



Ю.Н. Линькова 

## Отечественная регуляторная система в области клинических исследований соответствует международным подходам

*Акционерное общество «БИОКАД»,  
вн. тер. г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1,  
Санкт-Петербург, 198515, Российская Федерация*

### РЕЗЮМЕ

Клинические исследования являются важнейшей стадией разработки эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Своими взглядами на регулирование клинических исследований в Российской Федерации делится заместитель генерального директора по клинической разработке и исследованиям АО «БИОКАД» кандидат медицинских наук Ю.Н. Линькова.

**Ключевые слова:** клинические исследования; система регулирования клинических исследований; регуляторика; регистрация лекарственных препаратов; разработка лекарственных препаратов; ускоренная регистрация

**Для цитирования:** Линькова Ю.Н. Отечественная регуляторная система в области клинических исследований соответствует международным подходам. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(4):488–492. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-4-488-492>

Yulia N. Linkova 

## Russian Regulatory System for Clinical Trials Is Consistent with International Approaches

*BIOCAD JSC,  
38/1 Svyazi St., Strelna, St Petersburg 198515, Russian Federation*

### ABSTRACT

Clinical trials are the most important stage in the development of effective and safe medicinal products. Yu.N. Linkova, Candidate of Medical Sciences, Vice President for Clinical Research and Development at BIOCAD, shares her perspective on clinical trial regulation in the Russian Federation.

**Keywords:** clinical trials; regulatory system for clinical trials; medicines regulation; authorisation of medicinal products; drug development; accelerated marketing authorisation

**For citation:** Linkova Yu.N. Russian regulatory system for clinical trials is consistent with international approaches. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(4):488–492. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-4-488-492>



## **Юлия ЛИНЬКОВА: «Отечественная регуляторная система в области клинических исследований соответствует международным подходам»**

**– Юлия Николаевна, в компании BIOCAD вы отвечаете за проведение клинических исследований лекарственных препаратов. Разработка новых препаратов – одна из важнейших задач современной фармацевтической отрасли России. Насколько, по вашему мнению, регулирование проведения клинических исследований в Российской Федерации адаптировано под разработку новых лекарственных препаратов?**

В целом регулирование проведения клинических исследований в Российской Федерации созвучно с международными подходами. В высокоэффективном и безопасном препарате, по сути, заинтересованы и регуляторные органы, и фармацевтическая компания, и пациенты. На наш взгляд, за последнее десятилетие все три стороны процесса стали гораздо теснее сотрудничать между собой, более гибко (на основании доказательных научных сведений) оценивать имеющиеся риски и возможности при разработке того или иного препарата.

Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. № 36 были внесены изменения в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, открывшие широкие возможности для быстрого обеспечения потребности системы здравоохранения в новых лекарственных препаратах. Если смотреть со стороны фармацевтической компании, нельзя не отметить важность механизмов ранней регистрации новых препаратов. Они значительно изменяют наши возможности по клинической разработке. Если бы они не существовали, во многих случаях нам пришлось бы отказаться от своих идей. Конечно, внедрение дополнительных механизмов, таких

как ускоренная процедура рассмотрения документов для регистрации нового препарата (ускоренная экспертиза), в том числе прорывной терапии, и регистрация препаратов на основе сокращенных клинических данных (условная регистрация), дают дополнительную основу для гибкого подхода к регистрации и клинической разработке препарата.

Проиллюстрирую потенциал ранней регистрации примером. Допустим, есть препарат для лечения пациентов с тяжелым заболеванием. Получены данные несравнительного клинического исследования: эффективность этого препарата в несколько раз превышает исторический контроль, профиль безопасности благоприятный. С одной стороны, мы знаем, что рандомизированное клиническое исследование – «золотой стандарт» при разработке нового препарата, но, с другой стороны, уже на данном этапе видим очевидные преимущества этого препарата. Проведение крупного клинического исследования может отложить регистрацию препарата на годы, а он нужен здесь и сейчас. Вот тут и возникает необходимость тщательной оценки всех рисков и возможностей управления ими. Мы рады констатировать, что в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) внедряются лучшие мировые практики для ускорения вывода лекарственных препаратов на рынок в тех случаях, где это необходимо.

**– Есть ли существенные различия отечественной и зарубежных систем регулирования?**

На наш взгляд, принципиальных отличий нет, однако везде есть свои особенности. Если сравнивать мировые подходы к требованиям к клинической разработке препаратов, регуляторика

Российской Федерации может быть отнесена к достаточно консервативным. Плюсы состоят в безусловной надежности применяемых подходов, минусы могут быть хорошо проиллюстрированы примером Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), которые изначально имели полярные взгляды на разработку биоаналогов. Возьмем пример с низкомолекулярными гепаринами. EMA причисляли их к биоаналогам и требовали проведения сравнительных клинических исследований, а FDA – к полусинтетическим препаратам и не требовали такового. После того как фармацевтические компании стали отказываться проводить регистрационные клинические исследования, EMA пересмотрели свои требования.

