Санкт-Петербургский государственный университет

Кафедра трудового права и охраны труда

**Сравнительное правоведение в области регулирования проведения клинических исследований в Российской Федерации и США**

Выпускная квалификационная работа

студента 2 курса магистратуры

очной формы обучения

по программе «Медицинское право»

Романенко Ольги Николаевны

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Акулин Игорь Михайлович

Санкт-Петербург

2018 год

Содержание

[Введение 4](#_Toc513630708)

[Глава 1. Развитие законодательства США в сфере клинических исследований 7](#_Toc513630709)

[§ 1. Закон о чистой еде и препаратах от 1906 года 7](#_Toc513630710)

[§ 2. Закон Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах от 1938 года 9](#_Toc513630711)

[§ 3. Поправка Хампфри *–* Дюрам от 1951 года 11](#_Toc513630712)

[§ 4. Поправка Кефавер-Харрис от 1962 года 12](#_Toc513630713)

[§ 5. Национальный закон об исследованиях от 1974 года 18](#_Toc513630714)

[§ 6. Национальное руководство надлежащей клинической практики США 20](#_Toc513630715)

[§ 7. Пересмотр процедуры получения разрешения на проведения клинических исследований с участием человека от 1987 года 24](#_Toc513630716)

[§ 8. Закон о сборах от пользователей рецептурных препаратов от 1992 года. 27](#_Toc513630717)

[§ 9. Ускоренный процесс получения разрешения на продажу 29](#_Toc513630718)

[§ 10. Проблемы современного законодательства США в области клинических исследований 31](#_Toc513630719)

[§ 11. Всеобщая прозрачность и доступность информации о клинических исследованиях 33](#_Toc513630720)

[Глава 2 Становления правового регулирования апробации лекарственных средств в СССР 34](#_Toc513630721)

[§ 1. Послереволюционное законодательство, регулирующее обращение лекарственных средств 34](#_Toc513630722)

[§ 2. Специальное решение о производстве и выпуске новых фармацевтических препаратов от 1937 года 36](#_Toc513630723)

[§ 3. Приказ министра здравоохранения СССР от 11.06.1961 № 308 «О мерах по дальнейшему улучшению лекарственного обслуживания населения» 38](#_Toc513630724)

[§ 4. Приказ министра здравоохранения СССР от 03.05.1963 №197 «О порядке апробации и внедрения в медицинскую практику новых лекарственных средств» 39](#_Toc513630725)

[§ 5. Анализ законодательства СССР и США 40](#_Toc513630726)

[Глава 3. Развитие законодательства Российской Федерации в сфере клинических исследований 44](#_Toc513630727)

[§ 1. Приказ министерства дравоохранения РСФСР от 25.08. 1992 № 235 «Об организации отделений клинических исследований лекарственных препаратов на здоровых добровольцах» 44](#_Toc513630728)

[§ 2. Приказ минздравмедпрома РФ от 26.01.1994 № 9 «О совершенствовании работы по внешнему контролю качества клинических лабораторных исследований» 45](#_Toc513630729)

[§ 3. Федеральный закон РФ от 22.06.1998 «О лекарственных средствах» 47](#_Toc513630730)

[№ 86 ФЗ 47](#_Toc513630731)

[§ 4. «Стандарт отрасли. Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» ОСТ 42-511-99 от 29.12.1998 и Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" 48](#_Toc513630732)

[§ 5. Хронология развития нормативно-правовой базы, регламентирующей проведение клинических исследований в РФ. 49](#_Toc513630733)

[§ 6. Сравнение Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № ФЗ-61 в редакции 01.09.2010 года с редакцией от 01.01.2018 года 54](#_Toc513630734)

[§ 7. Сравнительный анализ сроков рассмотрения документации в РФ и США 61](#_Toc513630735)

[§ 8. Проблемы законодательства РФ в сфере проведение клинических исследований 67](#_Toc513630736)

[Заключение 72](#_Toc513630737)

[Перечень сокращений 74](#_Toc513630738)

[Список литературы 75](#_Toc513630739)

[Список иллюстративного материала 86](#_Toc513630740)

# Введение

Не одно лекарственное средство или медицинское устройство не появляется на свет без проведения клинических исследований. На сегодняшний день не представляется возможным полностью исключить человека из проведения клинических исследований лекарственных средств и устройств в дальнейшем, предназначенных для медицинского применения на человеке. Не одно исследование, проводимое на животных, не сможет повторить уникальности человеческого организма и его реакций на фармацевтическое воздействие, а следовательно, дать достоверный результат относительно эффективности, безопасности, предполагаемой пользы и долгосрочных, неочевидных рисков, ассоциируемых с приемом исследуемого препарата. Ввиду неизбежности отказа от исследования разрабатываемых препаратов на добровольцах, роль законодателя сводиться к регулированию и контролю за всеми аспектами исследований с целью защиты прав участников клинических исследований и интересов будущих потребителей новых лекарственных средств.

США являются одним из лидеров разработки новых лекарственных средств. Законодательство США регулирующее клинические исследования начало свое развитие в 1906 году и менялось по мере роста фармацевтической индустрии. Целю законодательства являлась защита населения от вредных и неэффективных препаратов. Путем проб, ошибок, и анализа трагедий покалечивших или унесших жизни людей, США создало правовую систему проведения клинических испытаний при которой, представлены интересы фармацевтической индустрии, чьей целью является наиболее эффективная, с финансовой точки зрения, разработка нового препарата, интересы медицинских работников, желающих помочь своим пациентам, и самих участников исследований, а именно защиту их интересов и здоровья.

Вмести с Японией, и странами Европейского Союза Соединенные Штаты разработали правила надлежащей клинической практики, определяющие обязанности исследователей и спонсоров, обеспечивающих контроль проведения клинических исследований и их качество. За некоторыми изменениями, законодательство США, регулирующее проведение клинических исследований, в том виде, в котором мы знаем его сегодня сложилось к 1996 году.

На сегодняшний день Российская Федерация стала одной из трех ведущих стран по проведению международных многоцентровых клинических исследований. Чтобы выйти на это место России пришлось принять и перенять законы и правила, регулирующие проведение клинических исследований из уже существующих в других странах. Законодательство, оставшееся после развала Советского Союза, не могло удовлетворить современные международные требования проведения клинических исследований.

Российская Федерация сделала огромный скачек в области развития законодательства, регулирующего сферу проведения клинических исследований. Начиная с 1995 годы стали приниматься законы и подзаконные акты, нацеленные на контроль за всеми сферами исследований новых лекарственных средств. Методом проб, ошибок, и заимствований из международных нормативных актов и в том числе законов США, Российская Федерация привела свою правовую базу в соответствие с международными требованиями.

Целью данной работы является выявление проблем и пробелов, возникающих в Российском законодательстве после заимствования законов из правовой системы США. Для достижения цели проводится сравнительный анализ правоведения в области регулирования проведения клинических исследований в Российской Федерации и Соединенных Штатах Америки. Для отражения различий в правовых подходах к регулированию клинических исследований приведен анализ исторического развития законодательства обеих стран.

В ходе работы выявлены следующие проблемы:

1. По сравнению с законодательством США в Российском законодательстве установлены недостаточные сроки для рассмотрения документации и анализа соотношения рисков и пользы разрабатываемого препарата до того, как дать разрешение на выпуск препарата в продажу.
2. В Российской Федерации существует лишь видимость открытости информации по клиническим исследованиям. Информация о проводимых клинических исследованиях находиться на сайте Министерства здравоохранения. Найти ее простому обывателю очень сложно.
3. Отсутствие сотрудничества между FDA и Министерством Здравоохранения
4. Отсутствие базы данных нарушителей клинических исследований.
5. Отсутствие аккредитованных международными регуляторными органами Российских лабораторий.

Методологическую основу настоящего исследования составляют общенаучные методы дедукции, индукции, анализа, синтеза, а также формально-юридический, сравнительно-правовой, исторический и иные методы.

В первой главе автор дает исторический обзор развития законодательства США. Во второй главе приводится становление законодательства в области апробации лекарственных средств в СССР. Проводится сравнительный анализ коренных различий к подходу проведения клинических исследований, обусловленных различиями в общественном устройстве обеих стран. В третьей главе дается анализ развития законодательства Российской Федерации в сфере проведения клинических исследований, а также параллель с действующим законодательством Соединенных Штатов. В третьей главе выявляются проблемы Российского законодательства, регулирующего проведение клинических исследований. В заключении даются выводы исследования.

Данная работа может использоваться как руководство для дальнейшего устранения недостатков в Российском законодательстве.

# Глава 1. Развитие законодательства США в сфере клинических исследований

## § 1. Закон о чистой еде и препаратах от 1906 года

Действующее законодательство, регулирующее сферу клинических испытаний в США, начало свое развитие более ста лет назад. Отправной точкой явился первый федеральный закон - Закон о чистой еде и препаратах 1906 года (Pure Food and Drug Act of 1906).[[1]](#footnote-1) Данный закон запрещал, производство, продажу и транспортировку вредных спиртных напитков, продуктов питания и лекарственных средств, считавшихся «фальсифицированными» и/или не соответствующих заявленному на этикетке составу и качеству. Закон распространял свое действие не только на продукты, лекарства, и спиртные напитки, произведенные на территории Соединенных Штатов, но и на импортируемые и экспортируемые. Именно здесь впервые дается определение таким понятиям как *«лекарственное средство»*, *«фальсифицированные»* и *«несоответствующий заявленному качеству.»*

Так, под *«лекарственным средством»* понимаются все лекарственные средства и микстуры, признанные Фармакопеей Соединенных Штатов или занесенные в Фармакопею США или Национальный фармацевтический реестр (United States Pharmacopoeia or National Formulary) и применяемые для лечения, купирования или профилактики болезней у людей или животных. Под «*фальсифицированным*» лекарственным средством понимается:

а) в случае, если название лекарственного средства признается Фармакопеей Соединенных Штатов или находится в Национальном Фармацевтическом Реестре, но после проведения проверки и тестирования, отличается от признанного стандарта силы действия, качества, и чистоты заявленного на этикетке;

б) если сила действия или чистота лекарственного средства теряется со временем и перестает соответствовать качествам, заявленным при продаже.

Под *«несоответствующему заявленному качеству»* имеется в виду любой продукт, чья сопроводительная этикетка содержит ложные или вводящие в заблуждения данные относительно дизайна, места производства, сферы применения, составляющих ингредиентов и/или примесей.

Лекарственные средства регулировались законом еще более жестко. Несоответствующими заявленному качеству считались все лекарственные средства если: имитация лекарственного средства продавалась как оригинал; оригинальная этикетка была удалена полностью или частично, упаковка наполнена другим содержимым; в этикетке не указана точная терапевтическая дозировка; указанные на этикетке данные вводят в заблуждение или являются недостоверными.

Федеральным законом «О чистой еде и препаратах» учреждался порядок проверки продуктов питания и лекарственных средств, а также санкции за несоблюдение закона. В 1906 году Бюро Химии, находившееся при Департаменте Сельского Хозяйства, наделялось правом проверки поступающих образцов лекарственных средств (ЛС) и продуктов питания. По сути, это Бюро являлось предшественником Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственным препаратам (FDA) – первым государственным контролирующим органом. Так, на уровне федерального закона государство установило первое регулирование маркировок и этикеток продуктов и лекарственных средств, резко сократив количество вредной для здоровья продукции. Этот закон положил начало защите здоровья населения от децентрализованной индустрии. Однако, не смотря на всю свою силу и мощь закон 1906 года был неполноценным. Например, производители были обязаны указывать на этикетке не все, а только самые опасные составляющие лекарственного средства. Закон не устанавливал процедуры проверки на безопасность и эффективность перед получением одобрения для массового производства новых ЛС, не обеспечивал контроль за фальсифицированными препаратами, отнесенными к категории опасных, а также дальнейшую проверку и контроль за уже запатентованными лекарственными средствами. Опасные для жизни косметические средства также не подпадали под действия закона 1906 года. Не смотря на свою ограниченность Закон просуществовал тридцать два года и был отменен только в связи с резко возросшим развитием фармацевтической и косметической индустрии, и как следствие резким увеличением количества случаев нанесения тяжкого вреда здоровью уже одобренными лекарственными средствами и косметикой.

## § 2. Закон Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах от 1938 года

Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах 1938 года (Food and Drug Cosmetics Act)[[2]](#footnote-2) пришел на смену Закону о еде и лекарственных препаратах 1906 года, расширив его действие на косметические средства и медицинские устройства, дав при этом определение «косметического средства», «пищевых добавок» и «пищевых красителей». Закон обязывал всех производителей сдавать контрольные образцы на проверку безопасности употребления. По результатам проверки, департамент сельского хозяйства выдавал разрешения на торговлю. Однако, в случае если разрешение не было получено в течение 90 дней, товар мог свободно поступать в потребительский оборот. Закон 1938 года: обязывал установить безопасные пределы как для новых лекарственных средств, так и для уже известных ядовитых веществ; давал право на проверку производства; установил общие стандарты безопасности продукции; вводил контроль над условиями производства.

Закон 1938 года был ответной реакцией Конгресса США на трагедию, произошедшую годом ранее. Препарат сульфаниламид, открытый немецким ученым в 1932 году, нашел широкое применение против стрептококковых инфекций. Компания S.E. Massengill решила выпустить жидкий аналог таблеток, назвав его «Эликсир Сульфаниламида». По заявлению компании эликсир применялся в лечении огромного спектра болезней: начиная с гонореи и заканчивая простудой. В состав эликсира входило 72 % химического аналога антифриза. Во время проведения краткосрочных лабораторных исследований, Компания тестировала эликсир на наличие приятного вкуса, а не на уровень токсичности. В результате поступления «Эликсира Сульфаниламида» в свободную продажу и последующего его применения «погибло 71 взрослых и 34 ребенка.»[[3]](#footnote-3)

Принятие закона 1938 года дало FDA право надзора за безопасностью новых лекарственных средств. Служащие FDA, назначенные в качестве ревизоров министром здравоохранения США получали право проведения инспекций любых фабрик производителей, складов, цехов по переработке, фасовке, упаковке и хранению лекарственных средств. В качестве орудия принуждения использовались постановления суда: «Любое подложное или неправильно маркированное лекарственное средство, поступающее или находящееся в торговле,… Подлежит наложению ареста в любом окружном суде США какой-либо территории, в сферу юрисдикции которой входит данный товар.»[[4]](#footnote-4)

Однако, в Законе 1938 года не имелось положений, позволявших государству контролировать процесс проведения клинических исследований. Компания-производитель, могла сама инициировать, проводить контроль, и устанавливать сроки проведения клинических исследований. Отсутствие контроля со стороны государства привело к тому, что лекарственные средства, находившиеся в разработке, не достаточно долго и тщательно исследовались, что в свою очередь, вызвало перенасыщение рынка лекарствами, чья эффективность и долгосрочная безопасность оставалась сомнительной.

В то время как в Европе и Советском Союзе шла Вторая Мировая Война, в США произошел бурный рост химической промышленности, позволивший фармацевтической промышленности США выйти на первое место в мире по производству лекарственных средств. Появление новых и сильнодействующих лекарств, таких как антибиотики (пенициллиновый ряд), требовало более жесткого контроля промышленности и обращения ЛС. В 1945 году Конгресс США принимает Поправку к Закону 1938 года, которой регламентировалось производство и безопасность антибиотиков.

## § 3. Поправка Хампфри *–* Дюрам от 1951 года

В 1951 году принята поправка Хампфри *- Дюрам (Humphrey – Durham),[[5]](#footnote-5)* устанавливающая различия, между лекарствами, которые отпускались только по рецепту врача и лекарствами, находящимися в свободной продаже в аптеках. Согласно этой поправке, небезопасные для употребления без наблюдения врача лекарства были отнесены к строго рецептурному классу.

Не смотря на все принятые на тот момент законы и поправки, стремительно растущий рынок лекарственных средств, наводнялся дублирующей продукцией, безопасность и эффективность которой была не доказана. Реклама все более новых и более усовершенствованных средств от всех болезней подстегивала спрос и тем самым создавала благоприятные условия для фиксации высокого роста цен на лекарственную продукцию.

## § 4. Поправка Кефавер-Харрис от 1962 года

Поправка, принятая Конгрессом в 1962[[6]](#footnote-6) году под названием *Поправка Кефавер-Харрис[[7]](#footnote-7) (Kefauver-Harris Drug Amendments),*[[8]](#footnote-8) была направлена на доказательство фармацевтической компанией-разработчиком не только безопасности новой продукции, но и ее эффективности по отношению к уже имеющимся на рынке лекарственным средствам. Принятию этой поправки способствовали два фактора: возрастающая цена на новые ЛС эффективность которых была не доказана и трагедия Талидомида развившаяся в течение 1959-1961 года.

Талидомид использовался как седативный препарат для всего населения и как лекарство против утренней тошноты у беременных женщин на территории Европы. В то время еще не проводились долгосрочные фазовые и ретроспективные клинические исследования. Не было и доклинических исследований на животных. Таким образом, выдавая разрешение на продажу Талидомида, регуляторные органы не могли оценить наличие и тяжесть побочных эффектов. «В ноябре 1961 года немецкий педиатр Ленц заявил, что он зарегистрировал вспышку очень редкой врожденной аномалии развития – фокомелии, при которой отмечаются деформация развития трубчатых костей конечностей и формируются рудиментарные кисти и стопы, расположенные близко к туловищу как у тюленей.»[[9]](#footnote-9)

В результате приема Талидомида во время беременности в Германии родилось около 10 000 детей с фоколемией, половина из которых выжила.

На Американский рынок этот препарат не попал, благодаря решению, принятому Френсис Олдхэм Келси (Frances Oldham Kelsey)[[10]](#footnote-10), ученым, работавшим в FDA. Вместе с сенатором Кефавером, доктор Келси добилась запрета использования Талидомида на территории Соединенных Штатов. Однако, компания-производитель разослала бесплатные образцы тысячам американских врачей, которые в свою очередь раздавали их пациентам, без информирования о том, что этот препарат являлся экспериментальным.

Келси помогла сформировать и внедрить в употребление поправки к регулятивным документам FDA устанавливавшие защиту участников клинических исследований. Эти поправки обязывали производителей лекарственных средств показать, что испытываемое средство безопасно и эффективно, а также брать с участников исследований информированное согласие, с обязательным информированием FDA о всех негативных и/или нежелательных последствиях. Данная поправка, так же установила, что лекарственное средство передо тем, как быть апробированным на людях, должно пройти клинические исследования на животных. Кампания-разработчик несла полную ответственность за испытуемые препараты. Поправки 1962 года были отравной точкой для проведения доклинических исследований и установили фазы клинических исследований в таком виде как они известны нам сегодня.

В целях охраны здоровья граждан и выведения из потребительского пользования ЛС средств, имевших ранее полученное разрешение на продажу, но чья эффективность была не доказана, FDA провело пересмотр всех заявлений, поступивших в период с 1938 по 1962 год. Таким обзор с рынка были удалены почти все лекарства-дублеры, неэффективные или малоэффективные средства.

