

**Организационные  
аспекты проведения  
клинических  
исследований**

Москва 2017

**Организационные аспекты проведения клинических исследований.** —  
М.: ООО Группа «Ремедиум», 2017. — 128 с.

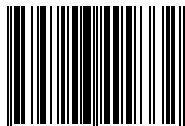
В издании содержатся авторские материалы врачей-исследователей, обладающих практическим опытом в области клинических исследований лекарственных препаратов. Рассмотрены навыки управления проектом, которые позволяют обеспечить набор запланированного числа пациентов, эффективно распределить кадровые и материально-технические ресурсы и завершить исследование в согласованные сроки в соответствии с целями и задачами исследования.

Издание будет полезно специалистам, работающим в области клинических исследований, и кругу читателей, интересующихся современными проблемами в этой сфере.

Подготовлено к публикации и изданию при поддержке  
Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ)

Права на тексты статей принадлежат авторскому коллективу. Все права защищены.

ISBN 978-5-906499-33-2



9 785906 499332

## Уважаемые читатели!

**П**роведение клинических исследований лекарственных средств является неотъемлемым этапом изучения, разработки и применения современных, эффективных, безопасных и качественных лекарственных средств. В ходе клинических исследований изучается безопасность и эффективность исследуемого препарата с участием человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, наличия побочных эффектов и других особенностей действия на организм человека. На основании этих данных принимается решение о регистрации препарата или отказе в регистрации. Лекарственный препарат, не прошедший клинических исследований, не может быть зарегистрирован и не может применяться для лечения пациентов в клинической практике. Научную, практическую и социальную значимость клинических исследований переоценить невозможно, поскольку качество и достоверность полученных данных могут повлиять на жизнь и здоровье широкого круга пациентов. Кроме того, пациенты, принимающие участие в клинических исследованиях, имеют возможность получить ранний доступ к новейшим методам лечения наиболее современными лекарственными средствами. Но при этом нельзя забывать об этических аспектах формирования дизайна клинических исследований.

Достижение целей клинических исследований и обеспечение прав, безопасности и благополучия пациентов, принимающих участие в клинических исследованиях, возможно только при условии соблюдения требований законодательства, регламентирующего организацию и проведение клинических исследований и надлежащей клинической практики. В Российской Федерации федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств, реализуемый посредством организации и проведения проверок соблюдения субъектами обращения лекарственных средств требований к клиническим исследованиям лекарственных препаратов, осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

Предлагаемые Вашему вниманию материалы по вопросам организации международных многоцентровых клинических исследований в исследовательском центре подготовлены в целях обмена опытом между специалистами в области клинических исследований и представляют собой авторские мнения. В числе актуальных вопросов, рассматриваемых в публикациях, – общие вопросы организации и проведения клинических исследований, мониторинг безопасности исследуемых лекарственных средств, особенности взаимодействия со спонсором исследования, локальным этическим комитетом и пациентами, принимающими участие в клиническом исследовании, их правах и обязанностях, а также вопросы подготовки к инспекциям со стороны регуляторных органов и аудитам. Необходимо обратить внимание, что представленная Вашему вниманию брошюра содержит мнения практикующих специалистов в области клинических исследований, основанные на личном опыте и видении исследователей, и не является методическими рекомендациями Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Стоит обратить внимание, что при проведении исследований необходимо опираться на безукоризненное выполнение законодательства Российской Федерации и Евразийского экономического союза.

Надеюсь, данные материалы повысят информированность о международных многоцентровых клинических исследованиях и при необходимости помогут в организации эффективной работы в исследовательских центрах, проводящих международные многоцентровые клинические исследования.