**– Появились ли сложности при переходе от национальной системы регулирования к системе регулирования ЕАЭС?**

Безусловно, при смене или внедрении новых законодательных требований всегда есть некоторые затруднения в процессах, декларированных новыми нормативно-правовыми актами, как со стороны бизнеса, так и со стороны государства. Сейчас время, когда вся нормативная база ЕАЭС находится на начальной стадии практического применения и выявляются пробелы законодательства в реальных процессах регистрации лекарственных средств. Но важно отметить: есть понимание, что для фармацевтических компаний и отрасли в целом требуется время на перестройку процессов. Регуляторные механизмы ЕАЭС позволяют нивелировать правовые пробелы законодательства и находить пути решения в ускорении регистрационных процессов. У ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России даже есть собственный telegram-канал с ответами на сложные или часто задаваемые заявителями вопросы<sup>1</sup>. Таким образом, сейчас реализуется активная совместная работа регуляторных органов и производителя в целях выстраивания системы реального правоприменения законодательства ЕАЭС.

Законодательство ЕАЭС меняет внутренние процессы, подходы к формированию документов и проведению исследований в фармацевтических компаниях, и во многом в лучшую сторону. Например, в отношении регистрационного досье: формат ОТД (общий технический документ) ЕАЭС является аналогичным формату международного досье STD (common technical document), который достаточно давно внедрен

в компании, со времени начала международных процессов регистрации. Для нас это унификация досье в едином формате, так как требования Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» подразумевали иную структуру досье, и приходилось формировать отдельное досье. Что касается требований по объему исследований, предоставляемых в досье ЕАЭС, на наш взгляд, они являются объективными и достаточными и не представляют затруднения при их формировании.

**– Насколько руководства и требования ЕАЭС по клиническим исследованиям соответствуют современным подходам международных регуляторных органов?**

В целом подходы ЕАЭС во многом гармонизированы с другими ведущими международными регуляторными органами. Как правило, это необходимая мера, поскольку большинство фармацевтических компаний проводят единое регистрационное клиническое исследование для всех регионов, исключая только ряд стран, таких как Китай, имеющих специфические строгие требования к изучению влияния этнического фактора.

Существует формальное препятствие, касающееся сертификации клинических центров и аналитических лабораторий. Международные регуляторные органы не всегда доверяют статусам GCP исследовательских центров, расположенных в Российской Федерации, и часто желают видеть в регистрационном файле международные сертификаты GCP/GLP, например, GLP ОЭСР.

Регуляторные органы некоторых стран требуют предоставления дополнительных документов, зачастую дублирующих информацию, представленную в других разделах. Иногда мы наблюдаем устоявшийся последовательный алгоритм рассмотрения документации, что в целом удлиняет сроки получения разрешения на проведение клинического исследования. В этом плане проведение клинических исследований согласно ЕАЭС является более комфортным для нас.

**– Что хотелось бы изменить в этой области?**

Многие вопросы формирования общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза удается эффективно решать благодаря участию представителей компании в заседаниях профильной рабочей группы.

<sup>1</sup> <https://t.me/regmedcentre>

Для разработчиков важным аспектом практического применения регуляторики является научное консультирование перед подачей заявления на регистрацию. В настоящее время экспертное учреждение не может консультировать разработчиков в рамках установленной процедуры, хотя сама возможность для такого консультирования предусмотрена законодательством ЕАЭС. Совместные усилия экспертного учреждения и разработчика лекарственного препарата позволяют сократить время его пути до пациента. Так, например, в определенных случаях могут быть выработаны и согласованы возможности отступить от стандартного пути разработки, например использовать суррогатные маркеры эффективности или иной дизайн исследования. Важно отметить, что крайне желательным является осуществление консультирования теми же экспертами, которые в последующем будут проводить оценку регистрационного досье. В развитых регуляторных системах США и Европейского союза применяется комплексная многоступенчатая система научного консультирования разработчиков лекарственных препаратов, востребованная системой здравоохранения.

В России тоже необходима подобная процедура. Внедрение различных типов научного консультирования позволит организовать эффективную поддержку разработки инновационных лекарственных препаратов и ускорит доступ таких препаратов для пациентов. Но важно учесть имеющийся опыт такого консультирования и в других странах, который при всех достоинствах часто имеет существенный недостаток – пространственные формулировки и неоднозначные ответы.

**– Как вы оцениваете работу отечественной регуляторной системы с точки зрения вывода на рынок оригинальных препаратов, в том числе орфанных?**

Безусловно, мы высоко оцениваем работу отечественной регуляторной системы. В нашем понимании она соответствует международным подходам. В настоящее время разработан механизм условной регистрации, он стимулирует к разработке сложных адаптивных дизайнов клинических исследований, позволяющих получить регистрационное удостоверение в более ранние сроки без потери доказательности полученных данных.

При клинической разработке орфанных препаратов зачастую не представляется возможным идти по строгому консервативному сценарию ввиду редкой встречаемости заболеваний.