В ходе этой операции, FDA встретило сопротивление со стороны фармацевтических компаний. В книге Э.А. Бабаяна, Председателя Постоянного комитета по контролю наркотиков при Министерстве здравоохранения РФ, приведена выдержка из газеты «Вашингтон Пост» от 25 сентября 1972 года в которой говориться, «что в период м 1968 года по 1971год 3300 американских фирм отказались сотрудничать с инспекторами FDA, пытавшимися провести инспекции на их заводах в соответствии с правом, данным FDA законом. За этот период имели место также 7900 случаев отказа компаний представить сотрудникам FDA информацию необходимую для проведения инспекционной проверки.»[[11]](#footnote-11)

1962 год отметил начало доказательной медицины в США и установил систему доклинических исследований, нацеленную на сбор достаточных сведений о безопасности начала проведения клинических исследований нового препарата на человеке. Впервые вводится акроним IND (Investigational New Drug Application) – Заявление на разрешение проведения клинических исследований нового разрабатываемого лекарственно препарата на человеке. Полный текст требований и составные части такого заявления указаны в ч.312 главы 21, Федерального свода нормативных актов (Title 21 CFR Part 312: Investigational New Drug Application).[[12]](#footnote-12) После проведения доклинических исследований, фармацевтическая компания, разрабатывающая новый препарат, направляла в FDA отчеты о месте, сроках проведения, использованных химических формулах и всех конечных результатах исследования на доклинической стадии. Одобрение IND позволяло фармацевтической компании-разработчику проводить дальнейшие исследования. Заявление на разрешение проведения клинических исследований (IND) должно было подаваться и в случае, если фармацевтическая компания хотела провести дополнительные исследования уже одобренного FDA и выпушенного на рынок препарата с целью значительного изменения показаний к применению, изменения содержания рекламы, дозы, методе применения, и т.п.

Подача заявления на разрешение проведения клинических исследований нового разрабатываемого лекарственно препарата на человеке, позволяла:

1. информировать FDA о намерении фармацевтической компании начать клинические исследования в США,
2. предоставить данные о токсичности препарата в проведенных доклинических исследованиях на животных, установив факт безопасности дальнейшего тестирования на людях,
3. предоставить данные о способах и методах производства нового препарата,
4. предоставить химическую формулу препарата,
5. дать описание начального этапа клинического исследования на людях основным элементом, которого является безопасность, при этом указывая кто проводит исследования, его квалификация, в каком учреждении, какое население будет использоваться (здоровые, больные, заключенные, дети, женщины, мужчины и т.д.),
6. предоставить возможность Локальному Этическому Комитету (IRB - Internal Review Board) изучить, одобрить или отклонить протокол клинического исследования до начала проведения исследования на людях.

Как дополнительные меры контроля за целесообразностью и безопасностью проведения клинического исследования все исследователи, участвующие в данном исследовании, должны подписать обязательства о:

1. следовании протоколу, одобренному Локальным Этическим Комитетом (IRB)

лично проводить исследования, а также производить надзор и контроль всех аспектов клинического исследования в рамках своего центра или клиники,

1. информировании участников исследования о том, что используемые медикаменты находятся на стадии разработки,
2. предоставлении своевременного отчета фармацевтической компании о всех нежелательных эффектах и негативных последствиях, наступивших во время проведения исследования.

IND входило в состав документов предоставляемых для получения разрешения на ввод нового препарата на рынок - NDA. Однако, если с момента подачи заявления на разрешение проведения клинических исследований нового разрабатываемого лекарственно препарата на человеке, прошло 30 дней, а запрета (или вообще какого-либо обращения) со стороны FDA не последовало, то компания-разработчик могла приступать к проведению клинических исследований.

К концу 1971 года FDA сняло с продажи более тысячи неэффективных лекарственных средств, опровергло десятки исков о необоснованном отказе по заявлениям на разрешение выпуска лекарственных средств на рынок. В 1978 года по инициативе FDA и с целью установления единого аналитического плана был создано международное Общество Клинических Испытаний (Society for Clinical Trials). Разрабатывались планы проведения клинических исследований конечные ожидаемые результаты исследований по каждому конкретному классу лекарственных средств, таких например, как депрессия, язвы желудка, сердечные заболевания и т.п.

Спрос на фармацевтическую продукцию, а так же стремительное развитие медицины и промышленности, в комбинации с отсутствием правового регулирования защиты прав участников исследований привели к экспериментам на людях без предоставления информации о проведении с их участием эксперимента, полного раскрытия рисков и последствий такого участия, и согласия участников на участие в клинических исследованиях.

В 1966 году Соединенные Штаты потрясла статья анестезиолога Гарварда Генри Бичера (Henry Beecher) опубликованную в New England Journal of Medicine, где он «подвергал критике 22 исследования проведенных на людях.»[[13]](#footnote-13) Внимание общественности и законодателей привлекли такие яркие нарушения этических норм, как исследования проводимые в Уиллобруксе и Таскиги. Осуждались садистские психологические эксперименты профессора Милгрэма и тюремные эксперимент Стэнфордского университета. Стало известно о радиоактивных экспериментах над населением.

«Уиллобрукская государственной школа для умственно отсталых детей рассчитанная на 4000 учеников, но размещавшая 6000 в период с 1950 по 1970 годы стала местом изучения гепатита А.»[[14]](#footnote-14) Под видом рутинной вакцинации происходило умышленное заражение душевнобольных детей с целью изучения разницы двух видов гепатита А: передающегося при переливании крови и инфекционного. Руководили экспериментом два исследователя Сол Кругман из Нью Йоркского Университета и Роберт Мак Коллум из Йельского Университета. Эксперимент, проведенный над детьми, стал одной из величайших трагедий в истории США, и послужил толчком к разработке протокола по проведению клинических исследований с участием детей.

Исследование сифилиса, финансируемое Службой общественного здравоохранения США в городе Таскиги— это еще один вопиющий пример нарушения этических принципов проведения клинических исследований с участием человека. «Эксперимент, целью которого было исследование всех стадий сифилиса, длился в период с 1932 года по 1972. В начале эксперимента сформировали две группы: 399 носителей заболевания и 201-го здорового человека как контрольная группа.»[[15]](#footnote-15) Участникам эксперимента не предлагалось стандартного метода лечения сифилиса пенициллином. За больными участниками велся контроль и наблюдение с целью предотвращения их обращения за лечением в другие клиники, не вовлеченные в эксперимент. К концу такого исследования естественного течения болезни из 399 человек зараженных сифилисом «в живых осталось лишь 74. 28 умерли от сифилиса, 100 – от осложнений, вызванных им. Было заражено 40 их жен и 19 детей, родившихся с врожденным сифилисом.»[[16]](#footnote-16)

С 1940 года Комиссия по атомной энергии США спонсировала проведение экспериментов, на людях, ставших невольными и неосведомленными участниками таких экспериментов[[17]](#footnote-17). «Людям, попадавшим в больницы по разным причинам, тайно вводили 4.7 граммов плутония. Все участники думали, что это часть их лечения. Эксперимент не ограничивался только больными и был распространен на детей-сирот и заключенных в штатах Орегон и Вашингтон. Целью такого эксперимента стало установление степени действия радиоактивного материала на человеческий организм, для дальнейшей оценки использования радиации в целях защиты или нападения во времена Холодной Войны.»[[18]](#footnote-18)

## § 5. Национальный закон об исследованиях от 1974 года

Обнародование фактов злоупотребления во время проведения экспериментов с участием людей привело к ответному действию Конгресса. С целью защиты прав людей, принимающих участие в клинических исследованиях или экспериментах, 12 июля 1974 года, президент США Никсон подписал Национальный закон об исследованиях (National Research Act, 1974[[19]](#footnote-19)). Для приведения вышеуказанного закона в исполнение учреждалась Национальная комиссия по защите участников в биомедицинских и поведенческих исследованиях. В задачи комиссии входила идентификация основных этических принципов проведения клинических исследований, а также разработка руководства по применению биомедицинских принципов во время проведения исследований. Результат проведенной комиссией работы был обобщен и опубликован под названием Бельмонтский доклад.

*Бельмонтский доклад[[20]](#footnote-20)* вводит новые этические принципы и понятия. Так, в Части А дается определение границы между текущей практикой и исследованием, где «*практика*» — это медицинское вмешательство целью которого является улучшение здоровья пациента. В ходе медицинской практики устанавливается диагноз, проводится терапия или лечение, а «исследование» - это «деятельность направленная на проверку гипотезы.»[[21]](#footnote-21) В ходе исследования делаются выводы и приобретаются «обобщенное знание выраженное в теориях, принципах или констатации связей.»[[22]](#footnote-22) Исследование проводится согласно установленному и одобренному протоколу, в котором указаны цели, задачи и методы проводимого исследования согласно принятому медицинскому стандарту.

Часть Б Бельмонтского доклада устанавливает три этических принципа, которым обязан следовать исследователь и/или исследовательская организация при проведении исследований на человеке. Первый принцип – это *принцип уважения личности* призывает относится к каждому человеку как к автономной личности и распространяет свою защиту на людей с ограниченной автономией. Под автономией понимается свобода действий и волеизъявления. Второй принцип – это *принцип благодеяния*, то есть по средством действия исследователь не должен причинять вред, свести возможный (предвидимый или прогнозируемый) вред до минимума и принести максимальную пользу. Здесь же устанавливается понятие оправданного риска. Последний, третий принцип — это *принцип справедливости* распространения благ среди людей. На формирование этого принципа в большей мере повлиял эксперимент проводившийся в Таскиги, где контингент для проведения страшного медицинского эксперимента выбирался только из бедного черного населения.

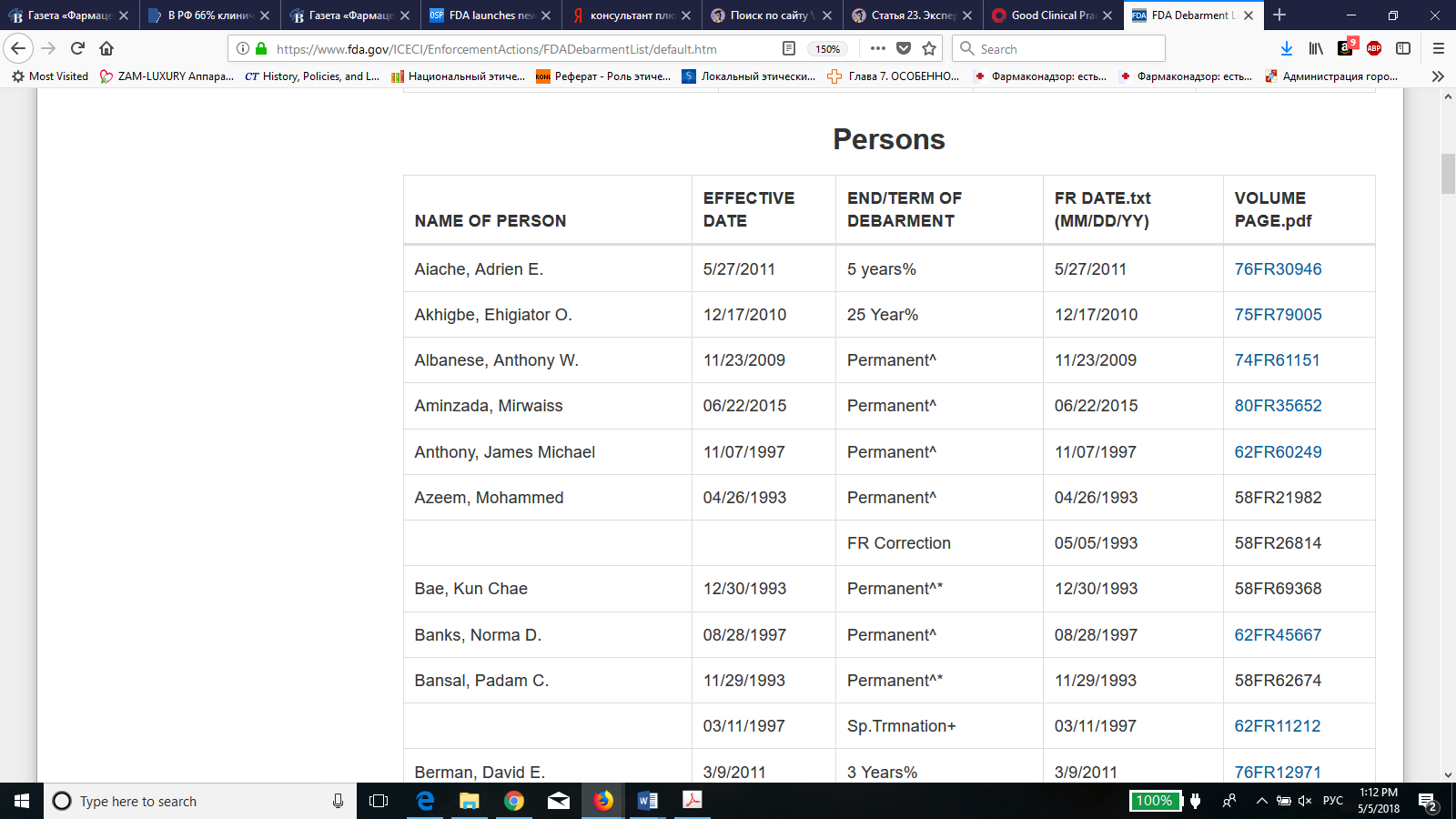
## § 6. Национальное руководство надлежащей клинической практики США

Начиная с 70-х годов в США начинаются проводиться проверки документов и записей в центрах, проводящих клинические исследования. В ходе проверок выявляются факты вопиющего нарушения правил проведения клинических исследований. Так, на пример, «в одном из исследований было обнаружено, что пациенты, которые якобы были включены в исследование, на самом деле умерли (естественной смертью) еще до начала исследования. Другой пример относится к исследованиям на животных. При изучении документации и записей было выявлено, что лабораторные тесты проводились на животных, в действительности купленных после проведения клинических исследований.»[[23]](#footnote-23)

В связи с выявленными нарушениями в 1977 году, FDA предложила создать свод правил определяющих обязанности исследователей и спонсоров. Разработанные правила назвали «Правила надлежащей клинической практики Good Clinical Practice». Правила уделяют особое внимание правам человека участвующего в клинических исследованиях. Как и все впервые разработанные документы, правила дополнялись и уточнялись вплоть до 1988 года, то есть на протяжении одиннадцати лет с момента их принятия.

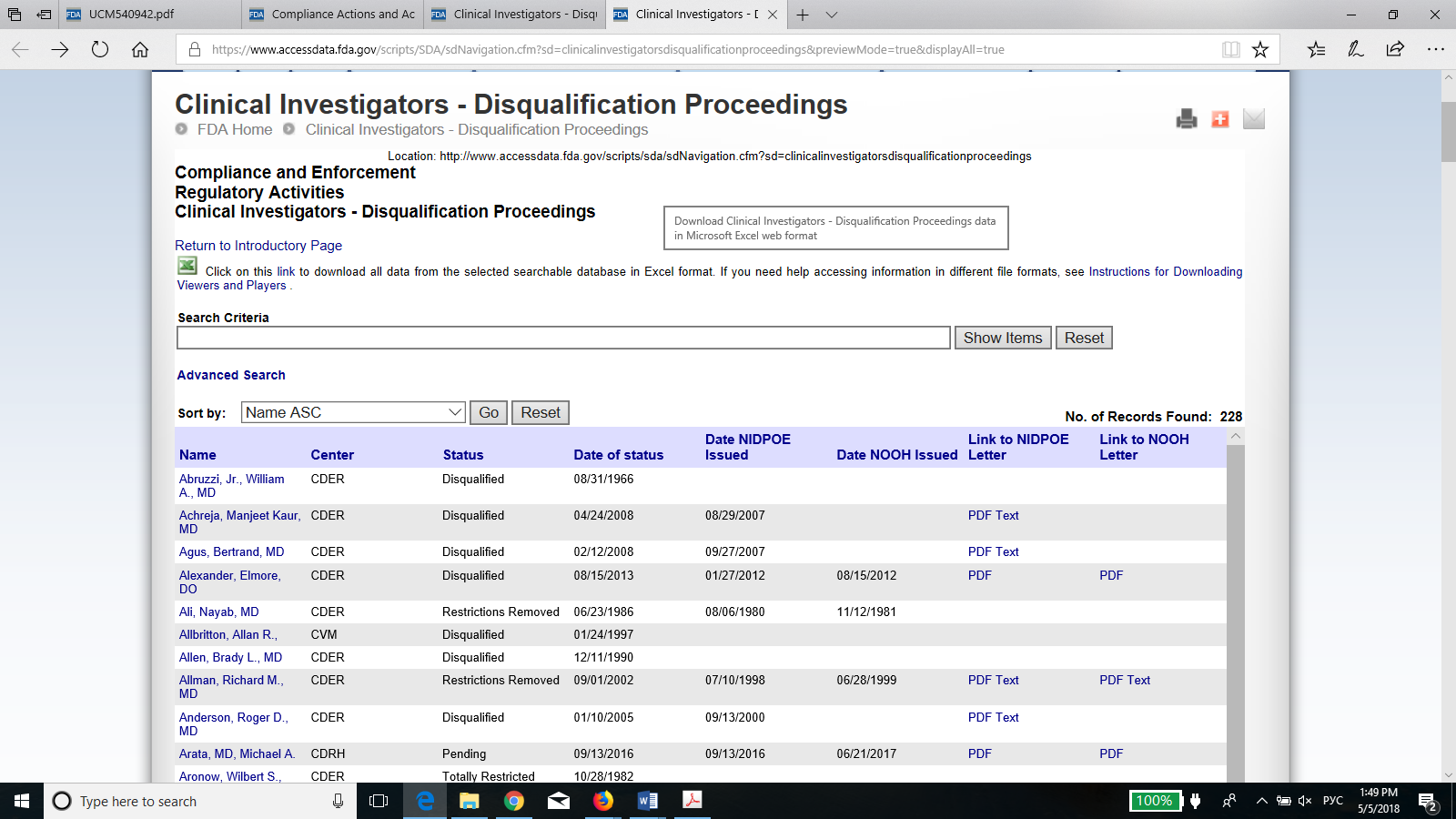
Несоблюдение правил надлежащей клинической практики может подвергнуть дискредитации все клиническое исследование, поэтому любые нарушения, обнаруженные во время проверок государственными органами, караются вплоть до конфискации лицензии практикующего врача у главного исследователя. «Черный список» таких нарушителей публикуется и постоянно обновляется на сайте FDA (таблица 1)[[24]](#footnote-24) Занесенная в список информация на не имеет ограничительного срока давности и никогда не удаляется даже по истечение срока наказания (в случаях, когда таковой имеется). Крайняя правая колонка содержит ссылку на Приказ FDA о лишении права лечения пациентов лекарственными средствами одобренными FDA или находящимися на стадии разработки. В приказе дается подробное указание совершенного правонарушения по каждому конкретному случаю (таблицу 1). Таким образом, этот список, находящийся в публичном доступе, является одним из инструментов контроля соблюдения правил надлежащей клинической практики.

Таблица 1 – Список нарушителей клинических исследований



На сайте FDA также представлен список исследователей и/или медицинского персонала, уличенного в совершении нарушений правил проведения клинического исследования, чьи кандидатуры FDA предложило на рассмотрение о лишении права участия в проведении клинических исследований (таблица 2 ).[[25]](#footnote-25)

Таблица 2 – Список врачей, лишенных права участия в клинических исследованиях



С середины 1980 годов Великобритания, Франция, Германия, Испания, Ирландия, Австралия и Япония начинают разрабатывать свои правила надлежащей клинической практики ведения клинических исследований. Такое многообразие правил, хоть и схожих по своей природе, но все же имеющих отличия привело к тому, что исследования должны были проводиться в соответствии с национальными правилами каждой страны. То есть появился децентрализованный подход к проведению многоцентровых международных клинических исследований. Сложившаяся проблема была решена на Международной конференции по гармонизации (International conference on Harmonization – ICH), в 1996 году путем принятия единого международного стандарта проведения клинических исследований – стандарта надлежащей клинической практики (GCP).