С наилучшими пожеланиями,  
Руководитель Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения  
**М.А. МУРАШКО**

## Уважаемые читатели!

**В** Ваших руках — уникальное издание. Эта брошюра содержит авторские материалы врачей-исследователей, обладающих практическим опытом в области клинических исследований лекарственных препаратов. Аналогичных материалов крайне мало как в международной практике, так и в отечественной. Вместе с тем, ни у кого не возникает сомнений, что для работы в качестве исследователя очень важны навыки управления проектом, которые позволяют обеспечить набор запланированного числа пациентов, эффективно распределить кадровые и материально-технические ресурсы и завершить исследование в согласованные сроки в соответствии с целями и задачами исследования. Этим вопросам, как правило, не уделяется достаточного внимания в рамках высшего медицинского образования и в программах специальных курсов повышения квалификации для врачей — исследователей. Практикующие врачи, задействованные в этой чрезвычайно важной и интересной области медицины — клинических исследованиях лекарственных препаратов, зачастую вынуждены самостоятельно набираться опыта управления исследованием, иногда даже «методом проб и ошибок».

Между тем важность управления исследованием на уровне исследовательского центра в современных условиях будет только возрастать в связи с внедрением так называемого «мониторинга, основанного на оценке рисков». В современной практике наблюдается переход от обычного мониторинга с периодическими визитами монитора в исследовательский центр к модели «удаленного мониторинга исследования» с использованием современных компьютерных технологий, которые позволяют выявлять проблемы на отдельных этапах исследования в отдельных исследовательских центрах при статистической обработке данных, поступающих от исследователей. При этом, при получении «тревожной» статистической информации организатор исследования принимает решение о проведении визитов монитора в исследовательский центр для уточнения причин отклонений и принятия мер для их устранения.

Принимая во внимание актуальность и важность этой сферы, Ассоциация международных фармацевтических производителей приняла решение поддержать инициативу издания материалов, которые бы способствовали эффективной организации и проведению клинических исследований на базе исследовательских центров.

Брошюра содержит статьи с изложением индивидуального опыта работы и персонального мнения авторов (врачей-исследователей) по вопросам, затрагивающим этапы организации клинического исследования в исследовательском центре — от переговоров и планирования исследования до завершения проекта. С учетом авторского стиля, материалы получились разными не только по манере изложения, но и содержанию, при этом некоторые точки зрения могут вызвать даже живую полемику среди специалистов, но мы глубоко уверены в бесценности и важности представленного опыта каждого автора, имеющего практические навыки в клинических исследованиях. Мы очень признательны исследователям и их коллективам, которые смогли принять участие в этом проекте и надеемся, что материалы помогут специалистам здравоохранения не только глубже познать область клинических исследований как таковую, но и получить много полезных советов практического характера, которые могут быть успешно применены в целях более эффективной организации и проведения клинических исследований в Российской Федерации и за ее пределами, имея в виду формирование общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза.

Исполнительный директор  
Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM)  
**В.Г. ШИПКОВ**

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>Глава 1. ОРГАНИЗАЦИЯ КОМАНДЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ</b> .....	7
<i>Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Федорова О. С., Деев И. А.</i>	
<b>Исследовательская команда как организационная единица</b> .....	7
<i>Смолярчук Е. А.</i>	
<b>Как организовать команду соисследователей</b> .....	14
<i>Возжаев А. В., Фитилев С. Б., Якушев В. А., Шкрбнева И. И.</i>	
<b>Роль фармацевтического звена в клинических исследованиях ранних фаз</b> .....	20
<i>Апарцин К. А.</i>	
<b>Как организовать команду соисследователей (для работы по одному или нескольким протоколам). Распределение обязанностей и организация процессов в команде соисследователей при выполнении протокола</b> .....	22
<b>Глава 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СО СПОНСОРОМ И КОНТРАКТНОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ</b> .....	26
<i>Станислав М. Л.</i>	
<b>Вопросы взаимодействия со спонсором и контрактной исследовательской организацией</b> .....	26
<i>Апарцин К. А.</i>	
<b>Как организовать эффективное взаимодействие со спонсором и контрактной исследовательской организацией</b> .....	35
<b>Глава 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, НАБОР И УДЕРЖАНИЕ ПАЦИЕНТОВ</b> .....	40
<i>Апарцин К. А.</i>	
<b>Как анализировать план исследования, новый протокол, определять потенциальные сложности и риски протокола с точки зрения этики и его реализации на базе вашего исследовательского центра</b> .....	40
<i>Песков А. Б.</i>	
<b>Некоторые вопросы подготовки к проведению клинического исследования</b> .....	42
<i>Федорова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А.</i>	
<b>Выстраивание отношений с пациентами: до исследования, во время исследования, после исследования</b> .....	46
<i>Апарцин К. А.</i>	
<b>«Азарт» исследователя</b> .....	48
<b>Глава 4. ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДОГОВОРА НА ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	50
<i>Маликов А. Я.</i>	
<b>Основные элементы договора на проведение клинического исследования; как взаимодействовать с администрацией медицинской организации</b> .....	50