Со своей стороны, в таких случаях мы осторожно, ориентируясь на международный опыт (если таковой есть), базируясь на доказательности получаемых в клиническом исследовании сведений и необходимости обеспечить безопасность участников исследования, отказываемся от определенных элементов «стандартной» клинической разработки. Российские регуляторные органы оценивают дизайны наших исследований, анализируют обоснования и либо разрешает проведение исследования, либо требует внесения определенных корректив. Это приобретает особую актуальность при разработке генотерапевтических препаратов, которые часто предназначены для лечения именно орфанных заболеваний. Поскольку накопленного мирового опыта в разработке таких препаратов недостаточно, требуется проведение детальной и тщательной экспертизы как с нашей стороны, так и со стороны государства. В пайплайне компании сейчас имеется 3 генотерапевтических препарата на стадии клинических исследований и 3 препарата на более ранних стадиях. Для каждого заболевания, при которых применяются эти препараты, разработан свой уникальный путь клинической разработки.

**– Представители отечественных компаний, разрабатывающих оригинальные препараты, часто заявляют об избыточности требований к клиническим исследованиям для целей регистрации. Согласны ли вы с таким мнением?**

Конечно, Россия для нас была и будет основной страной для внедрения в практику высокотехнологичных препаратов, но мы ориентированы также и на международный рынок, поэтому гармонизация требований с международными подходами – это то, что нам понятно и необходимо. Не считаем избыточными требования к клиническим исследованиям в целом. Конечно, нам интересны как можно более гибкие подходы к клинической разработке и регистрации там, где это обосновано. Мы со своей стороны брали бы на себя обязательства представления на пострегистрационном этапе данных по фармаконадзору, пострегистрационных исследований безопасности, результатов использования препарата в реальной клинической практике. В нашей компании есть все средства для получения таких данных.

Не могу не отметить, учитывая опыт общения с регуляторными органами многих стран в последние годы, очень компетентный экспертный уровень именно в России. Есть возможность

на высоком научном уровне получать экспертную оценку в различных областях – по вопросам качества препаратов, доклинической оценки, применения математического моделирования биологических процессов, статистического подхода и медицинской интерпретации клинических исследований.

**– Удастся ли компании BIOCAD провести регистрацию лекарственных препаратов за рубежом быстрее и с меньшим объемом результатов клинических исследований, нежели в России?**

Не удастся. Связано это прежде всего с тем, что большая часть участников клинических исследований набирается в нашей стране. Не все зарубежные регуляторные органы признают требования Российской Федерации к центрам и лабораториям. Нам приходится получать дополнительные сертификации центров или переносить часть международного клинического исследования в дальнее зарубежье, в центры, соответствующие требованиям международных регуляторных органов.

Так, например, получение разрешения на клинические исследования в Бразилии может занять от 6 месяцев до 1 года, в зависимости от типа препарата, для которого планируется клиническое исследование. Инспектирование российских центров также может занимать около года, учитывая время на обращение и прохождения инспекций.

Также играет роль требование об обязательном включении в международное клиническое исследование локальной популяции (например, в Китае и Мексике). Так, в Китае, прежде чем подавать заявление на разрешение на клинические исследования, необходимо предварительно завершить предшествующий этап pre-IND – консультацию с регуляторным органом, длительность которой может занимать

до 8 месяцев. Предварительные этапы также необходимо учитывать в общей стратегии проведения международного многоцентрового исследования, и наличие таких этапов не способствует ускорению и упрощению получения клинических данных.

Если говорить о разработке биоаналогов и воспроизведенных лекарственных препаратов, существует требование проводить исследование с препаратом сравнения, который находится в обращении на рынке страны (например, в Бразилии и Китае). Закупка и ввоз препарата сравнения с целевой территории, например в Россию, тоже непростой и длительный процесс: требуется найти подходящего поставщика, наладить цепочки поставки, получить разрешение на ввоз у Минздрава России, нередко требуется получить согласие на ввоз от правообладателя торговой марки.

**– Каких регуляторных требований, по вашему мнению, явно не хватает для проведения клинических исследований?**

В настоящее время требования к разработке малых молекул, моноклональных антител устоялись и представляются понятными. Однако создаются все более высокотехнологичные лекарственные средства, требующие инновационных подходов к клинической разработке, такие как генотерапевтические препараты, препараты на основе РНК. Не уверена, что нам нужны дополнительные требования, потому что разработка каждого из таких препаратов требует индивидуального подхода. Скорее, нужна возможность оперативного взаимодействия в рамках научных консультирования, при котором мы могли бы обсудить подходы к разработке таких препаратов, дизайны клинических и доклинических исследований и получить обратную связь от регуляторного органа.

**ОБ АВТОРЕ / AUTHOR**

Линькова Юлия Николаевна, канд. мед. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>  
[linkova@biocad.ru](mailto:linkova@biocad.ru)

Yulia N. Linkova, Cand. Sci. (Med.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>  
[linkova@biocad.ru](mailto:linkova@biocad.ru)