Целью стандарта надлежащей клинической практики является - стандартизация подготовки исследования, сбора данных, их проверки и анализа, ведения документации, и определения обязанности фармацевтической промышленности (спонсоров исследований) и тех, кто эти обязанности контролирует. «В GCP так же включены указания о порядке получения согласия пациентов или здоровых добровольцев на участие в исследованиях и сбора данных о побочных действиях препаратов.»[[26]](#footnote-26)

Соблюдение правил GCP гарантирует обеспечение качества клинического исследования, сбора данных, документального оформления и предоставления результатов, а также соблюдения правил и действующих регуляторных требований. Международный стандарт надлежащей клинической практики был принят Российской Федерацией в 2005 году в качестве ГОСТа Р 52379-2005. «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика»[[27]](#footnote-27)

## § 7. Пересмотр процедуры получения разрешения на проведения клинических исследований с участием человека от 1987 года

Кризис эпидемии СПИДа в США, начавшийся в 1980-е годы, сталь основной причиной пересмотра уже существующего законодательства, регулирующего проведение клинических исследований. В ходе пересмотра в IND были внесены существенные изменения, известные как Пересмотр процедуры получения разрешения на проведения клинических исследований с участием человека (IND Rewrite) находящиеся в подчасти Е, Федерального кодекса правил 1987 года (*Subpart E IND Regulation of 1987).*

В начале 1977 года стали появляться случаи появления пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii[[28]](#footnote-28)* у взрослого мужского гей населения. В течении двух следующих лет количество, заболевших резко возросло. Концу 1981 года по стране насчитывалось 270 подтвержденных случаев заболевания. «На ряду с агрессивной формой пневмонии участились случаи саркомы Капоси- другой болезни, редко ранее встречавшейся в населении моложе 60 лет. На конец 1981 года насчитывалось 159 случаев заболевания саркомы Капоси.» [[29]](#footnote-29) Лекарства и методы лечения, которое ранее успешно применялись для лечения пневмонии и саркомы оказались совершенно неэффективными, а формы заболевания на столько агрессивными, что у 75%, заболевших наступал летальный исход. Синдром иммунного дефицита, ранее встречавшийся преимущественно в гей населении, стал поражать все группы населения. Предсказать дальнейший курс развития дефицита не представлялось возможным. С наступившей эпидемией сотни ученых вели борьбу на протяжении уже нескольких лет. В связи с высоким процентом смертельного исхода заболевания, носители вируса были готовы участвовать в любых клинических исследованиях и принимать любые лекарства, имевшие терапевтический эффект.

Методы проведения клинических исследований, затяжной процесс лицензирования и одобрения выпуска новых лекарственных препаратов на рынок, вызвали значительную критику FDA со стороны общественности, выступавшей за права заболевших СПИДом. 1985 год явился основополагающим в период эпидемии. Кинозвезда Рок Хадсон объявил, что тоже болен СПИДом. Для получения лечения антивирусным препаратом HPA-23, ему пришлось полететь во Францию.[[30]](#footnote-30) HPA-23 был инновационным препаратом, получившим популярность во Франции, которым по заявлению французских ученых, уже сумели вылечить от СПИДа несколько человек. Однако дальнейшее тестирование HPA-23 не подтвердило его эффективность. Рок Хадсон умер от СПИДа в 1985 году.[[31]](#footnote-31)

В начале 1986 года, вторая стадия клинического исследования противоракового активного вещества zidovudine (AZT) показала существенную терапевтическую способность по сравнению с плацебо. Исследование завершилось на 27 неделе, с последующим коротким сроком наблюдения участников. Это драматическое открытие потрясло мир клинических исследований. Немедленно на FDA оказалось сильнейшее давление с целью установить процедуру выдачи экстренного разрешения на широкое применение еще не лицензированного и полностью не апробированного препарата. Ответом на критику, FDA создало Пересмотренную процедуры получения разрешения на проведение клинических исследований с участием человека (*Subpart E IND Regulation of 1987)[[32]](#footnote-32)*

Пересмотренная процедура *(Subpart E IND Regulation of 1987)* позволяла ускорить разработку, оценку и выпуск на рынок нового препарата при условии, что препарат предназначен для лечения острых, угрожающих жизни заболеваний или состояний, особенно если существующая альтернативная терапия не приносит удовлетворительного результата. На момент подачи заявки на экстренный выпуск препарата по жизненным показаниям на рынок, препарат должен уже находиться на второй стадии исследования. Одним из условий так же является вовлеченность FDA в процесс разработки такого препарата еще на доклинических исследованиях. Согласно введённой подчасти «Е», компания-производитель может начать лечение пациентов при условии, что FDA будет предоставлен протокол применения лекарства пациентами, пересмотр которого проводиться по мере появления новых данных об исследуемом препарате.

IND (Investigational New Drug application) – заявка подаваемая компанией-производителем и/или исследователем в FDA с целью получения разрешения на проведение исследований на людях и транспортировки нового изучаемого средства через граница между штатами.[[33]](#footnote-33) С 1983 года велась работа по пересмотру процедуры получения разрешения (IND). В 1987 вышли новые правила известные как ***IND Rewrite****,* которые значительно ускорили процесс получения разрешения и предоставили б*о*льшую свободу действий фармацевтическим компаниям при дизайне и проведении первой фазы клинического исследования. Новыми правилами вводится понятие как «клиническая приостановка», то есть появляется процедура приостановки клинического исследования на первой фазе и дальнейшей доработке препарата, если в ходе его исследования на людях выявляются необоснованные и значительные риски для здоровья. Для компаний, чьи препараты уже выпушены в широкое применение, но все еще проводящих исследования на соискание новых показаний применения, значительно упрошена процедура подачи IND.[[34]](#footnote-34) Установлены сроки получения ответа от FDA относительно решения принятого по поданному заявлению. FDA в течение 180 дней должна предоставить ответ с указанием статуса заявления: «одобрено», «подлежит одобрению» и «не одобрено».

До 1983 года не существовало процедуры получения разрешения на проведение лечения тестируемым препаратом. FDA все же неофициально выдавало врачам и компаниям такие разрешение в индивидуальном, частном порядке, если новый тестируемый препарат был предназначен для лечения неизлечимой на тот момент болезни, с условием, что в первой и второй фазе исследования тестируемый препарат показал себя как эффективный и безопасный. Таким образом, внесение поправок в процедуру получения разрешения на применение, является ничем иным как узаконивание уже ранее существовавшей. После 1987 пациенты получали доступ к новым лекарствам на два – три года раньше, чем если бы лекарства прошли через обычный, принятый процесс рассмотрения и одобрения лекарственного средства FDA.

## § 8. Закон о сборах от пользователей рецептурных препаратов от 1992 года.

Следующим законом, внесшим коренные изменения в сфере рассмотрения клинических исследований, стал Закон о сборах от пользователей рецептурных препаратов (PDUFA - Prescription Drug User Fee Act) 1992 года. Процесс рассмотрения FDA заявлений на ввод лекарственного препарата на рынок в среднем занимал от трех до пяти лет. С целью ускорения процесса поступления новых лекарственных препаратов в массовое употребление, в 1992 году Конгресс США приял закон о пошлинах, взымаемых в счет FDA c компаний-производителей. В законе указывается три вида пошлин:

а) единовременная пошлина на подачу заявления о разрешении ввода нового лекарственного средства на рынок

б) ежегодная пошлина на предприятие, указанное в заявлении

в) ежегодная пошлина на лекарственную продукцию

Внесение пошлин позволяет FDA на 10% ускорить процесс рассмотрения поданных заявлений на выход препарата на рынок[[35]](#footnote-35). Поступившие от пошлин средства идут на увеличение штата научных сотрудников, оценивающих безопасность и эффективность лекарственных средств после регистрации. Такой подход сократил время на получение разрешения в более чем два раза и привел сроки к пределам 12-15 месяцев. Разрешения, полученные при уплате пошлин, подлежит продлению каждые пять лет, с новой подачей пакета документов, но без уплаты единовременной пошлины. Как пример, можно привести, «пошлину 2017 года, составившую $ 2 421 495.»[[36]](#footnote-36) Закон обновляется каждые пять лет: в 1997 году (PDUFA II) в 2002 году (PDUFA III), в 2007 (PDUFA IV), в 2012 (PDUFA V) и в 2017 (PDUFA VI). 18 августа 2017 года президент США Трамп, подписал закон, вносящий поправки в *Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах 1938*, нацеленные на введение обязательных пошлин на производителей лекарственных средств, дженериков, медицинских приборов, биологических продуктов и прочих продуктов медицинского или терапевтического применения. Таким образом, введение нового закона включает в себя и закон «О сборах от пользователей рецептурных препаратов (PDUFA -Prescription Drug User Fee Act)», продлевая его действие до сентября 2022 года.

## § 9. Ускоренный процесс получения разрешения на продажу

Существует также еще несколько способов ускоренного получения разрешения на применение широкими массами лекарственного средства, находящегося в стадии апробации:

***Ускоренный процесс (Fast Track)*** предназначен для предоставления быстрого доступа к новому лекарству больных, страдающих серьезными заболеваниями или заболеваниями, при которых другие известные лекарственные средства оказались неэффективными. Ускоренный процесс рассмотрения может быть потребован фармацевтической компанией-разработчиком на любой стадии разработки лекарственного препарата на основании данных, показывающих значительную эффективность, отсутствие серьезных побочных эффектов, и пониженной клинической токсичности изучаемого лекарственного средства по сравнению с другими имеющимися препаратами.[[37]](#footnote-37) Срок рассмотрения лекарственных средств в ходе ускоренного процесса составляет от 6 до 10 месяцев.

***Крупное достижение в области лечения (Breakthrough therapy)[[38]](#footnote-38)*** это процесс развития и оценки лекарственных средств, предназначенных для лечения тяжелых болезней. Факт превосходства лекарственного средства устанавливается по индикаторам уменьшения смертности или улучшения симптомов течения болезни, представляющих для больного серьезного последствия. Лекарственное средство, отнесенное к категории крупного достижения в области лечения, может быть выведено в массовое употребление по средством ускоренного процесса. Статус крупного достижения в области лечения может быть установлен как фармацевтической компанией, так и FDA по результатам исследуемых документов клинического исследования. При признании разрабатываемого лекарственно средства крупным достижением, исследования проводимые на третьей фазе могут быть отменены, однако для этого требуется чтобы вся доказательная документация была предоставлена на рассмотрение FDA во время проведения второй фазы тестирования.

***Ускоренное рассмотрение документов (Accelerated Approval)*** –

Под ускоренное рассмотрение могут попасть разрабатываемые лекарственные средства, используемые для неудовлетворенной медицинской потребности или лечения серьезного заболевания, чьи прогнозируемые показатели устанавливают эффективность разрабатываемого лекарственного средства. «Прогнозируемым показателем считается лабораторной результат, радиографическое изображение или иные данные, используемые для прогнозирования клинической пользы, но сами не являются средством измерения такой пользы.»[[39]](#footnote-39)

***Приоритетное рассмотрение документов (Priority Review)*** – это приоритетный процесс рассмотрения документов, установленный в 1992 году в соответствии с Законом о сборах от пользователей рецептурных препаратов (PDUFA -Prescription Drug User Fee Act of 1992). По заявлению компании-производителя, о том то разрабатываемое лекарственное средство обладает значительными преимуществами в области лечения, диагностики и профилактики заболеваний, и за внесение в дополнение к уже существующим сборам, средств, предназначенных для увеличения штата научных сотрудников FDA, FDA может назначить приоритетное рассмотрение документов, что по сравнению со стандартным сроком в10 месяцев, составит 6 месяцев.[[40]](#footnote-40)

## § 10. Проблемы современного законодательства США в области клинических исследований

Хотелось бы отметить все более нарастающую критику ускоренного процесса одобрения FDA лекарственных средств, где в качестве весомого аргумента выступает безопасность препаратов, выпускаемых на рынок по средством такой процедуры. Примером может послужить история производимого компанией Пфайзер лекарственного средства Mylotarg (gemtuzumab), предназначенного для лечения острой формы миелоидной лейкемии – онкологического заболевания системы кроветворения. После ускоренного получения одобрения FDA на лекарственное применение, стало ясно, что препарат не только не улучшает состояние больных, то есть эффективен,[[41]](#footnote-41) но и наоборот, увеличивает количество летальных исходов. [[42]](#footnote-42) в 2010 Mylotarg был снят с продаж. Компании Пфайзер понадобилось 7 дополнительных лет на доработку терапевтической дозировки данного лекарственного средства. Maylotarg был вновь одобрен FDA в 2017 году.[[43]](#footnote-43)

Подобная история происходит сейчас и с другим препаратом, находящимся в применении под названием Nuplazid и выпускаемым компанией Акадия Фармасеутикалс. Nuplazid предназначен для лечения психоза у людей с болезнью Паркинсона. По всеобщей просьбе родственников и близких, писавших в FDA письма с просьбами одобрить Nuplazid как новое и не имеющее себе аналогов лекарство, а так же по результатам голосования двенадцать членов комитета «за» и двух «против», FDA одобрило этот препарат для лечения больных психозом. После шести недельного исследования, проводимого на двухстах участниках, в 2016 году препарат выпускается на рынок США. По данным 2017 года, доход с продаж составил около 125 миллионов долларов: 100 долларов в день или 30 000 долларов с пациента в год. Спустя два года в FDA поступило более тысячи врачебных отчетов об усилении у больных, принимающих Nuplazid галлюцинаций, паранои, прочих психических расстройств и наступление летального исхода.[[44]](#footnote-44)

То, что безопасность новых средств, получивших ускоренное одобрение лишь относительна, так же подтверждается статистикой. В период с 1997 по 2016 год FDA ускоренно одобрила 135 лекарственных средств, 71 % из которых позже подверглись пересмотру и внесению изменений в инструкцию по применению, предостережений, противопоказаний, побочных эффектов и нежелательных реакций. Иными словами, информации касающейся безопасности применения такого препарата.[[45]](#footnote-45)

Сомнения существуют и относительно эффективности лекарственных средств, не прошедших обычный метод одобрения FDA. Так статистический анализ, проведенный Питером Ньюмоном, директором Центра по оценки блага и риска здоровью, совместно со своими коллегами из Тафтсткого Медицинского Центра показал, что новые лекарственные средства имеют или незначительное преимущество с уже имеющимися на рынке лекарственными средствами или не имеют вообще.[[46]](#footnote-46) К такому же выводу приходят ученые, проводившие анализ лекарственных средств по заявлением поданным в FDA на рассмотрение дополнительных показаний к применению и одобренных по ускоренной системе.[[47]](#footnote-47) Из 295 дополнительных показаний только у 51% подтвердилась эффективность применения. Ученые призывают к длительному наблюдению и жесткому контролю за эффективностью лекарственных средств, получивших ускоренное или экстреннее разрешение FDA на широкое употребление населением.

## § 11. Всеобщая прозрачность и доступность информации о клинических исследованиях

Требование к прозрачности и доступности информации о проводимых клинических исследованиях для всех заинтересованных лиц закреплено в федеральном законе «О модернизации управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами» ([Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA)](https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf#page=16))[[48]](#footnote-48) принятым Конгрессом США в 1997 году. В статья 113 обязывает Национальный институт здравоохранения (National Institutes of Health (NIH)) создать общедоступную базу данных клинических исследований новых лекарственных препаратов регулируемых FDA и получающих финансирование из федеральных и частных средств. Информация в базе данных должна находиться в изложении понятном широкому кругу населения, в том числе лицам, страдающим серьезными заболеваниями, врачам, и прочим участникам системы здравоохранения.

В 2000 году Национальный институт здравоохранения разработал и запустил в обращение в системе интернет веб сайт ClinicalTrials.gov. На момент запуска сайт содержал в основной своей массе информацию о исследованиях, финансируемых самим институтом. В период с 2000 по 2004 год FDA издает руководство по представлении информации для базы данных ClinicalTrials.gov. В 2005 году Международный комитет редакторов медицинских публикаций (International Committee of Medical Journal Editors) издает требования к регистрации клинических исследований как условие для дальнейшей публикации результатов в медицинской научной прессе.[[49]](#footnote-49) В 2008 году FDA разрешает спонсорам и главным исследователям вносить результаты исследований, а также ассоциируемые с исследуемыми препаратами побочные эффекты в базу данных ClinicalTrials.gov. В 2014 году FDA издает требование размещать в базу данных клинические исследования всех проводимых исследований лекарственных средств, медицинского оборудования, и биомедицинских продуктов, включая, те, что еще не были одобрены FDA.[[50]](#footnote-50)

Прозрачность в клинических исследованиях необходима для достижения соблюдения прав человека, контроля проведения клинического исследования, предоставлении информации врачам и пациентам о возможном участии в клиническом испытании, о ходе клинического исследования и ассоциируемым с ним благами и рисками.

# Глава 2 Становления правового регулирования апробации лекарственных средств в СССР

## § 1. Послереволюционное законодательство, регулирующее обращение лекарственных средств

В дореволюционной России, почти все препараты закупались за границей и в большей своей массе в Германии. После революции молодое государство должно было с нуля налаживать производство лекарственных средств и препаратов. Государство взяло полный контроль над всеми областями фармацевтической области. Так, согласно *декрету Совета Народных Комиссаров от 28 декабря 1918* года все аптеки с имевшимся в них имуществом, лабораториями, складами и оборотными капиталами переходили в собственность РСФСР и поступали в ведение Народного комиссариата здравоохранения и подчинялись правилам и инструкциям издаваемых Народным комиссариатом. *В постановлении Народного Комиссариата Здравоохранения от 1918 года* говориться, что «Все объявления, имеющие отношение к делу предупреждения и лечения болезней, изготовления и продажи лечебных средств…., а равно изложение способов их действия и применения запрещается печатать и распространять без предварительного разрешения Медико-санитарного отдела Гов-сов-депа или Губ-сов-депа, в района в котором они публикуются и предназначаются для распространения.»[[51]](#footnote-51) Нарушители данного постановления, а в случае невозможности определения ответственного лица, типографии, несли установленную в судебном порядке меру наказания.

*Распоряжение НКЗ № 16 от 29 марта 1923 года* затрагивало разработку, изготовление, хранение, сбыт, ввоз, вывоз лекарственных средств, а также контроль за всеми вышеуказанными областями.

*Положение №74 от 25 мая 1926 года* являлось первым нормативным документом, регулирующим новые лекарственные средства. Согласно положению, учреждения и лица, желавшие начать выпуск нового лекарственного средства, должны были сначала его зарегистрировать в Лечебном отделе НКЗ. При подаче заявления на регистрацию требовалось указать наименование средства и его состав, предоставить протокол химического анализа и результат клинических наблюдений, если таковые имеются. Предоставить исчерпывающую информацию об условиях и оборудовании, на котором предполагалось производство, а также фактический адрес предприятия. Обсуждался внешний вид упаковки, на которой в обязательном порядке должен указываться состав средства, его название, и дата изготовления. Требовалось предъявить четыре образца вариантов упаковки и вариантов надписей на них. Указывать на упаковке терапевтический эффект и медицинское применение препарата запрещалось. Так же запрещалось рекламировать препараты через какие-либо печатные издания включая газеты, журналы, плакаты, и т.д.

