

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ НЕСООТВЕТСТВИЯ ТРЕБОВАНИЙ НАЦИОНАЛЬНОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА И НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

SOME ISSUES OF NON-COMPLIANCE WITH NATIONAL LEGISLATION AND GOOD CLINICAL RESEARCH PRACTICES

**S. Radaev
D. Volchkov**

Summary. The article is devoted to the analysis of the national legislation of Russia on the regulation of the circulation of medicines, international legal norms governing the European and American market of medicines; reviewing the norms of good clinical and industrial practice; comparing the norms regulating the markets of Russia and Europe-USA. The article addresses the issue of non-compliance with the requirements of the national legislation of Russia and the requirements of good clinical practice in terms of the exposure of research subjects when conducting a registration study of a medicinal product.

Keywords: pharmaceutical law, good clinical practice, drug registration trials, GCP, GLP.

Радаев Сергей Максимович

К.м.н., ООО НекстГен, г. Москва, Россия;
radaevsm@gmail.com

Волчков Дмитрий Алексеевич

ООО НекстГен, г. Москва, Россия
Volchkovdma@gmail.com

Аннотация. Статья посвящена анализу национального законодательства России посвященного регулированию обращения лекарственных средств, международно-правовых норм регулирующих Европейский и Американский рынок лекарственных средств; рассмотрению норм надлежащей клинической и производственной практики, сопоставлению норм регулирующих рынки России и Европы-США. В статье рассматривается вопрос о несоответствии требований национального законодательства России и требований надлежащей клинической практики в части экспозиции субъектов исследования при проведении регистрационного исследования лекарственного средства.

Ключевые слова: фармацевтическое право, надлежащая клиническая практика, регистрационные исследования лекарственного средств, GCP, GLP.

На настоящий момент вопросы, посвященные правовому сопровождению обращения лекарственных средств, находятся на стыке отраслей административного и гражданского права, но не являются признанной отраслью права со стороны юридического сообщества. Тем не менее, при осуществлении коммерческой деятельности используется устоявшееся выражение «фармацевтическое право», под которым подразумевается комплекс федеральных законов, приказов Министерства здравоохранения и нормативно-правовых актов подведомственных ему организаций.

Фундаментом национальной правовой базы в области обращения лекарственных средств является Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств», которые устанавливает общие требования к проведению доклинических и клинических исследований в рамках статей 38 и 40 [1]. Однако вышеназванные статьи скорее указывают на «контрольные точки», которые должна пройти фармацевтическая компания при проведении регистрационных исследований, то есть исследований, направленных на регистрацию лекарственного средства и его выпуска в обращение. Данное

суждение основывается на практической невозможности ведения коммерческой деятельности и следования правилам надлежащей клинической и лабораторной практики без соблюдения ряда системообразующих приказов и постановлений правительства. Описывая сложившуюся вокруг регистрационных клинических и доклинических исследований практику, мы видим безусловное влияние норм GCP и GLP на национальное законодательство России, что отражено в соответствующих приказах Минздрава РФ, которые фактически закрепляют на территории России действие международных норм надлежащей клинической и лабораторной практики. При этом следует отметить, что далеко не все нормы динамично развивающихся подходов и правил GCP и GLP находят своевременное и/или полное отражение в нашем национальном законодательстве. Этот вопрос становится особенно острым в связи с появлением новых видов препаратов на рынке РФ.

В рамках данной статьи, мы рассмотрим одно из противоречий между положениями законодательства и подходов надлежащей клинической практики, а именно о рекомендуемом количестве испытуемых для полу-

чения требуемых данных о безопасности и эффективности исследуемых препаратов.

В целях должного рассмотрения взаимодействия права России и устоявшихся практик фармацевтического рынка, в первую очередь мы рассмотрим национальное законодательство России и правовые акты Евразийского экономического союза.

В рамках интересующей нас темы, можно выделить два основных подзаконных акта регулятора, это:

1. Приказ Минздрава Российской Федерации от 1 апреля 2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»
2. Приказ Минздрава Российской Федерации от 1 апреля 2016 № 200н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики»

Данные приказы Минздрава являют собой расширение требований ФЗ-61 к клиническим исследованиям и Российской адаптацией международных норм GCP и GLP, которые были приняты в рамках установления единых мировых стандартов производства и разработки лекарственных средств. Следует отметить, что европейские нормы GCP и GLP являются обязательными к применению стандартами, а на национальном рынке России идентичные по тексту и смыслу нормы надлежащей клинической практики носят рекомендательный характер. В связи с чем, у российских фармацевтических компаний, возникает ряд сложностей при выводе лекарственного средства на европейские рынки, так как требования GCP и GLP предъявляют значительно более жесткие требования к дизайну исследования и методике его проведения. Данные стандарты применяются на национальном рынке России на протяжении 8 лет, обновляясь в соответствии с Европейскими редакциями стандартов фармацевтической отрасли, однако установления взаимного признания результатов регистрационных исследований не было достигнуто. Основная причина непризнания Европейскими регуляторами результатов исследований, произведенных на Российских базах — это, отступление от международных стандартов и несоответствие декларируемых результатов исследований (к примеру, в части фармакокинетики и фармакодинамики) данным, полученным при испытаниях на европейских базах.