<b>Глава 5. ОРГАНИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С АДМИНИСТРАЦИЕЙ И СО СМЕЖНЫМИ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯМИ</b> .....	58
<i>Апарцин К. А., Сараева Н. О.</i>	
<b>Как взаимодействовать с администрацией медицинской организации и мотивировать исследователей</b> .....	58
<b>Глава 6. ОБРАЩЕНИЕ С ИССЛЕДУЕМЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ</b> .....	61
<i>Жестков А. В., Овчинникова Е. А.</i>	
<b>Обращение с исследуемым лекарственным препаратом на всех этапах проведения клинического исследования в исследовательском центре</b> .....	61
<i>Агафьина А. С.</i>	
<b>Практические вопросы обращения с исследуемым лекарственным препаратом</b> .....	66
<b>Глава 7. ДОКУМЕНТООБОРОТ</b> .....	76
<i>Смолярчук Е. А.</i>	
<b>Документооборот исследовательского центра</b> .....	76
<i>Кириллова Н. А., Куликов Е. С., Федорова О. С., Деев И. А.</i>	
<b>Документы и оснащение центра. Ограничение доступа</b> .....	79
<i>Возжаев А. В., Фитилев С. Б., Шкробнева И. И., Якушев В. А.</i>	
<b>Специфические аспекты первичной медицинской документации в клинических исследованиях</b> .....	87
<b>Глава 8. ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛОКАЛЬНЫМ ЭТИЧЕСКИМ КОМИТЕТОМ</b> .....	91
<i>Бодяева Е. В.</i>	
<b>Вопросы взаимодействия с локальным этическим комитетом</b> .....	91
<b>Глава 9. МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ</b> .....	96
<i>Донюш Е. К., Тиганова О. А.</i>	
<b>Мониторинг безопасности исследуемых лекарственных препаратов</b> .....	96
<i>Костенко В. А.</i>	
<b>Обеспечение мониторинга безопасности исследуемых лекарственных препаратов</b> .....	102
<b>Глава 10. АУДИТ И ИНСПЕКЦИЯ: ВИДЫ, ПОДГОТОВКА, ПРОВЕДЕНИЕ, КОРРЕКТИРУЮЩИЕ И ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ</b> .....	104
<i>Косенко В. В., Врубель М. Е., Рогов Е. С.</i>	
<b>Инспекции регуляторных органов</b> .....	104
<i>Попов В. В., Исакова Ю. А.</i>	
<b>Практические рекомендации по подготовке исследовательского центра к инспекции FDA</b> .....	112
<b>Глава 11. МОНИТОРИНГ, ОСНОВАННЫЙ НА АНАЛИЗЕ РИСКОВ</b> .....	121
<i>Апарцин К. А.</i>	
<b>Мониторинг, основанный на анализе рисков</b> .....	121



## Глава 1.

# ОРГАНИЗАЦИЯ КОМАНДЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

## ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ КОМАНДА КАК ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ЕДИНИЦА

*Куликов Евгений Сергеевич* – д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России  
*Кириллова Наталья Александровна* – к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России  
*Федорова Ольга Сергеевна* – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России  
*Деев Иван Анатольевич* – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

### 1. Исследовательская команда как организационная единица. Организационная структура и организационная культура

Уровень подготовки и профессионализма исследовательской команды является ключевым фактором, обеспечивающим получение высокого качества данных и, в целом, успешное выполнение клинического исследования.

