. Смещение понятий «нежелательные явления» и «нежелательные реакции» встречается не только в Краснодарском крае. А значит, правовая среда клинических исследований остается нестабильной.

По поводу случая с Гатчинской больницей в сентябре 2017 г. АОКИ направила в Росздравнадзор по Санкт-Петербургу и Ленинградской области письмо, в котором попросила разъяснить инспекторам разницу между нежелательными явлениями и нежелательными реакциями, а также порядок предоставления информации по безопасности.

В этой связи хотелось бы упомянуть еще одну инициативу Ассоциации. В мае 2017 г. АОКИ опубликовала [открытое письмо](#), адресованное локальным этическим комитетам и главным исследователям. В нем Ассоциация просила ЛЭК оценить, насколько обоснованы в СОП комитетов требования экспресс-отчетности о нежелательных явлениях. Врачей-исследователей АОКИ просила по возможности представлять в ЛЭК только те данные по безопасности, которые требует российское законодательство. На письмо откликнулись уже три ЛЭК: Независимый междисциплинарный комитет по этической экспертизе клинических исследований, Межвузовский комитет по этике и ЛЭК СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева внесли соответствующие изменения в свои СОП.

АОКИ планирует продолжить обсуждение проблемы и в ближайшее время будет стремиться вовлечь в него прежде всего те локальные этические комитеты, которые пока сохраняют требования экспресс-отчетности о нежелательных явлениях в своих СОП. При этом Ассоциация остается открытой к диалогу и со всеми другими заинтересованными сторонами.