

Правовые аспекты проведения исследований реальной клинической практики

Сикачѳв В. В.¹, Горин В. В.¹, Колбин А. С.², Белоусов Д. Ю.³

¹ — ООО «Маркет Аксесс Солюшенс», Россия, Москва

² — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Россия, Санкт-Петербург

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва

Аннотация. В статье описываются современные юридические аспекты проведения исследований реальной клинической практики как в странах Европейского союза и США, так и в России и странах-участницах ЕАЭС.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики; пострегистрационное клиническое исследование; неинтервенционное клиническое исследование

Для цитирования:

Сикачѳв В.В., Горин В.В., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Правовые аспекты проведения исследований реальной клинической практики // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.64-69. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-64-69

Legal aspects of conducting real-world studies

Sikachev VV¹, Gorin VV¹, Kolbin AS², Belousov DY³

¹ — LLC «Market Access Solutions», Russia, Moscow

² — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia, St. Petersburg

³ — LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow

Abstract. The article describes the modern legal aspects of conducting research on real clinical practice both in the European Union and United States of America, as well as in Russia and EAEU member states.

Keywords: real clinical practice; post-authorisation clinical study; non-interventional clinical study; real-world data; real-world evidence

For citation:

Sikachev VV, Gorin VV, Kolbin AS, Belousov DY. Legal aspects of conducting real-world studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;5:64-69. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-64-69

Введение

Несмотря на то что за рубежом исследования реальной клинической практики (*англ.* real-world studies), как явление и как правовой институт, известны довольно давно, даже в США и странах Европы законодательное и отраслевое их регулирование различается детализацией от страны к стране. Однако во многих странах в законодательстве могут существовать только самые общие упоминания об исследованиях реальной клинической практики. Учитывая важность исследований реальной клинической практики для научных целей, такому пренебрежению со стороны законодателей можно только удивляться. Фирмы — разработчики и производители фармацевтической продукции, желающие провести исследования реальной клинической практики, поставлены перед необходимостью руководствоваться правилами по Надлежащей эпидемиологической практике (НЭП, *англ.* Good Epidemiological Practice, GEP), разработанными в США для приме-

нения в табачной промышленности при проведении исследований влияния табакокурения, требованиями международных медицинских сообществ и индустриальных ассоциаций, а также собственными внутренними стандартными операционными процедурами. То есть специальные требования к таким исследованиям в большинстве стран действуют на уровне саморегулирования и направлены на обеспечение качества проектов и их этичности [1].

В области правоприменительной практики регулирования данной группы исследований наиболее далеко продвинулись в США и Европейском союзе.

Рассмотрим их более скрупулѳзно.

Соединѳнные Штаты Америки

Законодательная база в США опирается на три основных документа. Первое — это Закон о медицинских информационных технологиях (HITECH, 2009 г.) — способствовал более широкому внедрению электронных медицинских карт. Далее, в Законе

о лечении в XXI веке (21st Century Cures Act, 2016 г. Public Law 114—255) показано, что FDA при регистрации нового показания для лекарственного препарата должно использовать совокупность доказательств из реальной клинической практики. Вообще, данный закон был предназначен для ускорения разработки медицинской продукции, чтобы быстрее и эффективнее предоставлять инновации пациентам, которые в них нуждаются.

Среди других положений, в 2017 году в Закон о плате за рецептурные лекарственные препараты (*англ.* Prescription Drug User Fee Act, 1992 г.) были внесены поправки — добавили статью 505F «Использование доказательств из реальной клинической практики» (*англ.* Utilizing real world evidence) [2], что создало основу для оценки потенциального использования совокупности доказательств из реальной клинической практики. Благодаря этим поправкам, необходимо использовать совокупность доказательств из реальной клинической практики для принятия регулирующих решений.

В 2018 году была предложена Рамочная программа по совокупности доказательств в реальной клинической практике (*англ.* Framework for FDA's Real-World Evidence Program) [3]. Она включает демонстрационные проекты, привлечение заинтересованных сторон во внутренние процессы, с тем чтобы внести вклад старшего руководства фирм — разработчиков и производителей фармацевтической продукции в оценку доказательств из реальной клинической практики и содействовать совместному обучению и последовательности в применении стратегии. Кроме того, данная Рамочная программа будет включать руководящие документы для оказания помощи разработчикам, заинтересованным в использовании данных реальной клинической практики для формирования совокупности доказательств в поддержку нормативных решений FDA.