Хотелось бы заметить разительно отличающиеся подходы к фармацевтической индустрии в целом у РСФСР и США. Если в США реклама являлась двигателем продаж, что в свою очередь привело к появлению на рынке множества опасных и неэффективных средств, то в Советской России, реклама полностью запрещалось. На этикетке могли быть только название и химический состав, которые не имели никакого практического значения для полуграмотного населения. Можно сделать вывод, что, основываясь на различие подходов обеих стран, в Советской России сразу обозначился курс на полный контроль государства в области производства лекарственных средств. Установилась четкая иерархия: государство – это главный заказчик, главный орган контроля производства и распространения лекарственных средств. Медицинские организации, во время прописывания лекарств пациентам, являлись основными информаторами населения о терапевтических свойствах прописываемых лекарств. Такой подход имеет свою положительную сторону: врачи, имеющие фармакологическую информацию, исключают возможность широкого общественного самолечения и тем самым принесения вреда здоровью.

## § 2. Специальное решение о производстве и выпуске новых фармацевтических препаратов от 1937 года

В 1937 году, Советом Народных Комиссаров принимается специальное решение о производстве и выпуске новых фармацевтических препаратов.Основными отличиями Решения 1937 года от Положения 1926 года – это законодательно установленный государственный контроль производства новых лекарственных препаратов. Так в Положении говориться, что «Изготовление и выпуск в продажу новых фармацевтических препаратов, может производиться исключительно с государственными и кооперативными предприятиями и не иначе как с разрешения НКЗ СССР…»[[52]](#footnote-52) Положение распространяло свое действовало и на продажу импортируемых препаратов.

При подаче заявления на производство, равнозначное NDA подаваемому в FDA в США, в дополнение к уже утвержденным в 1926 году требованиям, теперь необходимо было предоставить не только назначение лекарственного средства, но и методы его апробации, вместе с данными экспериментальных исследований и клинических наблюдений. Остается неясным о каких именно исследованиях и клинических наблюдениях идет речь. Проводились ли они на животных или людях? Стадии и предельные нормы намеченного на каждой стадии результата, так же не указывались. Для сравнения, обязанность производить доклинические исследования компанией-разработчиком водилась в США только в 1962 году.

По результатам рассмотрения заявки на производство нового лекарственного препарата, НКЗ принимало решение о разрешении к началу выпуска препарата или отклоняло заявку. Каждый разрешённый к производству препарат, заносился в специальный реестр новых препаратов.

Не смотря на все попытки государства установить полный контроль за исследованием и производством лекарственных средств, децентрализация фармацевтической деятельности в СССР оказывала свое негативное влияние. В республиках СССР часто проводились исследования дублирующих по своей терапевтической деятельности лекарственных средств.[[53]](#footnote-53) Децентрализация исследований так же затягивала сроки подачи заявлений на одобрение новых лекарственных средств и их дальнейшее рассмотрение. Для решения проблем такого характера был создан единый *Фармакологический Комитет.* По его решению, (но не под его контролем) проводился первый этап клинических исследований.

## § 3. Приказ министра здравоохранения СССР от 11.06.1961 № 308 «О мерах по дальнейшему улучшению лекарственного обслуживания населения»

11 июля 1961 года выходит приказ министра здравоохранения СССР № 308 «О мерах по дальнейшему улучшению лекарственного обслуживания населения» в котором Фармакологический комитет Минздрава СССР наделялся правом разрешать только те лекарственные средства, чья эффективность имела значительные преимущества по отношению к уже имевшимся в производстве. Комитет так же принимал решение и о форме выпуска нового препарата.

С 1963 года происходит полная централизация контроля за лекарственными препаратами. Компетенция Фармакологического Комитета расширена до санкционирования клинических исследований. У Комитета есть право принимать решение о том, будет ли этичным и законным проведение клинического исследования на людях исходя из данных, полученных на доклинических испытаниях на животных. Следовательно, можно совершенно уверенно заявить, что в 1963 году в СССР установилась некая структура проведения клинических исследований, имевшая элементы, совпадающие с современными международными этапами клинических исследованиями.

## § 4. Приказ министра здравоохранения СССР от 03.05.1963 №197 «О порядке апробации и внедрения в медицинскую практику новых лекарственных средств»

Третьего мая 1963 года вступает в силу Приказ министра здравоохранения СССР №197 «О порядке апробации и внедрения в медицинскую практику новых лекарственных средств». Согласно приказу, исследование новых фармацевтических препаратов, должно проводиться в соответствии с инструкцией, утвержденной Фармакологическим комитетом для каждого конкретного препарата. В ходе проведения исследования должна быть получена следующая информация: эффективность препарата, преимущество по сравнению с существующими аналогами, наличие побочных явлений и способов как их избежать, показания и противопоказания к применению. В случае если информация, подаваемая производителем Фармакологическому комитету, была неполной, комитет не принимал документы на рассмотрение.

1963 год отмечен созданием экспертного управления – *Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Минздрава СССР*, в состав которого входят Фармакологический и Фармакопейный комитеты, а так же Всесоюзный центр по изучению побочного действия лекарственных средств. Целью создания такого управления является сосредоточение контроля и координации в процедуре подготовки необходимой документации, организации и проведения клинических исследований. Управление играло решающую роль в определении направления исследования отечественных лекарственных средств и медицинской техники.

Относительно зарубежных лекарственных средств устанавливался порядок регистрации Управлением по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники. Для получения регистрации все импортируемые ЛС должны были в установленном порядке пройти клинические исследования на территории СССР и получить одобрение Фармакологического комитета. Качество отечественной и зарубежной фармацевтической продукции контролировалось *Государственной инспекцией Министерства здравоохранения СССР по контролю за качеством лекарственных средств*, основываясь на качественных показателях, утвержденных фармакопейными статьями.

В 1965 году создается центр, выполнявший функции фармаконадзора - *специальный центр по изучению, регистрации и информации побочного действия лекарственных средств*, который в 1973 году реорганизован во *Всесоюзный центр по изучению побочного действия лекарственных средств*.[[54]](#footnote-54) Центр занимался сбором и анализом поступавших от отечественных и иностранных врачей сообщений о побочных действиях лекарств. Результаты проведенного центром анализа публиковались в журнале «Побочное действие лекарственных средств» и рассылались по медицинским организациям.

## § 5. Анализ законодательства СССР и США

Хочется обратить внимание на то, как сильно совпадают даты создания центра по изучению, регистрации и информации побочного действия лекарственных средств с Талидомидовой трагедией, развернувшейся в Европе и США в период с 1959 по 1961 годы. Трагедия, в которую не был вовлечен Советский Союз, послужила основой для создания комитета по изучению неспецифических побочных реакциях. К 1961 году стало совершенно ясно, что проведение доклинических и клинических исследований, а также получение разрешения на применение не несет в себе гарантий полной безопасности и эффективности лекарственного средства.

Клинические исследования являлись необходимой частью становления нового лекарственного препарата, приобретения важной фармакологической информации для его дальнейшей оценки эффективности и безопасности. Фазы проведения клинических исследований должны были быть признаны компетентными органами. В СССР «существовало два уровня утверждения: 1) уровень рекомендательно-экспертный (Фармакологический и Фармакопейный комитеты), 2) административно-правовой уровень, которым вводятся в силу решения рекомендательно-экспертных органов (Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения СССР, который принимает окончательное решение о введении нового лекарственного средства в медицинскую практику).»[[55]](#footnote-55)

В Советском Союзе существовала следующая система проведения клинического исследования нового фармацевтического препарата: Фармакологический комитет выдавал разрешение на проведение исследования. Разрешения являлось юридическим документом поручавшей медицинскому учреждению (как правило большим медицинским центром, имевшим высококвалифицированный медицинский персонал и техническое оснащение, состоящее в официальной базе данных самого Фармакологического комитета) проводить испытание.

Первым основным отличием от проведения клинических испытаний в США и СССР – это население, на котором проводились исследования. Так в СССР клинические исследования лечебных препаратов проводились исключительно на больных людях. Основной целью было исследование ставилось излечение больного апробируемыми средствами, и в ходе лечения оценить эффективность и безвредность. Проведение испытаний на здоровых добровольцах в СССР не допускалось, за исключением тех случаев, когда будущий препарат предназначен для применения здоровыми людьми (например, репелленты). Такой подход, нельзя назвать гуманным и достоверным с точки зрения статистически полученных данных относительно токсичности. Ослабленный переносимым заболеванием организм больного подвергался фармацевтическому влиянию экспериментального препарата безопасность, которого еще не доказана в клинических исследованиях на людях. По факту проводилось тестирование уровня токсичности на уже больных людях с надеждой на их излечение. Привлекает внимание отсутствие этического компонента в такого рода исследованиях. Для оценки безопасности и эффективности тестируемого препарата, больным не предлагалось лечения уже существовавшими в Фармакопеи лекарствами.

Вторым основным отличием проведения клинических испытаний с СССР И США являлась разница в количестве фаз. Так в Советском Союзе существовало две фазы. В первой фазе количество больных участников ограничено. Цель данного этапа установить терапевтические свойства апробируемого препарата и возможные риски, связанные с рано манифестируемыми побочными явлениями. В случае, выявления рисков, препарат дорабатывался. Во второй фазе, клинические испытания проводились на большой численности больных с целью получения полных данных о показаниях и противопоказаниях испытуемого препарата, его эффективности. На этом же этапе уточняется дозировка и схемы применения, изучается побочное действие и возможность комбинирования с другими препаратами.

В современной Российской и международной практике устоялось проведение клинических исследований в четыре фазы, где на *первой фазе* устанавливается дозировка, начинающаяся с до терапевтической с постепенным повышением дозы; *на второй фазе* изучаются побочные действия терапевтической дозы, *на третьей фазе* ведется наблюдение за эффективностью и безопасностью препарата и *четвертой фазе* наступает после выхода препарата на рынок в общедоступное употребление, где на протяжении многих лет идет наблюдение за возможностью возникновения неблагоприятных побочных явлений связанных с употреблением препарата.

Если рассматривать используемые в СССР два этапа, то можно сказать, что первый этап объединил в себе первые три фазы современного клинического исследования и тем самым подверг большей опасности участников, получавших терапию, так как терапевтическое действие, дозировка и побочные эффекты изучались одновременно. Второй этап клинического исследования в советский период полностью совпадает с четвертой фазой современного клинического исследования: изучение побочного действия после вывода препарата на рынок. Таким образом, можно сделать вывод, что клинические исследования в СССР проводились с меньшей долей гуманных и этических принципов чем они проводятся сейчас.

Хочется отметить, что Советское правительство не отставало от экспериментов с радиацией, проводимых в США на людях без их ведома и согласия. Так 14 сентября 1954 года в СССР было впервые применено ядерное оружие при проведение общевойсковых учений. В районе села Тоцкое[[56]](#footnote-56) сбросили ядерную бомбу по силе мощности в два раза превышающую бомбу сброшенную не Хиросиму. В целях оценки степени боевой способности военных в разные периоды после облучения, через место взрыва прогнали около 45 тысяч человек. Солдатам не объяснялось что такое радиация и ее долгосрочные последствия на здоровье облученных. После пребывания в радиационной зоне солдатам не проводилась санитарная обработка. Радиоактивное оборудование и снаряжение еще долго продолжали находится в использовании другими, здоровыми призывниками. Жители близлежащих населенных пунктов не были посвящены в детали военной операции. Годами и поколениями они страдали от редких заболеваний со смертельным исходом.

Однако, если в США в 1974 году, после привлечения внимания общественности к грубым нарушениям прав пациентов, а именно их информирования исследователем о целях и рисках проводимого эксперимента, Конгрессом был создан закон об исследованиях (National Research Act) и учреждению Национальной Комиссии по защите участников биомедицинских и поведенческих исследований, то в СССР мер по защите прав участников экспериментов не принималось, Более того все исследования и их результаты, держались в строгой секретности. В наши дни, информации в официальных источниках о проводимых в годы гонки вооружений исследованиях с участием несведущих людей очень мало.

# Глава 3. Развитие законодательства Российской Федерации в сфере клинических исследований

## § 1. Приказ министерства дравоохранения РСФСР от 25.08. 1992 № 235 «Об организации отделений клинических исследований лекарственных препаратов на здоровых добровольцах»

С прекращением существования Советского Союза, образовалась брешь в правовой сфере, регулирующей клинические испытания. Создалась ситуация, когда старые законы уже на работали, а новое еще не успели принять. Однако сложившаяся правовая ситуация, обусловленная финансовой заинтересованностью привлечения иностранных компаний для проведения клинических исследований на территории РСФСР стала быстро меняться. Поскольку во времена СССР законодательством не было предусмотрена апробация лекарственных средств на здоровых добровольцах, а для получения разрешения FDA на ввод нового лекарственного средства на рынок требовалось привести данные всех фаз клинического испытания, включавшие в себе обязательную апробацию на здоровых добровольцах, в 1992 годуминистерство здравоохранения РСФСР издает Приказ № 235 от 25 августа 1992 г. «Об организации отделений клинических исследований лекарственных препаратов на здоровых добровольцах».

В стране сложилась ситуация, при которой в разных регионах вне зависимости друг от друга проводилось два и более идентичных испытания с совершенно разными конечными результатами. Это не только приводило к дублированию испытания, трате времени и ресурсов, но и к тому, что несопоставимость результатов, получаемых из разных центров, ставила под сомнение все испытание в целом. Появилась срочная необходимость регулирования контроля качества проведения клинических исследований. Министерство Здравоохранения и Медицинской Промышленности Российской Федерации издает приказ, нацеленный на внешний контроль качества проведения клинических исследований.

## § 2. Приказ минздравмедпрома РФ от 26.01.1994 № 9 «О совершенствовании работы по внешнему контролю качества клинических лабораторных исследований»

Приказ № 9 от 26 января 1994 г. «О совершенствовании работы по внешнему контролю качества клинических лабораторных исследований»[[57]](#footnote-57) устанавливает необходимость разработки комплексной программы научно-исследовательских работ и мероприятий по совершенствованию внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований. Полученные результаты проведенного контроля использовались для аккредитации учреждения здравоохранения. Приказом создается экспертная группа целью которой является разработка программ внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований, методов приготовления контрольных материалов и правил оценки их пригодности. Совместно с вышеуказанными правилами, создается и соответствующая документация по вешнему контролю качества, в которой указаны виды контролируемых тестов, виды контрольных материалов и требования к ним, частоту проведения и порядок контроля, форма предоставления результатов и схема расчета стоимости контроля по каждому виду исследований. Одним из важнейших аспектов Приказа 1994 года является создание единой компьютерной базы контрольных образцов клинических исследований и программного обеспечения для обработки результатов контроля качества. Таким образом, над испытаниями, проводимыми в клинико-диагностических лабораториях и учреждениях здравоохранения республик, краев, областей и городов устанавливался централизованный контроль внешнего качества.

Такие факторы как наличие большого количества пациентов, скорость набора участников клинических исследований, значительное сокращение затрат на проведение клинического испытания на территории Российской Федерации стали все больше привлекать иностранные фармацевтические компании для проведения клинических исследований. Вызванный интерес в области клинических исследований, а также необходимость их соответствия международным стандартам создали необходимые условия для принятия Федеральный закон РФ «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22.06.1998[[58]](#footnote-58) и Правил клинической практики (GCP) «Стандарт отрасли. Правила проведения качественных клинических исследований в Российской Федерации» ОСТ 42-511-99 от 29.12.1998

## § 3. Федеральный закон РФ от 22.06.1998 «О лекарственных средствах»

## № 86 ФЗ

Федеральный закон РФ «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22.06.1998 стал первым узкоспециализированным законом, в котором на федеральном уровне даны понятия и определения применяемые при регулировании лекарственных средств, их разработке, изготовлении, испытании, контроле безопасности и эффективности, обращении и торговле (ст.1 ФЗ-86 в ред. от 1998 г.). Закон устанавливает разграничения видов деятельности и порядок ее осуществления в сфере обращения лекарственных средств, а также определяет и разграничивает полномочия государственных органов, задействованных в сфере обращения лекарственных средств.

В законе все же имеется ряд недостатков. Так в ч. 6 ст. 39 говорится, что «Нарушение правил клинической практики, а также фальсификация результатов клинических исследований лекарственных средств влекут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.» Однако, на момент принятия и действия закона не существовало действующего законодательства, предусматривающего ответственность за нарушения, правил клинической практики и фальсификацию результатов клинических исследований.

Лица признанные виновными в фальсификации результатов клинического испытания и правил клинической практики, создавшие опасность или приведшие к последствиям негативно отразившимся на здоровье или жизни участников испытания, могли быть привлеченными к уголовной ответственности по статьям 237 "Сокрытие информации об обстоятельствах, создающих опасность для жизни или здоровья людей" и 293 "Халатность" Уголовного кодекса РФ (в ред. от 19.06.2001 г.).[[59]](#footnote-59) Однако, в самом законе не предусмотрено определение, что именно подразумевается под фальсифицированным результатам или фальсифицированным лекарственным средством.

## § 4. «Стандарт отрасли. Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» ОСТ 42-511-99 от 29.12.1998 и Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика"

Правила клинической практики (GCP) «Стандарт отрасли. Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» ОСТ 42-511-99 от 29.12.1998 являются урезанной копией принятого в 1996 году на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH))[[60]](#footnote-60) международного и научного стандарта проведения клинических исследований лекарственных средств с участием человека (Good Clinnical Practice – GCP). Стандарт отрасли 1998 года ориентируется на Хельсинскую декларацию, но не имеет под собой целью установления единого международного стандарта проведения клинических исследований, тем самым создавая риск непризнания результатов клинических исследований, проводимых на территории РФ регулятивными органными других стран.

В 2005 году правила клинической практики 1998 года были заменены на полный международный вариант надлежащей клинической практики, Введение Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" прописывает цель данного документа, а именно: «является установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран.»[[61]](#footnote-61) Как видно и вышесказанного, сама цель стандарта 2005 года –взаимное признания результатов клинических исследований, проводимых в соответствии с международными правилами, включающими в себя действующие требования законодательства в области проведения клинических исследований Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки, Австралии, Канады, Японии и Всемирной Организации Здравоохранения.

## § 5. Хронология развития нормативно-правовой базы, регламентирующей проведение клинических исследований в РФ.

С целью наглядности становления законодательства в Российской Федерации хотелось бы привести хронлогическою справку принятия основных законов и подзаконных актов регулирующих проведение клинических исследований.

**2003** - Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации»

**2005 -** 2006-04-01 ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт Российской Федерации надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)

**2007 -** Приказ Росздравнадзора от 17 августа 2007 г. № 2314-пр/07 «О комитете по этике»

**2010** – Федеральный закон РФ «Об обращении лекарственных средств» ФЗ №-61 от 24 марта 2010 года

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 703н «Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 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»

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 748н «Об утверждении порядка выдачи разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 752н «Об утверждении порядка опубликования и размещения на официальном сайте министерства здравоохранения и социального развития российской федерации в сети "интернет" перечня медицинских организаций, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных препаратов»

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 августа 2010 г. № 775н "Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»

Постановление Правительства Российской Федерации от 13 сентября 2010 г. № 714 г. Москва «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»

Постановление Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. № 673 «Об утверждении правил ввоза на территорию российской федерации и вывоза за пределы территории российской федерации биологических материалов, полученных при проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»

Постановление Правительства Российской Федерации от 13 сентября 2010 г. № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата.»