В рамках же ЕАЭС в настоящий момент устанавливается единый правовой режим, регулирующий обращение лекарственных средств, который закреплён в актах Совета Евразийской экономической комиссии. Системообразующими на данный момент являются акты:

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»

Данные акты можно считать точкой отсчета по формированию единого рынка лекарственных средств и созданию параллельной системы фармацевтического стандарта для стран членов ЕвразЭС, которые в свою очередь базируются на стандартах Евросоюза-США.

Вышеуказанные акты являются системными в том числе по причине закрепления решений Совета Евразийской экономической комиссии как регулятора отношений на фармацевтическом рынке, который в свою очередь может давать рекомендации и формировать практику в области обращения лекарственных средств.

Важным также является документ, называемый «Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований», поскольку с его выходом был решен ряд вопросов в области регистрационных исследований, в том числе о правилах проведения исследований и о количестве субъектов (как здоровых добровольцев, так и пациентов).

Действующее Федеральное законодательство РФ, а именно ФЗ-61, не содержит указания на обязательное минимальное число испытуемых при проведении клинических исследований, эта информация есть только в тексте Рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии, указывающих достаточную группу в количестве 100 человек при исследовании безопасности лекарственного средства [2].

Однако подходы надлежащей клинической практики требуют привлечения гораздо большего количества субъектов. Это связано с первоочередной необходимостью оценить общую безопасность исследуемого лекарственного препарата, подробно проанализировав явления, возникшие вследствие изменения дозы препарата, необходимости сопутствующей терапии, серьезные нежелательные явления, а также явления, возникшие в ответ на отмену терапии, и летальные исходы. Необходимо выявить максимально возможное число пациентов (или их группы), подверженных повышенному риску, отдельно проанализировав данные тех из них, которые являются потенциально уязвимыми или представлены небольшим числом субъектов (например, дети, беременные,

ослабленные пожилые лица, пациенты со значительными нарушениями метаболизма и выведения лекарственных препаратов и др.). Необходимо описать последствия оценки безопасности возможного применения лекарственного препарата.

Дизайн клинических исследований также может значимо повлиять на возможность выявления причинно-следственной связи между нежелательными явлениями и лекарственным препаратом. Так плацебо-контролируемые исследования позволяют напрямую сравнить частоту нежелательных явлений в группе исследуемого лекарственного препарата с исходной частотой явлений в изучаемой популяции пациентов. Даже при таком дизайне исследования надо учитывать, что хотя исследования с активным контролем позволяют сравнить частоту явлений между группами исследуемого и контрольного лекарственного препарата, но напрямую оценить исходную частоту явлений в изучаемой популяции невозможно. И гораздо сложнее оценить причинно-следственную связь между выявленными нежелательными явлениями и исследуемым лекарственным препаратом в исследовании без параллельного контроля [5].

Важность исследования, организованного согласно требованиям надлежащей клинической практики, подтверждается накоплением данных о том, что большинство нежелательных явлений возникают впервые и наиболее часто в течение первых месяцев терапии лекарственным препаратом. Для описания временного профиля нежелательных явлений необходимо в течение 6 месяцев пролечить достаточное количество пациентов в дозах, соответствующих предполагаемому клиническому применению.

Для достижения такой цели когорты подвергшихся экспозиции субъектов должна быть достаточной для обнаружения повышения или снижения частоты более частых явлений во времени, а также выявления отсроченных явлений значимой частоты (например, в диапазоне 0,5–5%). Достаточно, как правило, 300–600 пациентов.

И даже при таком подходе при оценке безопасности в ходе клинической разработки лекарственного препарата не ожидается описание редких явлений, например, с частотой возникновения менее 1 на 1000 пациентов.