В 2019 году FDA подготовило проект «Предоставление документов при проведении исследований реальной клинической практики и совокупности доказательств из реальной клинической практики для лекарственных и биологических препаратов» (*англ.* Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics) [4], в котором описаны источники таких данных. Это данные, полученные из:

- электронных медицинских архивов;
- базы данных страховых компаний и выставленных счетов за медицинские услуги (*англ.* billing activities);
- данных из системы фармаконадзора;
- регистров пациентов по нозологическим формам;
- исследований исходов, сообщаемых пациентом;
- других источников, которые могут информировать о состоянии здоровья пациента, таких как носимые медицинские мобильные устройства.

С позиции FDA [4], прагматические клинические исследования или большие упрощённые рандомизированные исследования могут быть полезны при регистрации нового лекарственного препарата.

Данные реальной клинической практики могут быть использованы в качестве контроля в несравнительных исследованиях. Наблюдательные исследования могут быть использованы для сбора информации для поддержки данных по эффективности ЛП. Для оценки безопасности ЛП могут применяться пострегистрационные исследования безопасности.

Европейский союз

В 2016 году в Европейском союзе (ЕС) были приняты рекомендации «Научное руководство по пострегистрационным исследованиям эффективности» (*англ.* Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies) [5], согласно которому к пострегистрационным исследованиям эффективности относятся рандомизированные клинические исследования (например, прагматические клинические исследования) и нерандомизированные клинические исследования (сравнительные исследования в параллельных группах и исследования с историческим контролем).

Описаны два основных подхода к получению данных, то есть первичный сбор данных или вторичное использование существующих данных (например, из электронных медицинских карт). Клинические исследования в целом будут опираться на сбор первичных данных, и напротив, использование электронных медицинских карт для облегчения проведения клинических исследований является вторичным источником данных [5].

Набор пациентов, информированное согласие, конфиденциальность, обеспечение анонимности пациента и надлежащее документирование информации о пациенте — это области, которые всё ещё должны рассматриваться в соответствии с применимыми (местными) юридическими и этическими требованиями для клинических исследований. Подчёркивается, что прагматические клинические исследования и наблюдательные исследования могут сыграть особую роль в изучении ЛП в реальной клинической практике [5].

Регуляторные органы ЕС могут требовать от держателей регистрационных удостоверений на ЛП создавать или работать с существующим регистром для поддержки пострегистрационного сбора данных об эффективности и безопасности ЛП при применении в рутинной медицинской практике. При этом рекомендуется использовать существующие регистры по нозологиям, поскольку они позволяют продолжать оценку исходов заболевания и сравнивать различные варианты лечения с использованием аналогичной методологии. Данные существующих регистров могут быть дополнены связью с внешними источниками данных.

Если необходимо инициировать создание нового регистра, то он должен основываться на соответствующих методологических стандартах и описываться в протоколе [5].

Российская Федерация

Анализ исследований реальной клинической практики в России говорит о возрастающем интересе научно-медицинского сообщества и фармацевтических производителей к данной теме. Однако это внимание сталкивается с отсутствием понимания базовых принципов, правил и стандартов проведения подобного рода исследований. Если проведение интервенционных клинических исследований в Российской Федерации (РФ) регламентируется достаточно строго и единообразно, то в отношении исследований реальной клинической практики этого сказать нельзя.

В Федеральном законе № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. определены требования только к интервенционным клиническим исследованиям лекарственных препаратов.

Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) [6], как и введенные приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 года № 200н «Правила надлежащей клинической практики» [7], относятся только к интервенционным клиническим исследованиям.

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ в статье 4 п. 44 «Об обращении лекарственных средств» (далее по тексту — Закон № 61-ФЗ) впервые дал определение **пострегистрационному клиническому исследованию** — *клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие* [8].

Если мы внимательно прочтём вышеуказанные цели: сбор дополнительных данных по эффективности и безопасности лекарственного препарата, выявление нежелательных реакций, то увидим, что они в значительной степени совпадают с целями исследований реальной клинической практики.

Однако Закон № 61-ФЗ, в принципе, не разрешает проведение исследований реальной клинической практики, поскольку правило «всё, что не запрещено, то разрешено» в регулировании в области здравоохранения не применяется.