Постановление Правительства Российской Федерации от 29 сентября 2010 г. № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации»

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2 ноября 2010. № 951н «Об утверждении формы реестра выданных разрешений (решений об отказе в выдаче разрешений) на ввоз на территорию Российской Федерации вывоз за пределы территории Российской Федерации биологических материалов (образцы биологических жидкостей, тканей, секретов и продуктов жизнедеятельности человека, физиологических и патологических выделений, мазков, соскобов, смывов, микроорганизмов, биопсийный материал), полученных при проведении клинического исследования»

**Приказ** Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации **от 3 декабря 2010 г. № 1073н «**Об утверждении формы заявления о предоставлении свидетельства об аккредитации медицинской организации на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения»

**2011** - Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ

**2012** - Приказ Министерства здравоохранения от 2 августа2012 г. № 61н «Об утверждении административного регламента министерства здравоохранения российской федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию российской федерации и вывоз за пределы территории российской федерации биологических материалов, полученных при проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»

Приказ Министерства здравоохранения от 2 августа 2012 г. № 58н «Об утверждении административного регламента министерства здравоохранения российской федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию Российской Федерации конкретной партии зарегистрированных и (или) незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения клинических исследований лекарственных препаратов, конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения экспертизы лекарственных средств в целях осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов, конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента»

Приказ Росздравнадзора от 29 августа 2012 г. № 1106-пр/12 «О признании утратившим силу приказа федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 17 августа 2007 года n 2314-пр/07 "О комитете по этике"»

Приказ Министерства здравоохранения от 29 ноября 2012 г. № 986н «Об утверждении положения о совете по этике»

Приказ Министерства здравоохранения от 24 декабря 2012 года о признании утратившим силу приказа министерства здравоохранения и социального развития российской федерации от 31 августа 2010 г. № 774н "о совете по этике"

**2013** – Приказ Минпромторга России от 14. 06.2013 N 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики»

2015 - Постановление Правительства Российской Федерации от 9 июля 2015 года № 691 «Об утверждении критериев отбора медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»

Приказ Министерства здравоохранения от 21 июля 2015 г. № 474н «О порядке дачи информированного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации формах информированного согласия на оказание медицинской помощи в рамках, клинической апробации методов профилактики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»

Национальный стандарт Российской Федерации Клинические исследования Надлежащая Клиническая Практика ГОСТ Р ИСО 14155-2014. Дата введения 1 июня 2015 года (GCP)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. № 435н «Об этическом комитете»

2017 - Приказ министерства здравоохранения РФ от 24 августа 2017 г. № 558н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов»

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 октября 2017 г. № 878 «О составе Совета по этике»

Приказ Росздравнадзора РФ от 9 ноября 2017 г. № 9438 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при проведении плановых проверок при осуществлении федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств»

Приказ Росздравнадзора от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»

**2018 -** Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 января 2018 г. № 20н «Об утверждении административного регламента министерства здравоохранения российской федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»

Как видно из представленной выше хронологической последовательности развития законодательства, регулирующего проведение клинических исследований на территории Российской Федерации поворотным годом для законодателей, стал 2010 год. В этом году было подписано рекордное количество приказов, регулирующих различные сферы деятельности в области проведения клинических исследований. Столь бурная деятельность законодателя объясняется более чем декадой накопленного опыта ошибок, недочетов и былых пятен в законодательстве предыдущих лет, а также стремление привести законодательную базу, регулирующую клинические испытания в соответствие с принятыми и устоявшимися международными правилами.

## § 6. Сравнение Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № ФЗ-61 в редакции 01.09.2010 года с редакцией от 01.01.2018 года

Первым ключевым законом, регулирующим проведение клинических исследований на территории Российской Федерации, стал Федеральный закон РФ «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22.06.1998. На смену которому пришёл ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств»,[[62]](#footnote-62) претерпевший многочисленные изменения с момента принятия в 2010 году. В целях выявления тенденций развития в сфере клинических исследований является целесообразным провести сравнение редакции от 2010 года и действующей редакции 2018 года.

Часть 2 ст. 4 - расширяется определение «фармацевтической субстанции» - в старой редакции это были «лекарственные средства действующих веществ» в действующей редакции «одно или нескольких обладающих фармакологических активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения» (2014)

В ч. 5 ст. 4 водится новая часть 5.1, дающая определение понятию «дозировка»

часть 6 ст. 4 дополнена частью 6.1 – орфанные лекарственные препараты» и 6.2 – «биологические лекарственные препараты» (2014)

В ч. 7 ст. 4 расширяется понятие «иммунобиологические лекарственные препараты», как препараты, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета… (2014). Появляется так же часть 7.1 биотехнологические лекарственные препараты (2014) и 7.2 генотерапевтические лекарственные препараты (2014)

Часть 11 ст. 4 полностью меняет определение. Используемое в 2010 редакции «оригинальное лекарственное средство» заменено «референтным лекарственным препаратом», впервые зарегистрированным на территории России, эффективность и безопасность доказана клиническими исследованиями, проведенными в соответствии с требованиями документации, указанной в части 6 и 7 ст. 18 настоящего закона. То есть законодательно вводится признание только того препарата, чье исследование проводилось при подаче отчетов и фиксировании фармакодинамических, фармакокинетических, токсикологических, исследованиях, а также исследований эффективности и безопасности и пострегистрационном опыте применения.

Часть 12 ст. 4 меняет определение «воспроизведенного лекарственного препарата». Вводятся новые понятия 12.1 – терапевтическая эквивалентность, 12.2 биоаналоговый ЛП, 12.3 взаимозаменяемый ЛП

50.1 - вводит новое понятие «нежелательной реакции» (2014). Интересно, что в редакции от 2010 года были только два понятия «побочное действие» и «серьезная нежелательная реакция». Нежелательная реакция может быть связана с применением лекарственного средства, т.е. нет полной уверенности, что она связана с применением ЛС и поэтому требует дальнейшего наблюдения и исследования для установления наличия причинно-следственной связи.

Введением поправки 2014 года, сильно меняется часть 52, дающая определение «непредвиденной нежелательной реакции». Часть 52 в редакции 2010 года не являлась исчерпывающей по своей точности. Так в 2010 году «непредвиденная нежелательная реакция» может сочетаться с приемом лекарства, а может и не сочетаться «в том числе связанная с применением лекарственного препарата». Формулировка «не соответствует информации … указанной в инструкции», также не совсем точна. Поправки 2014 года вносит ясность в то, как именно должен приниматься препарат, чтобы нежелательная реакция организма была зафиксирована исследователем или врачом как значимая непредвидимая нежелательная реакция к определенному лекарственному препарату. Препарат должен приниматься в дозах, указанных в протоколе клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению. И фиксироваться как таковое событие только тогда, когда тяжесть и исход реакции не соответствует информации, содержащейся в протоколе клинического исследования, брошюре исследователя или инструкции (в ред.2014)

Часть 52.1 впервые вводит понятие фармаконадзора и определяет его функцию по «выявлению оценке и предотвращении нежелательных последствий».

В 2014 году добавлена новая часть 55, в которой указаны действия, направленные на проведение комплексной оценке зарегистрированного препарата: анализ информации по эффективности и безопасности, анализ экономических последствий применения препарата, анализ нормативно правовых документов, определяющих применение препарата при оказании медицинской помощи.

Часть 56 дает определение федеральной государственной информационной системе мониторинга идентифицированных препаратов: движение препаратов от производителя до потребителя. Это пункт относительно новый, введен в действие Федеральным законом от 28.12.2017 годы.

Глава 2 ст. 5.5 в компетенцию федеральных органов добавляется экспертиза документов для определения возможности применения лекарственного средства как орфанного или в качестве включения в список жизненно необходимых лекарственных средств.

Глава 2 ст. 10.1 при ввозе лекарственного средства в страну, выдается документ подтверждающий, что производство препарата происходило в соответствии с надлежащей производственной практикой (2014). Пункт 10.2 устанавливает место, где именно должен был быть произведен препарат в соответствии с правилами надлежащей производственной практики – на территории Евразийский Союз, а также устанавливает порядок и форму выдачи документа о стадиях технологического производства.

С 2013 года в компетенцию федеральных органов перестало входить «утверждение образовательных программ по подготовке специалистов следовательно часть13 ст. 5 утратила силу.

Статья 5 значительно дополнена. Так, с 2014 года федеральные органы утверждают правила надлежащей лабораторной, клинической, производственной, дистрибьютерской, аптечной практики, а также надлежащей практики перевозки и хранения, правила надлежащей практики фармаконадзора лекарственных средств для медицинского применения (2014). Формируется регистрационное досье и требования к документам о его составе (2014), формируется реестр типовых инструкций ч. 22 и ч. 23 статьи 5.

Статья 9 Государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств в 2014 году претерпевает существенные изменения. По факту вся статья переписана вновь. Пункт 1 определяет перечень видов сфер, подпадающих под государственный контроль: лицензированный контроль при производстве, надзор в сфере обращения и выборочный контроль качества лекарственных средств. Так в сфере обращения лекарственных средств надзор осуществляется по средством организации и проведения проверок на соответствие установленному законодательству РФ проведения доклинических и клинических исследований, перевозке, хранению, ввозу, отпуску, реализации, применению и уничтожению лекарственных средств. Проверку лекарственных средств, уже находящихся в обращении на соответствие заявленному качеству.

Глава 6 «Осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов», претерпевает существенные изменения, направленные на уточнение объектов государственной регистрации: все впервые вводимые в обращение лекарственные препараты, ранее зарегистрированные, но вводимые в новой дозировке или форме, ранее зарегистрированные средства, состоящие в новых комбинациях. Государственная регистрация осуществляется по результатам экспертизы предоставленных документов, но не этической экспертизы как было указано в п. 3 ст. 13. Сроки проведения регистрации лекарственного препарата сокращается с 220 дней (2010) до 160 дней со дня принятия заявления на регистрацию.

Статья 17 «Этическая экспертиза» переименована в 2014 году и заменена статью 17 «Подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственного препарата для ветеринарного применения». Однако, статья, регулирующая этическую экспертизу не была упразднена а лишь выделена в отдельную статью - статья 39.1, которая действует в соответствии с правилами, изложенными в положении о совете по этике. Назначение этической экспертизы не претерпевает изменений. Экспертиза проводится советом по этике с целью установления этической обоснованности клинического испытания. Ст. 17 (2010)

Ст. 18 Подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственных препаратов претерпела сильное редактирование. Введен электронный способ подачи заявления. Расширен список указываемых в заявлении фактов.

В 2010 году представлялось возможным получение разрешения на проведение ускоренной процедуры воспроизведенных лекарственных средств, т.е. лекарственные средства, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию, что и оригинальное ЛС. В 2014 под такую процедуру могли подпадать только орфанные ЛС, что свидетельствует об РФ осторожности подхода к ускоренной процедуре. РФ стала более осторожной и как и США дает ускоренное разрешение лекарствам редких болезней.

Если закон 2010 года не разрешал ускоренную процедуру только иммунобиологическим, инсулиновым и впервые регистрируемым в РФ препаратам, то к 2014 году накопившийся опыт позволил, значительно расширило список препаратов которые не подпадали под ускоренную процедуру экспертизы: биоаналоговых (биоподобных), референтных (за исключением орфанных), воспроизведенных (за исключением первых трех предназначенных для педиатрического применения), новых комбинаций ранее зарегистрированных, зарегистрированных ранее, но произведенных в других лекарственных формах.

Срок проведения экспертизы ускоренной процедуры по сравнению с 2010 годом, где она проводилась в течение не более 60 дней, изменился до 80 дней с 2014 года. Значительно изменился срок оценки качества препарата, а оценки соотношения пользы к риску. Так в редакции закона 2010 года, данная экспертиза занимала всего 5 рабочих дней. В редакции 2014 года, срок увеличили до 60 рабочих дней.

Часть.3.1 ст.26, вводится впервые, и регулирует ускоренную процедуру орфанных лекарственных средств по предоставлении доклинических и клинических результатов исследования, выполненных в соответствии с правилами надлежащей лабораторной и клинической практики. Стандарт GCP надлежащей клинической практики носит рекомендательной характер, но тем не менее ФЗ – 61 ссылается на соблюдения правил GCP при проведении процедуры лицензирования.

Статья 29 вводит ограничение, не существовавшее ранее, а именно, подтверждение государственной регистрации лекарственного препарата не выдается если этот препарат не находился в обращении на территории РФ в течение трех лет, а также лекарственных средств, имеющих маркировку, нанесенную до вступления в силу ФЗ-61 от 2011 года.

Статья 39 прекращает употребление термина «международное многоцентровое клиническое испытание» и ограничивается всеобъемлющим термином «клиническое испытание» тем самым увеличив действие закона на все клинические испытания проводимые на территории РФ.

Часть 8.1 ст. 40 введенной в 2015 году регулируется процедура устранения нарушений правил надлежащей клинической практики выявленных в ходе проверки проведения клинического испытания органами, осуществляющими контроль и надзор в сфере здравоохранения. А также указывается процедура прекращения проведения КИ в случае не устранения нарушений.

Часть 6 ст. 40 утратила силу с 2015 года. В редакции 2010 года гласила «Размер страховых выплат может быть увеличен на основании решения суда» в то время, как, размер страховых выплат остался неизменным с 2010 года. Смерть – два миллиона рублей на каждого пациента, учувствовавшего в КИ. Инвалидность 1 группы – 1.5 млн, 2 группы – 1 млн 3 группы 500 тысяч рублей, не повлекшим инвалидности - не более 300 тысяч рублей в зависимости от характера и степени повреждения. Следовательно, размеры выплат не могут быть увеличены и не индексировались с 2010 года.

Часть 14 ст. 40 вводит запрет на участие в клиническом испытании при отсутствии договора обязательного страхования.

Как видно из вышеприведенного сравнения редакций 2010 года и действующей на 2018 год редакции Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», закон претерпел существенные изменения, нацеленные на усиление контроля за клиническими испытаниями, проводимыми на территории Российской Федерации. По средством изменений, нашедших отражение в редакции 2018 года ФЗ-61, Российское Федерация, внедрила международные стандарты проведения клинических исследований (ч.1 ст. 38) в национальное законодательство. Закон наделяет государственные органы полномочиями по инспектированию организаций, проводящих клинические испытания на предмет соблюдения, правил надлежащей клинической практики (GCP) (ч.8 ст.5). При выявлении нарушений правил, клиническое исследование приостанавливается до дальнейшего устранения таковых, или прекращается при не устранении нарушений (ч.8.1 ст. 40). Само же нарушение правил надлежащей клинической практики приравнивается к фальсифицированию результатов испытания лекарственного препарата и «влечет ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации» (ч.12.ст. 40).

## § 7. Сравнительный анализ сроков рассмотрения документации в РФ и США

Действующая редакции закона «Об обращении лекарственных средств» от 28.12.2017 года оставляет сроки рассмотрения разрешения на проведение клинических исследований, экспертизы качества соотношения риска и пользы и рассмотрения внесенных изменений в протоколе неизменными со времён первой редакции опубликованный в 2010 году. Для сравнения возьмем ускоренную процедуру экспертизы исследуемого лекарственного средства с целью регистрации. Так в Российской Федерации процесс рассмотрения документов по ускоренной процедуре занимает более 80 дней для лекарственных средств; 10 дней на рассмотрение поданного пакета документов, 60 дней на рассмотрение качества и рисков, выявленных в новом фармацевтическом препарате. То есть срок ускоренное процедуры Российской Федерации составляет 150 дней или 5 месяцев, ч.3 ст.26 ФЗ-61. Ускоренная процедура по получению разрешения на выпуск лекарственного средства в широкую продажу (NDA) составляет 8 месяцев или 240 +/- 4 дня, что значительно превышает, сроки указанных в ФЗ-61.

Приведенная ниже таблица1 представляет собой сравнительный анализ сроков, связанных с различными аспектами проведения клинического испытания в Соединенных Штатах и Российской Федерации.

Таблица 3 – Сравнительный анализ сроков в клинических исследованиях, установленных законодательством в РФ и США

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **2010 - РФ** | **2016 – РФ** | **2010 - США** | **2016- США** |
| Государственная регистрация ЛП | 210 дней  со дня принятия заявления ч.4 ст. 13 ФЗ-61 | 160 дней со дня принятия заявления ч.4 ст. 13 ФЗ-61 | на проведение КИ в США государственная регистрация не требуется[[63]](#footnote-63) CFR 312.110 (a). | на проведение КИ в США государственная регистрация не требуется CFR 312.110 (a) |
| Рассмотрение разрешения на проведение КИ | не более 5 рабочих дней (ч. 3 ст. 39 ФЗ-61) | не более 5 рабочих дней (ч. 3 ст. 39 ФЗ-61) | не более 30 дней CFR 312.20 (c)[[64]](#footnote-64)  312.40 (b) | не более 30 дней CFR 312.20 (c)[[65]](#footnote-65)  312.40 (b) |
| Экспертиза качества, и соотношения пользы и риска | не более 110 дней ч.1 ст. 23 ФЗ-61 | не более 110 дней  (т.е. 3.6 месяцев) ч.1 ст. 23 ФЗ-61 | в среднем 10.4[[66]](#footnote-66) месяца | в среднем 10.1 месяц |
| Ускоренная процедура экспертизы с целью регистрации | не более **60** дней – ЛС; 15 дней-документы,  **45** дней – качество и риск, т.е. 120 дней или 4 месяца, ч.3 ст.26 ФЗ-61 | не более **80** дней – ЛС; 10 дней-документы, **60** дней – качество и риск, т.е. 150 дней или 5 месяцев, ч.3 ст.26 ФЗ-61 | в среднем 9 месяц[[67]](#footnote-67) | приоритетное рассмотрение (Priority review) - 6 месяцев[[68]](#footnote-68) (PDUFA) |
| Изменения в протоколе рассматриваются | 30 дней | 30 дней (ч.5 ст. 40) | Срок зависит от каждого конкретного случая\* 21 CFR 312.20[[69]](#footnote-69) Прямое указание на предельный срок отсутствует | |
| Отчет о проведении КИ | Не более 3 месяца со дня окончания | Не более 3 месяца со дня окончания (ч.11 ст.40) | Каждый год со дня подачи IND в течение 60 дней или по окончании исследования 21 CFR 312.33 (3) | |

\*После подачи в FDA заявления на проведение клинического испытания, фармацевтическая компания может произвести изменения в своем протоколе, для приведения его в соответствие с документами, уже находящимися на рассмотрении FDA, или подать новый протокол на рассмотрение.

(а) *Новый протокол* – Если фармацевтическая компания намерена проводить испытания, выходящие за пределы поданным в FDA протоколом, компания может подать на рассмотрение новый протокол исследования при условии, что (1) до введенных изменений компания уже подала на рассмотрение в FDA протокол, (2) новый протокол был одобрен этическим комитетом (IRB). В Федеральном Своде законов отсутствует информация о сроке рассмотрения этетическим комитетом нового протокола. Однако, согласно информации, находящейся на сайте Корнельского Университета, такой процесс рассмотрения может занять 3-4 недели (см. пункт 18)[[70]](#footnote-70)

(б) *Изменения в протоколе.* (1) Компания – производитель должна представить любые поправки протокола, если поправки возникли на первой фазе исследования и в значительной мере отразились на безопасности участников исследования, а также если изменения, внесенные в протокол на второй и третьей фазах исследования, значительно отразились на безопасности участников исследования, его содержание или научном качестве.