Имеется опасение, что, несмотря на невысокую частоту, некоторые нежелательные явления со временем могут возникать чаще или в более тяжелой форме, другие могут проявляться лишь по истечении 6 месяцев лечения. Вследствие чего часть пациентов следует лечить на протяжении 12 месяцев. Таким образом при отсутствии сведений о зависимости нежелательных явлений от продолжительности терапии, выбор определенного

числа пациентов, которые будут наблюдаться в течение одного года, в большей степени определяется вероятностью обнаружения определенной частоты нежелательных явлений и практическими аспектами. Общее количество пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом, включая краткосрочное применение, должно быть не менее 1500. Допустимо 500–1500 пациентов, при соответствующих требованиях к пострегистрационному наблюдению, фактическое количество определяется имеющимися сведениями о лекарственном препарате и фармакологическом классе [3].

В описанной ситуации противоречия ФЗ-61 и подходов надлежащей клинической практики, реализованной в документах ЕврАзЭС таких как, Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и Руководство по общим вопросам клинических исследований мы считаем наиболее правильной стратегией основывать разработку дизайна клинического исследования на принципах надлежащей клинической практики, особенно если в дальнейшем производитель предполагает продвигать лекарственное средство за пределы национального рынка.

В условиях реальной клинической практики, говоря о надлежащем количестве испытуемых, следует оговориться, что надлежащим является их количество не просто достаточное для принятия Минздравом РФ (или регуляторами стран ЕврАзЭС) регистрационного досье и выдачи регистрационного удостоверения, но и для признания такого количества надлежащей доказательной базой безопасности и эффективности лекарственного средства со стороны медицинского сообщества, выступающего своеобразным несистемным регулятором фармацевтического рынка [4].

В связи с высокими затратами на разработку лекарственных средств, компании зачастую пытаются обойтись минимально возможным количеством испытуемых в рамках регистрационных исследований. На практике такая ситуация, без проведения должных пострегистрационных исследований, влечет за собой негативную оценку со стороны врачебного сообщества, что отрицательно влияет на коммерческие показатели проекта. Чаще всего эти противоречия преодолеваются следующим образом — регистрационные исследования выполняются на минимально разрешенной группе испытуемых, а на пострегистрационной фазе производителем ведется активная маркетинговая деятельность по продвижению препарата.

На наш взгляд, при работе с медицинским сообществом, особенно, если от мнения данного сообщества зависит успех препарата на рынке, потенциальным участникам рынка следует ориентироваться на устоявшиеся

правила продвижения препаратов и воззрения ведущих теоретиков и практиков рассматриваемого направления медицины, определяющих место и активность использования продвигаемого препарата в реальной клинической практике. Учет мнения специалистов становится особенно важным для продвижения препаратов особенно в связи с тем, что именно они высказывают ключевое мнение, влияющее на принятие решения о проведении госпитальной или коммерческой закупки другими участниками фармацевтического рынка.

Касаемо же юридических аспектов организации регистрационных исследований и пост маркетинговых исследований, тезис о необходимости следования нормам надлежащей клинической практики рождается из практики продвижения препаратов на национальном рынке России. Как было рассмотрено в рамках данной статьи российское законодательство не имеет указания на достаточную экспозицию субъектов исследования, что в свою очередь приводит к возможности выпуска в торговое обращение препарата, регистрационное исследование

которого, проведено без следования нормам надлежащей клинической практики и потенциально выпуску препарата с недоказанной эффективностью и/или безопасностью из-за недостаточной выборки испытуемых. В том числе, необходимо уточнить, что при малой экспозиции субъектов исследования на стадии регистрационных исследований, проведение качественных маркетинговых исследований (исследования препарата после получения регистрационного удостоверения и выпуска в обращение) не замещают в долгой перспективе качественно выполненного клинического исследования, по причине важности первоначальных результатов исследования для медицинского сообщества. Как следствие для выполнения задач в рамках стратегии Фарма 2030, а именно увеличение объема экспорта лекарственных средств и обеспечение лекарственной безопасности, необходимо руководствоваться рекомендациям ЕАЭС в области фармацевтической промышленности, ввиду их большей проработанности, наибольшего соответствия европейским нормам и более жесткими требованиями к проводимому исследованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N61-ФЗ (ред. от 06.06.2019) «Об обращении лекарственных средств»
2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований»
3. Мифы и реальность клинических испытаний лекарственных средств. Режим доступа: <https://gmpnews.ru/2016/04/mify-i-realnost-klinicheskix-ispytanij-lekarstvennyh-sredstv/>
4. Основные принципы проведения клинических исследований лекарственных средств. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-printsipy-provedeniya-klinicheskix-issledovaniy-lekarstvennyh-sredstv>
5. Получение разрешения на клинические исследования в РФ. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetica.ru/news/item/poluchenie-razresheniya-na-klinicheskie-issledovaniya-v-rf>

© Радаев Сергей Максимович (radaevsm@gmail.com), Волчков Дмитрий Алексеевич (Volchkovdma@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»