По настоящее время Министерством здравоохранения РФ или Росздравнадзором РФ не созданы процедуры регистрации исследований реальной

клинической практики как пострегистрационного клинического исследования. Не имеется каких-то существенных данных о конкретных действиях Министерства здравоохранения РФ или Росздравнадзора РФ, направленных на оспаривание или пресечение проведения исследований реальной клинической практики. Несмотря на это, в силу буквы закона, до последнего времени данный вопрос считаем неурегулированным, и если бы регуляторные органы решили занять жёсткую позицию и оспорили проводимые в РФ исследования реальной клинической практики, фармацевтические компании могли бы столкнуться со сложностями при обосновании законности их проведения.

Следует отметить, что делались предложения внести в проект Закона № 61-ФЗ определение «неинтервенционное исследование», к которым отчасти относятся исследования реальной клинической практики. Так, в январе 2010 года Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) предлагала внести в проект Закона № 61-ФЗ следующее определение: «наблюдательное (неинтервенционное) исследование — пострегистрационное клиническое исследование, в котором применение лекарственного препарата осуществляется на основе общей характеристики лекарственного препарата, назначение лекарственного препарата не зависит от решения включить пациента в исследование, а процедуры исследования не предполагают распределения пациентов в определённую группу лечения и использования дополнительных методов диагностики и лечения, не предусмотренных стандартной медицинской практикой» [9].

Вводимый нами термин «реальная клиническая практика» в предложениях АОКИ звучит как «стандартная медицинская практика».

Кроме того, в предложениях АОКИ указано, что неинтервенционные исследования не предполагают какого-либо медицинского вмешательства в стандартную медицинскую практику, а смысл состоит только в сборе необходимой информации; не требуется такого же регулирования, как у интервенционных клинических исследований, поскольку не предполагается использование ЛП вне зарегистрированных показаний к применению или каких-либо дополнительных процедур для субъектов таких исследований.

Поэтому для проведения таких исследований не требуется получение специального разрешения регулирующих органов, но требуется лишь одобрение Этического комитета, если используются персональные данные субъектов, а также не требуется оформление страховки для пациентов и прочего.

В письме Федеральной антимонопольной службы (ФАС) от 1 июля 2013 г. о внесении изменений в Закон № 61-ФЗ предлагалась очень близкая формулировка: «наблюдательное (неинтервенционное) клиническое

исследование лекарственного препарата — исследование, проводимое с целью дополнительного сбора данных по эффективности и безопасности лекарственного препарата после его регистрации и выхода на фармацевтический рынок, в котором назначение лекарственного препарата не зависит от решения включить пациента в исследование, применение лекарственного препарата осуществляется на основе общей характеристики лекарственного препарата, а процедуры исследования не предполагают распределения пациентов в определённую группу лечения и использования дополнительных методов диагностики и лечения, не предусмотренных стандартной медицинской практикой» [10].

Вводимый нами термин «реальная клиническая практика» в предложениях ФАС звучит как «стандартная медицинская практика».

Там же содержались и предложения о порядке проведения таких исследований с федеральным их регулированием [10].

В качестве инициаторов неинтервенционного исследования зарегистрированных лекарственных препаратов указывались фармацевтические компании, медицинские организации, профессиональные врачебные ассоциации, образовательные учреждения высшего и дополнительного профессионального образования, научно-исследовательские организации, органы исполнительной власти субъекта РФ, органы местного самоуправления, осуществляющие функции в сфере охраны здоровья граждан [10].

Для получения разрешения на проведение пострегистрационного наблюдательного (неинтервенционного) клинического исследования в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти предлагалось представлять следующие документы и данные [10]:

- 1) заявление о получении разрешения на проведение неинтервенционного исследования;
- 2) документ, подтверждающий уплату государственной пошлины за рассмотрение заявления;
- 3) протокол исследования, содержащий в том числе статистическую оценку объёма выборки, необходимого для достоверного подтверждения основной цели исследования;
- 4) форму информированного согласия субъектов исследования на обработку персональных данных, если только такая обработка не осуществляется исключительно врачом-исследователем;
- 5) перечень медицинских организаций, находящихся на территории РФ, в которых планируется проведение неинтервенционного исследования.

Принятие решения о проведении неинтервенционного исследования предполагалось в течение 30 дней со дня поступления документов [10].