При предоставлении в FDA поправок, фармацевтическая компания должна указать вид внесенных изменений: «Изменение Протокола: Новый Протокол», «Изменение Протокола: Измененный Протокол», «Измененный Протокол: Новый Исследователь»

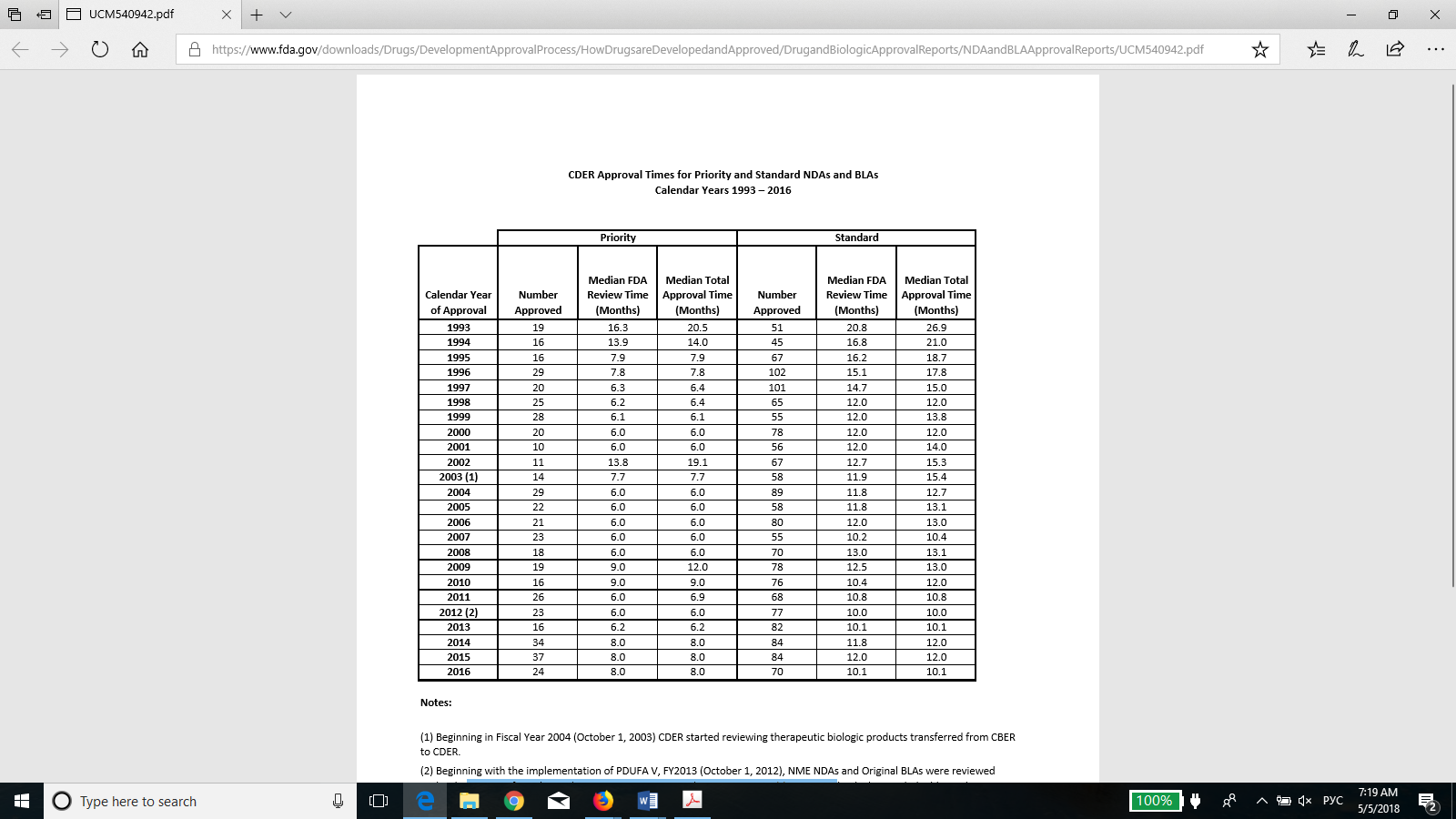
(в) Новый протокол или протокол с внесенными изменениями подается на рассмотрение FDA до того, как вводится в действие. Или, иными словами, как только таковые изменения возникли.

В Российской Федерации, Министерство здравоохранения и социального развития рассматривает изменения протоколе в течение 30 дней. Как видно из приведенного выше, в Соединенных Штатах существует более детальный механизм рассмотрения изменений, внесенных в протокол, а также подразделение изменений на виды с целью определения категории изменений и связанными с ними сроками рассмотрения. Отличительной чертой в американском законодательстве является отсутствие ограничения по срокам, в рамках которых должны быть отклонены или одобрены внесенные в уже существующий протокол изменения.

Внимания заслуживают и сроки отчетов, подаваемых в ходе проведения клинического испытания и по его окончании. Так в Российской Федерации в ФЗ – 61 установлены сроки подачи отчета – три месяца с момента окончании клинического испытания, но отсутствуют сроки регулярных отчетов о результатах в ходе проведения испытания. Так, в части 312.33 (3) главы 21 Свода Федеральных Законов США говорится, что регулярные отчеты клинического испытания проводятся каждый год с момента подачи заявления на проведение клинического испытания (IND) и в течение 60 дней со дня окончания исследования. На наш взгляд, подход к срокам в США более правильным, так как он устанавливает возможность постоянного, хронологически упорядоченного контроля со стороны регуляторного органа.

Существенная разница наблюдается при сравнении сроков проведения экспертизы качества, и соотношения пользы и риска по представленным документам и образцам лекарственных средств. Так, в Российской Федерации сроки не изменились с 2010 года и составляют 110 дней или 3.6 месяца. В законодательстве Соединенных Штатов отсутствует ограничение по срокам. В таблице 2, приведенной на сайте FDA, дано ориентировочное указание на средние сроки экспертизы качества. Так в 2010 году он составил 10.4 месяца, а в 2010 году 10.1 месяца.

Таблица 4 Сроки рассмотрения заявлений в FDA



На сегодняшний день ускоренная процедура экспертизы лекарственного препарата с целью регистрации в РФ и с целью выпуска в широкое применение в США, не имеет существенного различия. Так в Российской Федерации, в ч.3 ст. 21 ФЗ-61 устанавливается срок экспертизы образцов лекарственного средства не более 80 дней, пакета сопроводительной документации - не более 10 дней, и не более 60 дней на проведение экспертизы соотношения риска и качества. Суммарно срок проведения ускоренной экспертизы составляет 5 месяцев, что сильно отличается от среднего 8 месячного срока ускоренной процедуры, установленного в Соединенных Штатах.

## § 8. Проблемы законодательства РФ в сфере проведение клинических исследований

Так пробелы в Российском законодательстве на момент 2000 года приведены в статье, опубликованной 18 декабря 2000 года в газете Washington Post. Статья является результатом журналистского расследования в области клинических исследований лекарственных средств, проводимых Американскими фармацевтическими компаниями в странах третьего мира. Как пример приведено исследование нового лекарственного средства для лечения гепатита С проводимое на территории Российской Федерации. Калифорнийская компания Maxim Pharmaceuticals[[71]](#footnote-71) предоставила в FDA пакет документов и заявление на получение разрешения начать проводить клинические испытания с участием человека. После того как FDA не сочла предоставленные результаты достаточными для установления безопасности лекарственного средства и предложила компании провести дополнительные доклинические испытания на животных, Maxim Pharmaceuticals обратилось с тем же пакетом документов к Российским властям с целью разрешить проводить клинические испытания на россиянах. Данные, не убедившие FDA в безопасности испытуемого продукта, были одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации. Три недели спустя отказа FDA, российские врачи уже набрали 149 участников для испытания препарата нацеленного на лечение гепатита С.

**Отсутствие международного сотрудничества** между регуляторными органами привело к тому, что врачи в России не были информированы о существовавшем отклонении FDA пакета документов. У Министерства здравоохранения не имелось механизмов доступа к решению, вынесенному иностранным государством. В то же самое время FDA не имело права запрета на проведение клинического испытания на территории Российской Федерации[[72]](#footnote-72). В результате недобросовестного поведения фармацевтической компании были подвергнуты потенциальной опасности жизни россиян. К сожалению, на момент становления законодательства в области регулирования клинических исследований компания Maxim Pharmaceuticals не являлась единичным случаем. На данный момент между Российской Федерацией и США существует Соглашение о сотрудничестве между FDA с Роскомнадзором, Министерством здравоохранения и социального развития[[73]](#footnote-73). Однако данное соглашение не учитывает обмен информацией относительно решений принятых регуляторными органными двух стран относительно каждого конкретного клинического исследования.

**Отсутствие базы данных нарушителей клинических исследований.** Как указано в шестом параграфе первой главы данной работы в США имеется база данных нарушителей клинических исследований. В Российской Федерации такая база отсутствует. В ходе поиска по общедоступным данным, представленным в системе интернет и сайту Росздравнадзора, был найден свод и анализ результатов проведения плановых и внеплановых проверок субъектов, осуществляющих организацию и проведение до клинических и клинических исследований за 2016 год.[[74]](#footnote-74) Образец, предоставленный ниже на рис.3 существенно отличается своей доступностью изложения информации, так и доступом к самой информации от вышеприведённых образцах используемых FDA для ознакомления общественности с материалами каждого конкретного дела и вынесенных санкций.

**Отсутствие полного доступа к информации о проведении клинических исследований.**  В одиннадцатом параграфе первой главы данной работы говорится о создании общей базы данных клинических исследований Clinical Trials.gov, развитие законодательства, регламентирующего раскрытие информации, предоставляемой в базу данных. Так в Clinical Trials.gov в простой и доступной форме дана информация о ходе клинических исследований, их протоколе, сроках, географическом местонахождении исследовательских центров, именах и данных исследователей, данных о спонсоре, критериях отбора пациентов, количестве участников начавших и закончивших исследование, серьезных нежелательных эффектах, публикациях ассоциируемых с исследованием и конечных и промежуточных результатах.[[75]](#footnote-75)

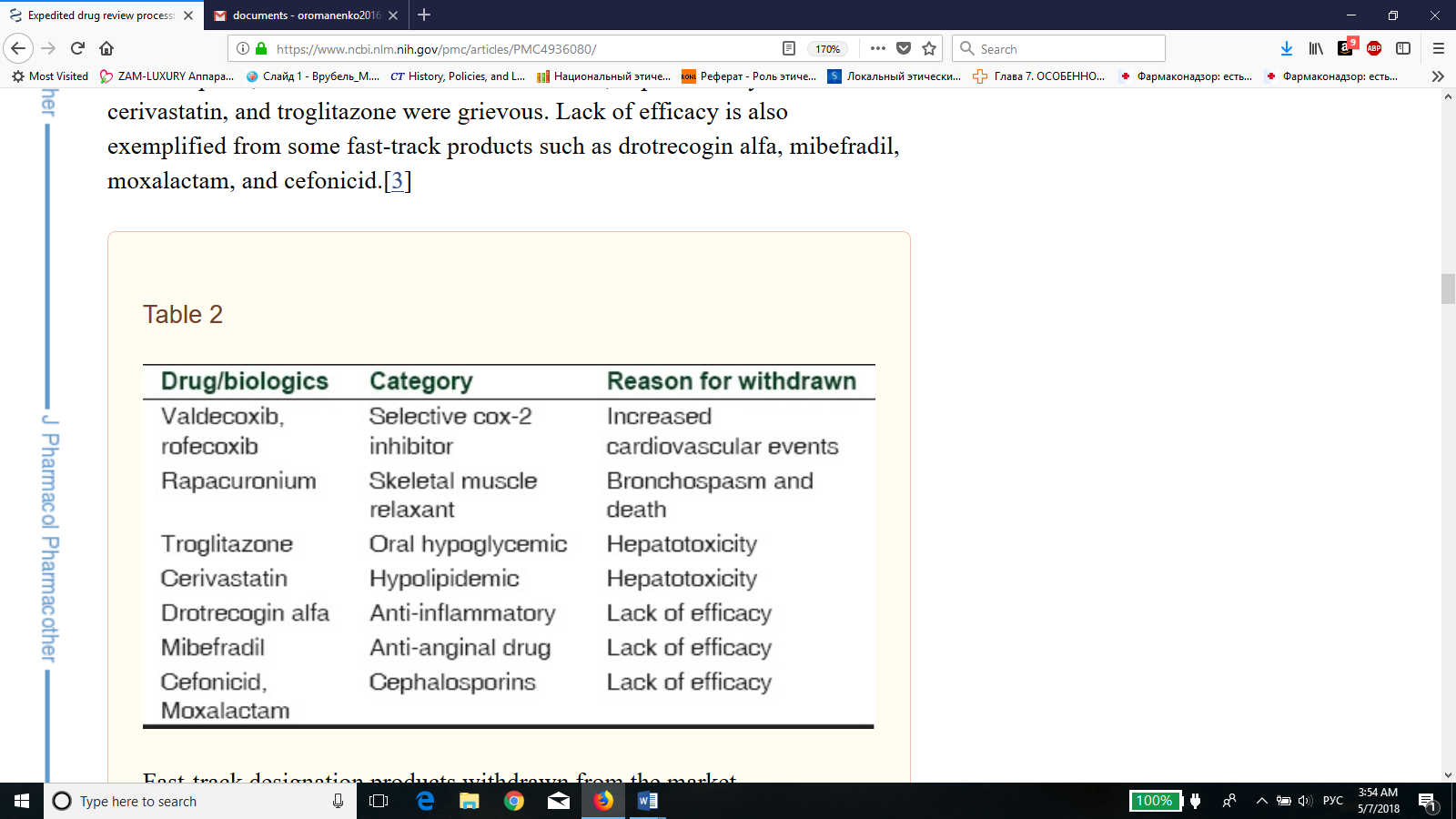
В Российской Федерации на сайте Минздрава в государственном реестре лекарственных средств[[76]](#footnote-76) находится информация о сроках клинического исследования, спонсоре и исследовательском центре, а также наименовании протокола. Информация представлена в трудной для понимания форме. Сайт министерства здравоохранения очень обширен, что значительно затрудняет поиск информации, следовательно, такое представление и месторасположение информации о клинических испытаниях нельзя назвать общедоступной, где даже люди, болеющие серьезными заболеваниями, заинтересованные в принятии участия в исследовании, могли бы легко с нею ознакомиться. Отсутствует информация о результатах и статусе клинического исследований, о побочных и нежелательных эффектах. Нет возможности найти клиническое исследование по заболеванию. Ознакомившись с приведенной в государственном реестре лекарственных средств информацией о клинических исследованиях, можно с уверенностью заявить, что она не предназначена для широкого круга заинтересованных лиц.

**Недостаточные сроки для рассмотрения документации исследуемых лекарственных средств.** Как видно из приведенной выше таблицы 1, сроки рассмотрения документации новых лекарственных средств с целью определения соотношения риска и пользы в ускоренном порядке ниже, чем сроки установленные в FDA. FDA подвергается постоянной критике за неспособность взвесить все факторы отвечающие за соотношения рисков и пользы ассоциируемых с новым лекарственным средством выпускаемым в продажу через ускоренный процесс рассмотрения документов. FDA разрешает выпуск нового лекарственного средства на основании предполагаемых, прогнозируемых результатов (surrogate endpoints)[[77]](#footnote-77) после проведения второй или третьей фаз клинического испытания.

Согласно данным анализа статистики FDA, опубликованного Национальным институтом здравоохранения (NIH) наглядно показано на сколько быстрее стал процесс выдачи разрешений. Так по годовалым отчетам FDA видно, что в 2011 году подучили разрешение на продажу 35 новых формул, в 2014 году 41 новую формулу и 2015 - 45 новых формул при среднем сроке рассмотрения 8.2 месяца.[[78]](#footnote-78) Многие лекарственные препараты, выпушенные на рынок, снимаются с продажи в связи с неэффективностью и опасностью для жизни. Приведенная ниже таблица дает пример непредвиденных результатов новых лекарственных средств, получивших разрешение на ускоренное рассмотрение выпуска в массовую продажу.

Возникает вопрос, если FDA не может обеспечить дальнейшей безопасности и эффективности лекарственных средств получивших разрешение по средством ускоренного процесса, затратив при этом больше времени на рассмотрение представленного пакета документов, то тогда как может Минздрав принять решение относительно лекарственного препарата заявленного на ускоренную процедуру, потратив при этом всего 5 месяцев (не более **80** дней – лекарственное средство; 10 дней-документы, **60** дней – качество и риск, т.е. 150 дней или 5 месяцев, ч.3 ст.26 ФЗ-61)?

Таблица 5 Снятые с продажи лекарственные средства, прошедшие по ускоренному процессу получения разрешения на употребление.



# Заключение

Представленное исследование позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Законодательство в сфере клинических исследований будет ужесточаться по средством развития административных процедур.
2. В связи с обоюдной заинтересованностью России и Соединённых Штатов в проведении клинических исследований на территории Российской Федерации, будет больше прикладываться усилий для создания механизмов сотрудничества между двумя регуляторными органами двух стран.
3. Так как по сравнению с законодательством США в Российском законодательстве установлены недостаточные сроки для рассмотрения документации и анализа соотношения рисков и пользы разрабатываемого препарата до того, как дать разрешение на выпуск препарата в продажу можно предположить, что сроки, указанные в действующей редакции ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» будут увеличены или приравнены к срокам, существующим в США.
4. Развитие информационных технологий в области контроля клинических исследований в конечном результате приведет к прозрачности, а именно: к упрощенному доступу к информации о клинических исследованиях. Представленная информация будет выходить за рамки указанной в протоколе, включая в себя статус КИ и его конечный результат. Было бы целесообразно создать отдельный сайт, схожий по своей структуре с ClinicalTrials.gov. Однако, для обязания спонсоров и клинических исследователей предоставлять информацию должно существовать юридическое основание с точным указанием что именно подлежит публикации на сайте.
5. Намеченная тенденция развития все большего контроля качества КИ по средством внедрения новых административных процедур, а так же стремление к прозрачности процесса проведения КИ поспособствует созданию баз данных нарушителей клинических исследований, схожих с теми, что уже существуют в Соединенных Штатах.
6. Отсутствие аккредитованных международными регуляторными органами лабораторий, также препятствует выходу Российских лекарственных средств на международный рынок. Следовательно, будет вестись работа по созданию лабораторий, соответствующих международным стандартам и дальнейшей их аккредитации.

# Перечень сокращений

**ЛС** – Лекарственное средство

**КИ** – Клиническое исследование

**CFR** (Code of Federal Regulation) – Свод федеральных законов США

**FDA** (Food and Drug Administration) – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами

**FDAMA** (Food and Drug Administration Modernization Act) – закон «О модернизации управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами» принятым Конгрессом США в 1997 году

**GCP** (Good Clinical Practice) – Надлежащая клиническая практика - международный этический стандарт планирования и проведения клинических исследований лекарственных средств для медицинского применения

**ICH** (International Conference on Harmonization) – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека

**IND** (Investigational New Drug Application) – Заявление подаваемое разработчиком в FDA с целью получения разрешения на проведения клинических исследований нового разрабатываемого лекарственно препарата на человеке.

**IRB** (Internal Review Board) - Локальной этический комитет, создаваемый для каждого конкретного исследования

**NDA** (New Drug Application) – заявление подаваемое в FDA с целью поучения разрешения на выпуск лекарственного средства в широкую продажу

**NIH** (National Institute of Health) – Национальный институт здравоохранения

**PDUFA** (Prescription Drug User Fee Act) –Закон «О сборах от пользователей рецептурных препаратов» принятый Конгрессом США в 1992 году

# Список литературы

**Международные нормативно-правовые акты**

1. Guideline For Good Clinical Practice E6(R1) Current Step 4 Version Dated 10 June 1996 [Electronic resource] : International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. Guideline. 1996. – Режим доступа : <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf>

**Международные договоры**

1. FDA - Russia, Statement Of Intent On Collaboration (English), **Statement Of Intent On Collaboration Between The Food And Drug Administration Of The United States Of America And Federal Service On Surveillance In Health Care And Social Development Of The Russian Federation. [Electronic resource] : FDA. – Режим доступа :** [**https://www.fda.gov/internationalprograms/agreements/memorandaofunderstanding/ucm217539.htm**](https://www.fda.gov/internationalprograms/agreements/memorandaofunderstanding/ucm217539.htm)

**Федеральные законы РФ**

О лекарственных средствах [Электронный ресурс] : федер. закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ. – Режим доступа : <http://base.garant.ru/12112037/>

Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс] : федер. закон от 24 марта 2010 г. № 61-ФЗ (в ред. от 28 декабря 2017). Режим доступа : <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/>

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Электронный ресурс] : федер. закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. Режим доступа : <http://base.garant.ru/57430472/>

**Постановления правительства и приказы**

1. Об утверждении правил ввоза на территорию российской федерации и вывоза за пределы территории российской федерации биологических материалов, полученных при проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения [Электронный ресурс] : Постановление правительства РФ от 3 сентября 2010 г. № 673. - Режим доступа : <http://base.garant.ru/12178570/>
2. Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата [Электронный ресурс] : Постановление правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714. - Режим доступа : <http://base.garant.ru/12178762/>
3. О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации [Электронный ресурс] : Постановление правительства РФ от 29 сентября 2010 г. № 771. - Режим доступа : <http://base.garant.ru/12179210/>
4. Об утверждении критериев отбора медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации [Электронный ресурс] : Постановление правительства РФ от 9 июля 2015 года № 691. – Режим доступа : <http://base.garant.ru/12179210/>
5. Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации [Электронный ресурс] : Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г. № 266. – Режим доступа : <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-RF-ot-19.06.2003-N-266/>
6. О комитете по этике [Электронный ресурс] : Приказ Росздравнадзора РФ от 17 августа 2007 г. № 2314-пр/07. - Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12055923/>
7. Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения [Электронный ресурс] : Приказ Мин. здравоохранения и соц. развития РФ от 23 августа 2010 г. № 703н. - Режим доступа : <http://base.garant.ru/12178738/>
8. Об утверждении порядка опубликования и размещения на официальном сайте министерства здравоохранения и социального развития российской федерации в сети "интернет" перечня медицинских организаций, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных препаратов [Электронный ресурс] : Приказ Мин. здравоохранения и соц. развития РФ от 26 августа 2010 г. № 752н. - Режим доступа : <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104297/>
9. Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения [Электронный ресурс] : Приказ Мин. здравоохранения и соц. развития РФ от 31 августа 2010 г. № 775н. - Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12079074/>
10. Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата [Электронный ресурс] : Постановление Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714. - Режим доступа : <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104843/>
11. Об утверждении формы реестра выданных разрешений (решений об отказе в выдаче разрешений) на ввоз на территорию Российской Федерации вывоз за пределы территории Российской Федерации биологических материалов (образцы биологических жидкостей, тканей, секретов и продуктов жизнедеятельности человека, физиологических и патологических выделений, мазков, соскобов, смывов, микроорганизмов, биопсийный материал), полученных при проведении клинического исследования [Электронный ресурс] : Приказ Мин. здравоохранения и соц. развития РФ от 2 ноября 2010. № 951н. – Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12080854/>
12. Об утверждении формы заявления о предоставлении свидетельства об аккредитации медицинской организации на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс] : Приказ Мин. здравоохранения и соц. развития РФ **от 3 декабря 2010 г. № 1073н. – Режим доступа :** <http://base.garant.ru/12181724/>
13. Об утверждении административного регламента министерства здравоохранения российской федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию российской федерации и вывоз за пределы территории российской федерации биологических материалов, полученных при проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения [Электронный ресурс] : Приказ Мин. здравоохранения и соц. развития РФ от 2 августа2012 г. № 61н. – Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70120370/>
14. Об утверждении административного регламента министерства здравоохранения российской федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию Российской Федерации конкретной партии зарегистрированных и (или) незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения клинических исследований лекарственных препаратов, конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения экспертизы лекарственных средств в целях осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов, конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента [Электронный ресурс] : приказ Мин. здравоохранения от 2 августа 2012 г. № 58н. – Режим доступа : <https://minjust.consultant.ru/documents/5255?items=1&page=1>
15. О признании утратившим силу приказа федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 17 августа 2007 года n 2314-пр/07 "О комитете по этике" [Электронный ресурс] : приказ Росздравнадзора от 29 августа 2012 г. № 1106-пр/12. - Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/902368673>
16. Об утверждении положения о совете по этике [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения от 29 ноября 2012 г. № 986н. - Режим доступа : <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142078/>
17. Об утверждении правил надлежащей производственной практики [Электронный ресурс] : Приказ Минпромторга РФ от 14. 06.2013 № 916. - Режим доступа : <http://base.garant.ru/70451198/>
18. О порядке дачи информированного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации формах информированного согласия на оказание медицинской помощи в рамках, клинической апробации методов профилактики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. [Электронный ресурс] : приказ Мин. здравоохранения от 21 июля 2015 г. № 474н. Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71062848/>
19. Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения от 24 августа 2017 г. № 558н. Режим доступа : <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_285813/>
20. О составе Совета по этике. [Электронный ресурс] : приказ Мин. здравоохранения от 30 октября 2017 г. № 878. - Режим доступа : <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MED&n=77906#0763554384029229>
21. Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при проведении плановых проверок при осуществлении федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств [Электронный ресурс] : приказ Росздравнадзора от 9 ноября 2017 г. № 9438. – Режим доступа : <http://pravo-med.ru/legislation/fz/13896/>
22. Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора. [Электронный ресурс] : приказ Росздравнадзора от 15 февраля 2017 г. № 1071. – Режим доступа : <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2017/4/12/1491982880.94002-1-17345.pdf>
23. Об утверждении административного регламента министерства здравоохранения российской федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 января 2018 г. № 20н. – Режим доступа : <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295610/>
24. Об утверждении Правил вывоза из Российской Федерации биологического материала, полученного при проведении клинического исследования биомедицинского клеточного продукта, для его изучения в целях данного клинического исследования (не вступило в силу) [Электронный ресурс] : Постановление Правительства РФ от 21 апреля 2018 г. № 480. – Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71830100/>

**Иные нормативные акты**

Стандарт отрасли. Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации [Электронный ресурс] : ОСТ 42-511-99 от 29.12.1998. Режим доступа : <http://base.garant.ru/4176097/>

Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика" [Электронный ресурс] : ГОСТ Р 52379-2005 от 27.09.2005 № 232-ст. Режим доступа : <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MED&n=19476#05107222431032293>

1. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика" [Электронный ресурс] ГОСТ Р ИСО 14155-2014. (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 04.06.2014 N 497-ст)  
   из информационного банка "Отраслевые технические нормы." – Режим доступа : <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=OTN&n=8425#09207348029726234>

Приложение к письму Росздранадзора от 03.02.2017 № 024-238/17 [Электронный ресурс] : Росздравнадзор. Режим доступа : <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2017/2/3/1486120190.85654-1-18018.pdf> ((дата обращения 05.05.2018).

**Нормативно-правовые акты США**

Part I: The 1906 Food and Drugs Act and Its Enforcement : About FDA / **U.S. Food and Drug Administration.** ] - Режим доступа : <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/FOrgsHistory/EvolvingPowers/ucm054819.htm>

Act of June 25, 1938 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), Public Law 75-717, 52 STAT 1040. [Electronic resource] - Режим доступа : <https://catalog.archives.gov/id/299847>

Public Law 87-181 OCT. 10, 1962 [Electronic resource] - Режим доступа : <https://prescriptiondrugs.procon.org/sourcefiles/1962Amendments.pdf>

Public Law 93-348, July 12, 1974 [Electronic resource] // National Institute of Health. – Режим доступа : <https://history.nih.gov/research/downloads/PL93-348.pdf>

Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) [Electronic resource] : FDA. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/>

1. PUBLIC LAW 105–115—NOV. 21, 1997 [Electronic resource] : 105th Congress. Режим доступа : <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf#page=16>

CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] : FDA. – Режим доступа : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=312>

Title 21--Food аnd Drugs, Chapter I--Food And Drug Administration,  
Department Of Health And Human Services Subchapter D--Drugs For Human Use [Part 312 -- Investigational New Drug Application](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312) Subpart B--Investigational New Drug Application (IND) [Electronic resource] : FDA. – Режим доступа : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.20>

Electronic Code of Regulations, Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 312, Subpart B, §312.30 [Electronic resource] : U.S. Government. Режим доступа : <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=bf14c8c6cf0fec4abb9c25d1f43ed20d&mc=true&node=se21.5.312_130&rgn=div8>

CFR – Code of Federal Regulations, Title 312. - Режим доступа : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=312>

Бельмонтский доклад. Этические принципы и рекомендации по защите человека при проведении исследований 18 апреля 1979 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://bioethics.uniongraduatecollege.edu/nih-grants/curriculum/pdf/Belmont_Report-Russian.pdf>

**Книги**

Хрестоматия Фармацевтического качества/ Ю.В. Подпружников, [ и др.] ; под общ. ред. А.А. Ишмухометова. – М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015. – 432 с : ил.

Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, с. 190

1. Фармакология. Химиотерапевтические средства / Гос. ком. Совета Министров СССР по науке и технике. АН СССР. ВИНИТИ. Т.12: , Клинические испытания лекарственных средств. - 1981

Управление клиническими исследованиями : учебное пособие по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств / [Белоусов Д. Ю. и др.] ; под общей редакцией Белоусова Д. Ю. [и др.]. - 1-е изд.. - Москва: Буки Веди : Изд-во ОКИ, 2018. - 672 с. . : цв. ил., портр., табл. ; 24 .

Клинические исследования лекарственных средств в России: Clinical trials in Russia. - М.: Б. и., 2002-.

1. Побочное действие лекарственных средств : Экспресс-информ. : Изд. Науч.-произв. об-ния "Союзмединформ" / Науч.-произв. об-ние "Союзмединформ.". - М. : Пульс, 1981-
2. Побочное действие лекарственных средств : Экспресс-информ. : Изд. Науч.-произв. об-ния "Союзмединформ" / Науч.-произв. об-ние "Союзмединформ.". - М. : Пульс, 1981-

Клинические испытания лекарственных средств : [Сб. статей / Науч. ред. к. м. н. Л.А. Серебряков]. - М. : ВИНИТИ, 1981. - 105 с. ; 21 см. - (Итоги науки и техники / ВИНИТИ . Серия "Фармакология. Химиотерапевтические средства" ; Т. 12).

**Статьи**

Маценко Е.И. Правовые проблемы договорного регулирования процесса клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения / Е. И. Маценко // Журнал правовых и экономических исследований. - 2013, - № 4. С. 113-119.

Кущенко В.В. Нормативно-правовое регулирование клинических исследований / В.В. Кущенко // Рациональная фармакопея в Кардиологии. - 2006. - №1. С. 93-98.

Иванчак А.И. Клинические исследования лекарственных средств в Российской Федерации: особенности правового регулирования / А.И. Иванчак, Б.А.Коберский // Международное и национальное право. – СПС «КонсультантПлюс».

Ермолаев Д.О. Клинические исследования на человеке: вопросы защиты прав и свобод человека и гражданина / Д.О. Ермолаев, В.С. Крассовский, Г.С. Хазанова, О.И. Хазанова // – СПС «КонсультантПлюс».

Жертвы «Снежка». История самых секретных ядерных испытаний СССР [Электронный ресурс] Аргументы и Факты, 14.09.2014. Режим доступа : <http://www.aif.ru/society/people/zhertvy_snezhka_istoriya_samyh_sekretnyh_yadernyh_ispytaniy_sssr> (дата обращения 20.04.2018).

Галлин, Д. И., Принципы и практика клинических исследований / Д. И. Галлин, Ф. П. Огнибене; под общ. ред. Г.Т. Сухих. – М. : Практическая Медицина, 2013. - С. 17.

Osadchuk, Svetlana. Drug Giants Turn to Russia for Tests / S. Osadchuk // the Moscow Times. – April 13, 2007. Lexis Nexis.

Flaherty M.P. Testing Tidal Wave Hits Overseas; On Distant Shores, Drug Firms Avoid Delays and – and Scrutiny / M.P. Flaherty, D. Nelson // The Washington Post. – December 18, 2000, - A section, Pg. A01. Lexis Nexis.

Levine G. Investigational New Drugs: Application, Process, and Trial / G.Levine, Abel N. // University of Pittsburgh School of Medicine and Pharmacy / J. Nucl. Med. Technol. 1990. – № 18. Ст. 236-242. Lexis Nexis.

The Durham-Humphrey Amendment [Electronic resource] : JAMA : 1952. № 149. - Режим доступа : <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/314797?redirect=true>

Akst, J. The Elixir Tragedy, 1937 [Electronic resource] : The Scientist. 2013. - Режим доступа : <https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/35714/title/The-Elixir-Tragedy--1937/>

The Durham-Humphrey Amendment [Electronic resource] : JAMA : 1952. № 149. - Режим доступа : <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/314797?redirect=true>

2 Fatal Diseases Focus of Inquiry [Electronic resource] : New York Times on the web, August 29, 1981. Режим доступа : <https://archive.nytimes.com/www.nytimes.com/library/national/science/aids/082981sci-aids.html> (дата обращения 02.04.2018).

Чудовищный эксперимент в США: врачи тайно заражали сифилисом здоровых людей. [Электронный ресурс] // Еженедельник "Аргументы и Факты" № 18 02/05/2012. Режим доступа : <http://www.aif.ru/health/life/33074> (дата обращения 05.03.2018)

Pfizer pulls leukemia drug from U.S. market [Electronic resource] : Reuters, 21.06.2010. Режим доступа : <https://www.reuters.com/article/us-pfizer-mylotarg-idUSTRE65K5QG20100621>

[Bakal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bakal%20CW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7386706), C.W., [Novick](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Novick%20LF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7386706), L. F.  [Marr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marr%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7386706), J.S., Mentally retarded hepatitis-B surface antigen carriers in NYC public school classes: a public health dilemma. NCBI. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1619463/>

American nuclear guinea pigs : three decades of radiation experiments on U.S. citizens. [Electronic resource] // Congressional hearings from the University of Nevada. 2010. Режим доступа : <http://contentdm.library.unr.edu/cdm/singleitem/collection/conghear/id/102#metajump>

Greene, Jeremy A. M.D., Ph.D., Podolsky, Scott H., M.D., Reform, Regulation, and Pharmaceuticals — The Kefauver– Harris Amendments at 50 [Electronic resource] // New England Journal of Medicine 2012. - Режим доступа : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1210007>

Studies Raise New Concerns Over FDA's Expedited Approval Designations, Supplemental Indications [Electronic resource] : Regulatory Affairs Professional Society, 24.09.2015. Режим доступа: <https://www.raps.org/regulatory-focus%E2%84%A2/news-articles/2015/9/studies-raise-new-concerns-over-fda-s-expedited-approval-designations,-supplemental-indications>

Drugs Receiving "Fast Track" Status Associated With Increased Safety Label Changes [Electronic resource] : Medical Bag, 27.09.2017. Режим доступа : <https://www.medicalbag.com/medicine/safety-concerns-with-drugs-receiving-expedited-fda-approval/article/695985/>

Rare Cancer Seen in 41 Homosexuals [Electronic resource] : New York Times. – archives, 1981. Режим доступа : <https://www.nytimes.com/1981/07/03/us/rare-cancer-seen-in-41-homosexuals.html>

The Doctor's World; Search for an Aids Drug is Case History in Frustration [Electronic resource] : New York Times. – archives, 1985. Режим доступа : <https://www.nytimes.com/1985/07/30/science/the-doctor-s-world-search-for-an-aids-drug-is-case-history-in-frustration.html>

Rock Hudson, Screen Idol, Dies At 59 [Electronic resourse]. New Your Times. – 1985 Режим доступа :<https://www.nytimes.com/1985/10/03/arts/rock-hudson-screen-idol-dies-at-59.html>

FDA worried drug was risky; now reports of deaths spark concern [Electronic resource] : CNN, 09.04.2018. Режим доступа : <https://edition.cnn.com/2018/04/09/health/parkinsons-drug-nuplazid-invs/index.html>

Akst, J. The Elixir Tragedy, 1937 [Electronic resource] / J. Akst // The Scientist. – 2013. – Режим доступа : <https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/35714/title/The-Elixir-Tragedy--1937/>

Do Drugs Approved Via Expedited Pathways Offer Greater Benefits? Study and Doctors Debate [Electronic resource] : Regulatory Affairs Professional Society, 09.08.2017. Режим доступа: <https://www.raps.org/news-articles/news-articles/2017/8/do-drugs-approved-via-expedited-pathways-offer-greater-benefits-study-and-doctors-debate> (дата обращения 09.04.2018).

Expedited drug review process: Fast, but flawed [Electronic resource] : NCBI, 2016. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936080/> (дата обращения 07.05.2018)

FDA Approvals: On a Fast-Track to Disaster [Electronic resource] : National Women’s Health Network, 2017/ Режим доступа: <https://nwhn.org/fda-on-fast-track-to-disaster/>

**Интернет ресурсы**

1. Гришаев С.П. [Комментарий](consultantplus://offline/ref=9623FE3EB571C7A558FEF5546A3E69CB5341009C2659AFEB178211E847b3I) к Федеральному закону от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" // СПС "КонсультантПлюс".

A History of the FDA and Drug Regulation in the United States [Electronic resource] : FDA. - Режим доступа : <https://www.fda.gov/downloads/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandingover-the-countermedicines/ucm093550.pdf>

1. Dr. Frances Kathleen Oldham Kelsey. [Electronic resource] Bibliography // National Institute of Health. - 2003. Режим доступа : <https://cfmedicine.nlm.nih.gov/physicians/biography_182.html>
2. The Tuskegee Timeline [Electronic resource] : CDC. Режим доступа : <https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm>
3. Human Radiation Experiments. [Electronic resource] // Atomic Heritage Foundation. 2017. Режим доступа : <https://www.atomicheritage.org/history/human-radiation-experiments>
4. FDA Debarment List (Drug Product Applications) [Electronic resource] // FDA. Режим доступа : <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/FDADebarmentList/default.htm>
5. Clinical Investigators - Disqualification Proceedings [Electronic resource] // FDA. Режим доступа : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/SDA/sdNavigation.cfm?sd=clinicalinvestigatorsdisqualificationproceedings&previewMode=true&displayAll=true>
6. The History of FDA Regulation of Biotechnology in the Twentieth Century [Electronic resource] : Harvard, 1990. Режим доступа : <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8965554/Stepp,_David_00.pdf?sequence=1>
7. Mullin, T. PDUFA Background and Reauthorization Process. [Electronic resource] : FDA, 15.06.2016. : <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM455134.pdf>
8. Fast Track [Electronic resource] : FDA. Режим доступа : <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>
9. Breakthrough Therapy Track [Electronic resource] : FDA. Режим доступа: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm>
10. Priority Review [Electronic resource] : FDA. Режим доступа : <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405405.htm>
11. FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia Indications [Electronic resource] : FDA News Release, FDA, 21.06.2010. Режим доступа :<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574507.htm>
12. Characteristics of efficacy evidence supporting approval of supplemental indications for prescription drugs in United States, 2005-14: systematic review [Electronic resource] : BMJ, 17.08.2015. Режим доступа : <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h4679>
13. Clinical Trials [Electronic resource] : International Committee of Medical Journal Editors. Режим доступа : <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>
14. HHS and NIH take steps to enhance transparency of clinical trial results [Electronic resource] : FDA News Release, FDA, 19.11.2014. Режим доступа: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/hhs-nih-take-steps-enhance-transparency-clinical-trial-results>
15. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Electronic resourse] : ICH. Режим доступа: <http://www.ich.org/home.html>
16. CDER Approval Times for Priority and Standard NDAs and BLAs Calendar Years 1993 – 2016 ) [Electronic resource] : FDA. Режим доступа : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM540942.pdf>
17. Development & Approval Process (Drugs) [Electronic resource] : FDA. Режим доступа : <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/default.htm>
18. Institutional Review Board [Electronic resource] : Cornell University. Режим доступа : <https://www.irb.cornell.edu/faq/>

**Сайты:**

1. База данных клинических исследований США [Electronic resource] : NIH. Режим доступа : [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)

Информация о клиническом испытании проводимом в Санкт-Петербурге на сайте ClinicalTrials.gov [Electronic resource] : NIH. Режим доступа : : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02102204?rslt=With&cntry=RU&city=Saint+Petersburg&rank=10>

Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [Электронный ресурс] : Министерство здравоохранения РФ. Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitionReg.aspx?PermYear=0&DateBeg=&DateEnd=&DateInc=&NumInc=&RegNm=&Statement=&Protocol=&Qualifier=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=&LFDos=&Producer=&Recearcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_per>

# Список иллюстративного материала

Таблица 1 – Список нарушителей клинических исследований

Таблица 2 – Список врачей, лишенных права участия в клинических исследованиях

Таблица 3 – Сравнительный анализ сроков в клинических исследованиях, установленных законодательством в РФ и США

Таблица 4 – Сроки рассмотрения заявлений в FDA

Таблица 5 – Снятые с продажи лекарственные средства, прошедшие по ускоренному процессу получения разрешения на употребление.