Основанием для отказа в выдаче разрешения могло быть только представление заявителем неполного комплекта документов и/или предоставление недостоверных сведений [10].

Подразумевался стандартный порядок этической экспертизы неинтервенционного исследования [10].

Перечень организаций, получивших разрешение на проведение пострегистрационных наблюдательных (неинтервенционных) клинических исследований, а также данные о максимальном разрешенном количестве пациентов, которые могут быть включены в неинтервенционное исследование, предлагалось публиковать и размещать на официальном сайте в сети Интернет уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, который также должен был осуществлять ведение реестра выданных разрешений [10].

Предлагалось ограничить количество пациентов, принимающих участие в неинтервенционном исследовании, 10 % от числа пациентов, у которых на дату начала его проведения было диагностировано изучаемое заболевание (30 % для пациентов с орфанными заболеваниями) [10].

Инициатору проведения неинтервенционных исследований предлагалось представлять Отчёт о результатах в уполномоченный федеральный орган, выдавший разрешение на их проведение, с указанием сведений обо всех медицинских организациях, в которых были проведены исследования, с приложением списка медицинских работников, проводивших исследования, и о количестве пациентов, отдельно по каждой медицинской организации, принявших участие в неинтервенционных исследованиях, и критериях включения и/или невключения пациентов [10].

Следует ещё раз подчеркнуть, что в действующей в настоящее время редакции закона № 61-ФЗ предложения АОКИ и ФАС отсутствуют.

Евразийский экономический союз

Евразийский экономический союз (ЕАЭС) поставил трюеточие в данном вопросе. В 2016 году решением Совета Евразийской экономической комиссии (далее по тексту — Комиссия ЕАЭС) на регуляторном уровне для РФ было дано развёрнутое определение неинтервенционным исследованиям [11], к которым, как мы говорили выше, отчасти относятся и исследования реальной клинической практики.

Напомним, что, в силу ст. 15 п. 4 Конституции РФ и на основании п. 13 Положения о Евразийской экономической комиссии, положения международного права превалируют над национальным законодательством РФ, а решения Комиссии ЕАЭС подлежат непосредственному применению на территории РФ.

В Правилах надлежащей клинической практики государств — членов ЕАЭС (НКП, *англ.* Good Clinical Practice, GCP) [12] содержится следующее определение:

неинтервенционное клиническое исследование (НИИ, *англ.* non-interventional clinical study, NIS) — исследование, которое соответствует следующим

требованиям: лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата; решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но соответствует принятой практике и назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование; к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Правила Надлежащей практики фармаконадзора государств — членов ЕАЭС (НПФ, англ. Good Pharmacovigilance Practice, GVP) содержат аналогичное определение неинтервенционного исследования [13].

Таким образом, представляется, что в настоящее время проведение неинтервенционных исследований реальной клинической практики на территории РФ является законным и обоснованным в случаях, когда они отвечает следующим требованиям:

- лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;
- решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, а назначается согласно рутинной медицинской практике;
- назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры;
- для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Может возникнуть вопрос: «Необходимо ли для проведения исследования реальной клинической практики уведомлять или получать разрешение Министерства здравоохранения РФ?» Представляется, что ответ на данный вопрос — нет. Закон не предусматривает таких требований, а у Министерства здравоохранения РФ не предусмотрено процедуры принятия такого уведомления или выдачи разрешения.

Таким образом, для проведения исследования реальной клинической практики достаточно заключить соответствующий Договор с учреждением (или учреждениями) здравоохранения, в котором оно будет проводиться, и заручиться поддержкой Этического комитета.

Из вышесказанного можно сделать следующие выводы:

- 1) сегодня проведение неинтервенционных исследований реальной клинической практики на территории РФ соответствует применимому законодательству;
- 2) как следует из изложенной выше логики, может наблюдаться некоторое противоречие между действующим законодательством РФ (в виде Закона № 61-ФЗ) и законодательством ЕАЭС, в связи с чем может быть рекомендовано приведение национального законодательства в соответствие с законодательством ЕАЭС или хотя бы выпуск официального разъяснения о непротиворечии положений главы 7 Закона № 61-ФЗ Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС;
- 3) как на международной арене, так и в России на настоящий момент исследования реальной клинической практики не урегулированы на законодательном уровне с надлежащей степенью детализации. Принимая во внимание важность таких исследований для научных целей, было бы полезно разработать Правила проведения таких исследований. Это упростило бы работу фармацевтических компаний, медицинских организаций, профессиональных врачебных ассоциаций, образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования, научно-исследовательских организаций, органов исполнительной власти субъектов РФ, органов местного самоуправления, осуществляющих функции в сфере охраны здоровья граждан, сняло бы излишнюю нервозность участников, связанную с боязнью нарушить регуляторные требования, и способствовало бы увеличению количества и качества исследований реальной клинической практики, что, в свою очередь, было бы верным шагом в сторону разработки эффективной и безопасной лекарственной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциальных конфликтов интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Сикачёв В.В., Горин В.В. — написание текста; Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сикачѳв Василий Валериевич

директор по правовым вопросам ООО «Маркет Аксес
Солюшенс», Россия, Москва

Горин Виктор Васильевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: victor.gorin@market-access-solutions.ru

д. м. н., медицинский директор ООО «Маркет Аксес
Солюшенс», Россия, Москва

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им И.П. Павлова Минздрава России, Россия,
Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии ме-
дицинского факультета СПбГУ, Россия, Санкт-Петербург

Белоусов Дмитрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

ведущий специалист ООО «Центр фармакоэкономиче-
ских исследований», Россия, Москва

Sikachev Vasily V.

Director of Legal Affairs, LLC «Market Access Solutions»,
Russia, Moscow

Gorin Victor V.

Corresponding author

e-mail: victor.gorin@market-access-solutions.ru

D. Sci. in Medicine, Medical Director of LLC «Market Access
Solutions», Russia, Moscow

Kolbin Alexey S.

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of
Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI
HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, St. Petersburg;
professor of the Department of Pharmacology, Medical
Faculty, SPbSU, Russia, St. Petersburg

Belousov Dmitry Yu.

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

Leading expert of LLC «Center for Pharmacoeconomics
Research», Russia, Moscow

Литература / References

1. Исследования реальной клинической практики / А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов и др. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2020. — 208 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2902-5. [Research of real clinical practice / AS Kolbin, DYu Belousov, S. K. Zyryanov et al. Moscow: OKI publishing house: Buki Vedi; 2020. II. ISBN 978-5-4465-2902-5. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/Qkeep>.
2. 21st Century Cures Act. Режим доступа: <https://clck.ru/R5rmY>.
3. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Available from: <https://clck.ru/R5rog>.
4. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA fo Drugs and Biologics Guidance for Industry. Draft guidance document. Available from: <https://clck.ru/R5rpj>.
5. Post-authorisation efficacy studies: questions and answers. Available from: <https://clck.ru/R5rrP>.
6. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика. ГОСТ Р 52379-2005 (утв. Приказом Ростехре-гулирования от 27.09.2005 № 232-ст). [National standard of the Russian Federation. Good clinical practice. GOST R 52379-2005 (approved by order of rostekhregulirovaniya No. 232-St of 27.09.2005). (In Russ).]
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 200n of April 1, 2016 «Ob utverzhenii pravil nadlezhashchej klinicheskoy praktiki». (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rtX>.
8. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция). [Federal law «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 № 61-FZ (poslednyaya redakciya). (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/HXtEH>.
9. Предложения и замечания Ассоциации организаций по клиниче-ским исследованиям (АОКИ) к проекту Федерального закона «Об об-ращении лекарственных средств» 15.01.2010. [Suggestions and comments of the Association of clinical research organizations (AOKI) on the draft Federal law «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» 15.01.2010. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rux>.
10. Письмо Федеральной антимонопольной службы от 1 июля 2013 г. № АК/25271-ПР/13 «О проекте федерального закона «О внесе-нии изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Рос-сийской Федерации». [Letter of the Federal Antimonopoly service dated July 1, 2013 no. AK/25271-PR/13 «O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» i v stat'yu 333.32.1. chasti vtoroj Nalogovogo kodeksa Rossijskoj Federacii». (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rwj>.
11. Белоусов Д. Ю. Неинтервенционные клинические исследования // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №1. — С.24—33. [Belousov DU. Non-interventional studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(1): 24—33. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rzo>.
12. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клиниче-ской практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision No. 79 Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchej klinicheskoy praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ).]
13. Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision No. 87 «Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ).]