1. Part I: The 1906 Food and Drugs Act and Its Enforcement : About FDA / **U.S. Food and Drug Administration. URL :** <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/FOrgsHistory/EvolvingPowers/ucm054819.htm> (дата обращения : 20.02.2018). [↑](#footnote-ref-1)
2. Act of June 25, 1938 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), Public Law 75-717, 52 STAT 1040. URL : <https://catalog.archives.gov/id/299847> (дата обращения : 20.02.2018) [↑](#footnote-ref-2)
3. Akst, J. The Elixir Tragedy, 1937 [Electronic resource] : The Scientist. 2013. URL : <https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/35714/title/The-Elixir-Tragedy--1937/> (дата обращения : 20.02.2018). [↑](#footnote-ref-3)
4. Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, C. 28 [↑](#footnote-ref-4)
5. The Durham-Humphrey Amendment [Electronic resource] : JAMA : 1952. № 149. URL : <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/314797?redirect=true> (дата обращения 20.02.2018). [↑](#footnote-ref-5)
6. A History of the FDA and Drug Regulation in the United States [Electronic resource] : FDA. URL : <https://www.fda.gov/downloads/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandingover-the-countermedicines/ucm093550.pdf> (дата обращения 20.02.2018). [↑](#footnote-ref-6)
7. Public Law 87-181 OCT. 10, 1962 [Electronic resource] : URL <https://prescriptiondrugs.procon.org/sourcefiles/1962Amendments.pdf> (дата обращения 20.02.2018). [↑](#footnote-ref-7)
8. Greene, Jeremy A. M.D., Ph.D., Podolsky, Scott H., M.D., Reform, Regulation, and Pharmaceuticals — The Kefauver– Harris Amendments at 50 [Electronic resource] // New England Journal of Medicine 2012. URL : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1210007> (дата обращения 20.02.2018). [↑](#footnote-ref-8)
9. Ю. В. Подпружников, Хрестоматия Фармацевтического Качества / Ю. Подпружников ; под общ. ред. А.А. Ишмухаметова. - М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015, С. 154. [↑](#footnote-ref-9)
10. Dr. Frances Kathleen Oldham Kelsey. Bibliography // National Institute of Health. - 2003. URL : <https://cfmedicine.nlm.nih.gov/physicians/biography_182.html> (дата обращения 25.02.2018). [↑](#footnote-ref-10)
11. Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, C. 31 [↑](#footnote-ref-11)
12. CFR – Code of Federal Regulations, Title 312. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=312> (дата обращения 25.02.2018). [↑](#footnote-ref-12)
13. Галлин, Д. И., Принципы и практика клинических исследований / Д. И. Галлин, Огнибене Ф. П; под общ. ред. Г.Т. Сухих. – М. : Практическая Медицина, 2013. - С. 17. [↑](#footnote-ref-13)
14. [Bakal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bakal%20CW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7386706), C.W., [Novick](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Novick%20LF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7386706), L. F.  [Marr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marr%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7386706), J.S., Mentally retarded hepatitis-B surface antigen carriers in NYC public school classes: a public health dilemma. NCBI. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1619463/> [↑](#footnote-ref-14)
15. <https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm> (дата обращения 05.03.2018). [↑](#footnote-ref-15)
16. Чудовищный эксперимент в США: врачи тайно заражали сифилисом здоровых людей. [Электронный ресурс] // Еженедельник "Аргументы и Факты" № 18 02/05/2012. URL : <http://www.aif.ru/health/life/33074> (дата обращения 05.03.2018) [↑](#footnote-ref-16)
17. Human Radiation Experiments. [Electronic resource] // Atomic Heritage Foundation. 2017. URL : <https://www.atomicheritage.org/history/human-radiation-experiments> (дата обращения 05.03.2018) [↑](#footnote-ref-17)
18. American nuclear guinea pigs : three decades of radiation experiments on U.S. citizens. [Electronic resource] // Congressional hearings from the University of Nevada. 2010. URL : <http://contentdm.library.unr.edu/cdm/singleitem/collection/conghear/id/102#metajump> (дата обращения 05.03.2018) [↑](#footnote-ref-18)
19. Public Law 93-348, July 12, 1974 [Electronic resource] // National Institute of Health. URL : <https://history.nih.gov/research/downloads/PL93-348.pdf> (дата обращения 05.03.2018) [↑](#footnote-ref-19)
20. Бельмонтский доклад. Этические принципы и рекомендации по защите человека при проведении исследований 18 апреля 1979 г. [Электронный ресурс]. URL : <http://bioethics.uniongraduatecollege.edu/nih-grants/curriculum/pdf/Belmont_Report-Russian.pdf> (дата обращения 05.03.2018) [↑](#footnote-ref-20)
21. Там же [↑](#footnote-ref-21)
22. Там же [↑](#footnote-ref-22)
23. Ю. В. Подпружников, Хрестоматия Фармацевтического Качества / Ю. Подпружников ; под общ. ред. А.А. Ишмухаметова. - М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015, С. 158. [↑](#footnote-ref-23)
24. FDA Debarment List (Drug Product Applications) [Electronic resource] // FDA. URL : <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/FDADebarmentList/default.htm> (дата обращения 04.05.2018). [↑](#footnote-ref-24)
25. Clinical Investigators - Disqualification Proceedings [Electronic resource] // FDA. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/SDA/sdNavigation.cfm?sd=clinicalinvestigatorsdisqualificationproceedings&previewMode=true&displayAll=true> (дата обращения 04.05.2018). [↑](#footnote-ref-25)
26. Ю. В. Подпружников, Хрестоматия Фармацевтического Качества / Ю. Подпружников ; под общ. ред. А.А. Ишмухаметова. - М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015, С. 160. [↑](#footnote-ref-26)
27. "ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика" [Электронный ресурс] : ГОСТ от 27.09.2005 № 232-ст. Доступ из правовой системы «Консультант Плюс». [↑](#footnote-ref-27)
28. 2 Fatal Diseases Focus of Inquiry [Electronic resource] : New York Times on the web, August 29, 1981. URL : <https://archive.nytimes.com/www.nytimes.com/library/national/science/aids/082981sci-aids.html> (дата обращения 02.04.2018). [↑](#footnote-ref-28)
29. Rare Cancer Seen in 41 Homosexuals [Electronic resource] : New York Times. – archives, 1981. URL : <https://www.nytimes.com/1981/07/03/us/rare-cancer-seen-in-41-homosexuals.html> (дата обращения 02.04.2018). [↑](#footnote-ref-29)
30. The Doctor's World; Search for an Aids Drug is Case History in Frustration [Electronic resource] : New York Times. – archives, 1985. URL : <https://www.nytimes.com/1985/07/30/science/the-doctor-s-world-search-for-an-aids-drug-is-case-history-in-frustration.html> (дата обращения 02.04.2018). [↑](#footnote-ref-30)
31. Rock Hudson, Screen Idol, Dies At 59 (дата обращения 02.04.2018).<https://www.nytimes.com/1985/10/03/arts/rock-hudson-screen-idol-dies-at-59.html> (дата обращения 02.04.2018). [↑](#footnote-ref-31)
32. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] : FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=312> (дата обращения 02.04.2018). [↑](#footnote-ref-32)
33. Levine, G., Abel N., Investigational New Drugs: Application, Process, and Trial [Electronic resource] : University of Piusburgh Schools of Medicine and Pharmacy, 1990. URL : <http://tech.snmjournals.org/content/18/4/236.full.pdf> (дата обращения 02.04.2018). [↑](#footnote-ref-33)
34. The History of FDA Regulation of Biotechnology in the Twentieth Century [Electronic resource] : Harvard, 1990. URL :

    <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8965554/Stepp,_David_00.pdf?sequence=1> (дата обращения 02.04.2018). [↑](#footnote-ref-34)
35. Mullin, T. PDUFA Background and Reauthorization Process. [Electronic resource] : FDA, 15.06.2016. URL :

    <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM455134.pdf> (дата обращения 08.04.2018) [↑](#footnote-ref-35)
36. Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) [Electronic resource] : FDA. URL : <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/> (дата обращения 08.04.2018) [↑](#footnote-ref-36)
37. Fast Track [Electronic resource] : FDA. URL : <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm> (дата обращения 12.04.2018). [↑](#footnote-ref-37)
38. Breakthrough Therapy Track [Electronic resource] : FDA. URL : <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm> (дата обращения 12.04.2018). [↑](#footnote-ref-38)
39. <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/default.htm> [↑](#footnote-ref-39)
40. Priority Review [Electronic resource] : FDA. URL : <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405405.htm> (дата обращения 12.04.2018). [↑](#footnote-ref-40)
41. # Pfizer pulls leukemia drug from U.S. market [Electronic resource] : Reuters, 21.06.2010. URL :

    <https://www.reuters.com/article/us-pfizer-mylotarg-idUSTRE65K5QG20100621> (дата обращения 16.04.2018). [↑](#footnote-ref-41)
42. Studies Raise New Concerns Over FDA's Expedited Approval Designations, Supplemental Indications [Electronic resource] : Regulatory Affairs Professional Society, 24.09.2015. URL : <https://www.raps.org/regulatory-focus%E2%84%A2/news-articles/2015/9/studies-raise-new-concerns-over-fda-s-expedited-approval-designations,-supplemental-indications> [↑](#footnote-ref-42)
43. FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia Indications [Electronic resource] : FDA News Release, FDA, 21.06.2010. URL :<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574507.htm> (дата обращения 18.04.2010). [↑](#footnote-ref-43)
44. FDA worried drug was risky; now reports of deaths spark concern [Electronic resource] : CNN, 09.04.2018. URL : <https://edition.cnn.com/2018/04/09/health/parkinsons-drug-nuplazid-invs/index.html> (дата обращения 18.04.2010). [↑](#footnote-ref-44)
45. Drugs Receiving "Fast Track" Status Associated With Increased Safety Label Changes [Electronic resource] : Medical Bag, 27.09.2017. URL : <https://www.medicalbag.com/medicine/safety-concerns-with-drugs-receiving-expedited-fda-approval/article/695985/> (дата обращения 18.04.2010). [↑](#footnote-ref-45)
46. Do Drugs Approved Via Expedited Pathways Offer Greater Benefits? Study and Doctors Debate [Electronic resource] : Regulatory Affairs Professional Society, 09.08.2017. URL : <https://www.raps.org/news-articles/news-articles/2017/8/do-drugs-approved-via-expedited-pathways-offer-greater-benefits-study-and-doctors-debate> (дата обращения 09.04.2018). [↑](#footnote-ref-46)
47. Characteristics of efficacy evidence supporting approval of supplemental indications for prescription drugs in United States, 2005-14: systematic review [Electronic resource] : BMJ, 17.08.2015. URL : <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h4679> (дата обращения 09.04.2018). [↑](#footnote-ref-47)
48. PUBLIC LAW 105–115—NOV. 21, 1997 [Electronic resource] : 105th Congress. URL : <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf#page=16> (дата обращения 09.04.2018). [↑](#footnote-ref-48)
49. Clinical Trials [Electronic resource] : International Committee of Medical Journal Editors. URL : <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html> (дата обращения 01.05.2018). [↑](#footnote-ref-49)
50. HHS and NIH take steps to enhance transparency of clinical trial results [Electronic resource] : FDA News Release, FDA, 19.11.2014. URL : <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/hhs-nih-take-steps-enhance-transparency-clinical-trial-results> (дата обращения 01.05.2018). [↑](#footnote-ref-50)
51. Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, C. 28 [↑](#footnote-ref-51)
52. Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, C. 12 [↑](#footnote-ref-52)
53. Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, C. 14. [↑](#footnote-ref-53)
54. Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, C. 16. [↑](#footnote-ref-54)
55. Бабаян Э.А., Уткин О.Б., Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах/ Медицина. М., 1982, C. 50. [↑](#footnote-ref-55)
56. Жертвы «Снежка». История самых секретных ядерных испытаний СССР [Электронный ресурс] Аргументы и Факты, 14.09.2014. URL : <http://www.aif.ru/society/people/zhertvy_snezhka_istoriya_samyh_sekretnyh_yadernyh_ispytaniy_sssr> (дата обращения 20.04.2018). [↑](#footnote-ref-56)
57. «О совершенствовании работы по внешнему контролю качества клинических лабораторных исследований» [Электронный ресурс] : приказ минздравмедпрома РФ от 26.01.1994 г. № 9. Доступ из справ.- правовой системы «КонсультантПлюс» [↑](#footnote-ref-57)
58. «О лекарственных средствах» [Электронный ресурс] : федер. закон от 22.06.1988 г. № 86 - ФЗ. Доступ из справ.- правовой системы «КонсультантПлюс» URL : <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=83340&fld=134&dst=100010,0&rnd=0.17652618167471568#05457854998645378> (дата обращения 20.04.2018). [↑](#footnote-ref-58)
59. Постатейный комментарий к Федеральному Закону РФ

    от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ "О лекарственных средствах" [Электронный ресурс] : Ассоциация лесопользователей, 2000. URL :

    <http://www.alppp.ru/law/hozjajstvennaja-dejatelnost/torgovlja/52/postatejnyj-kommentarij-k-federalnomu-zakonu-rf-ot-22-06-1998-g---86-fz-o-lekarstvennyh-sr.html> (дата обращения 01.05.2018). [↑](#footnote-ref-59)
60. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Electronic resourse] : ICH. URL : <http://www.ich.org/home.html> (дата обращения 01.05.2018). [↑](#footnote-ref-60)
61. "ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика" [Электронный ресурс] : ГОСТ от 27.09.2005 № 232-ст. Доступ из правовой системы «Консультант Плюс». [↑](#footnote-ref-61)
62. "Об обращении лекарственных средств" [Электронный ресурс] : федер. закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 01.01.2018). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» [↑](#footnote-ref-62)
63. При проведении КИ в США государственная регистрация не требуется. Компания-производитель подает в FDA заявление (IND) и пакет документов на исследуемый препарат с целью получения разрешения на проведения КИ с участием человека на территории США. [↑](#footnote-ref-63)
64. Title 21--Food аnd Drugs, Chapter I--Food And Drug Administration,  
    Department Of Health And Human Services Subchapter D--Drugs For Human Use [Part 312 -- Investigational New Drug Application](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312) Subpart B--Investigational New Drug Application (IND) [Electronic resource] : FDA. URL :

    <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.20> (дата обращения 23.04.2018). [↑](#footnote-ref-64)
65. Там же. [↑](#footnote-ref-65)
66. CDER Approval Times for Priority and Standard NDAs and BLAs Calendar Years 1993 – 2016 ) [Electronic resource] : FDA. URL :

    <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM540942.pdf> (дата обращения 23.04.2018). [↑](#footnote-ref-66)
67. Там же [↑](#footnote-ref-67)
68. Development & Approval Process (Drugs) [Electronic resource] : FDA. URL :

    <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/default.htm> (дата обращения 23.04.2018). [↑](#footnote-ref-68)
69. Electronic Code of Regulations, Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 312, Subpart B, §312.30 [Electronic resource] : U.S. Government. URL : <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=bf14c8c6cf0fec4abb9c25d1f43ed20d&mc=true&node=se21.5.312_130&rgn=div8> (дата обращения 29.04.2018). [↑](#footnote-ref-69)
70. Institutional Review Board [Electronic resource] : Cornell University. URL : <https://www.irb.cornell.edu/faq/> [↑](#footnote-ref-70)
71. Testing Tidal Waves Hits Overseas; On Distant Shores Drug Firms Avoid Delays - and Scrutiny [Electronic resource] : The Washington Post, Section A, Pg A01, 18.12.2000. LEXIS NEXIS. (дата обращения 02.25.2018). [↑](#footnote-ref-71)
72. Компанией Maxim Pharmaceuticals были нарушены этические принципы. Информация об отказе FDA в проведение клинических испытаний на людях в Соединенных Штатах была утаена не только от Минздрава РФ. Согласно журналистскому расследованию, Maxim Pharmaceuticals проводили клинические исследования в Бельгии, Израиле, Великобритании. Не одной из стран данные об отказе FDA не были раскрыты. [↑](#footnote-ref-72)
73. FDA - Russia, Statement of Intent on Collaboration (English) [Electronic resource] : FDA. URL : <https://www.fda.gov/InternationalPrograms/Agreements/MemorandaofUnderstanding/ucm217539.htm> (дата обращения 05.05.2018). [↑](#footnote-ref-73)
74. Приложение к письму Росздранадзора от 03.02.2017 № 024-238/17 [Электронный ресурс] : Росздравнадзор. URL : <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2017/2/3/1486120190.85654-1-18018.pdf> ((дата обращения 05.05.2018). [↑](#footnote-ref-74)
75. С примером о том как выглядит информация о клиническом испытании проводимом в Санкт-Петербурге на сайте ClinicalTrials.gov можно ознакомится пройдя по ссылке <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02102204?rslt=With&cntry=RU&city=Saint+Petersburg&rank=10> (дата обращения 07.05.2018) [↑](#footnote-ref-75)
76. С Реестром выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов можно ознакомится пройдя по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitionReg.aspx?PermYear=0&DateBeg=&DateEnd=&DateInc=&NumInc=&RegNm=&Statement=&Protocol=&Qualifier=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=&LFDos=&Producer=&Recearcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_per> (дата обращения 07.05.2018) [↑](#footnote-ref-76)
77. # FDA Approvals: On a Fast-Track to Disaster [Electronic resource] : National Women’s Health Network, 2017/ URL : <https://nwhn.org/fda-on-fast-track-to-disaster/> (дата обращения 07.05.2018)

    [↑](#footnote-ref-77)
78. # Expedited drug review process: Fast, but flawed [Electronic resource] : NCBI, 2016. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936080/> (дата обращения 07.05.2018)

    [↑](#footnote-ref-78)