В процессе отбора исследователей и исследовательских команд заказчик, как правило, предъявляет следующие основные требования:

- профессиональная квалификация и опыт проведения клинических исследований;
- соответствие научным и этическим стандартам;
- обеспеченность исследовательскими средствами и оборудованием;
- наличие достаточного времени для проведения исследования в соответствии с протоколом.

Наряду с данными требованиями Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дополняет этот перечень и конкретизирует ряд из них в соответствии с п. 1 статьи 40: «Руководитель медицинской организации, которая проводит клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского

применения, назначает **исследователя, ответственного за проведение такого исследования и имеющего лечебную специальность, соответствующую проводимому клиническому исследованию лекарственного препарата, со стажем работы по программам клинических исследований лекарственных препаратов не менее чем три года** и по его предложению назначает соисследователей из числа врачей этой медицинской организации».

Таким образом, в рамках каждого исследования формируется исследовательский коллектив (команда), возглавляемый исследователем (главным исследователем) и включающий соисследователей с распределенными ролями.

Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP). ГОСТ Р 52379-2005 дает следующие определения ролям:

- исследователь (investigator) — *физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы;*

- исследователь-координатор (coordinating investigator) — *исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании;*

- соисследователь (subinvestigator) — *любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре (например, интерн, ординатор, научный сотрудник).*

Учитывая, что исследовательская команда в рамках клинического исследования является координируемым союзом двух и более людей, функционирующим на относительно постоянной основе для достижения общих целей, она является организационной единицей с определенной структурой и культурой поведения в организации, а принимая во внимание тот факт, что команда возглавляется главным исследователем, по типологии ее структуру можно отнести к иерархической.

Организационная культура представляет собой набор традиций, ценностей, символов, общих подходов, мировоззрения исследовательской команды. В основе организационной культуры исследовательской команды, с учетом специфики проведения клинических исследований, должна лежать система ценностей, направленная на строгое соблюдение международных регламентирующих документов по проведению исследований, соблюдение прав и обеспечение безопасности субъектов исследования.

Для обеспечения скоординированной работы команды немаловажную роль играют и другие характеристики: личная инициатива; направленность действий; согласованность действий; обеспечение свободного взаимодействия, помощи и поддержки; степень отождествления с командой; система вознаграждений; готовность сотрудника открыто выражать свое мнение; степень взаимодействия внутри организации, при которой взаимодействие выражено в формальной иерархии и подчиненности.

## **2. Распределение ролей. Личностные характеристики исследователей и их роли**

**Главный исследователь (Principal investigator)** является лицом, несущим ответственность

за проведение клинического исследования в исследовательском центре. Данная ответственность включает, без ограничения:

- защиту прав, обеспечение безопасности и благополучия субъектов, участвующих в клиническом исследовании;
- строгое следование требованиям протокола и регуляторных актов;
- получение информированного согласия на участие от каждого субъекта;
- документирование проведения исследования в исследовательском центре.

Кроме того, главный исследователь взаимодействует с администрацией медицинской организации, отвечает за решение финансовых вопросов, декларирование и разрешение конфликта интересов.

Несмотря на то, что главный исследователь отвечает за все аспекты клинического испытания, некоторые задачи могут быть надлежащим образом делегированы другим членам исследовательской команды — координатору, соисследователям, — при условии, что все члены команды обладают достаточной квалификацией и профессиональной подготовкой для качественного выполнения делегированных задач.

В рамках исследовательского центра главным исследователем также может быть выделена роль координатора, с распределением соответствующих задач. В данном случае основной ролью координатора исследовательского центра будет являться обеспечение согласованной эффективной работы исследовательской команды в рамках нескольких одновременно выполняемых клинических исследований.

**Соисследователь (subinvestigator)** — любой член исследовательского коллектива, назначенный главным исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре. Необходимо подчеркнуть, что соисследователь, выполняя определенные функции, несет ответственность за свои действия в рамках делегированных ему полномочий.

В дополнение к закрепленным нормативными актами основным ролям в исследовании может принимать участие персонал, ассоциированный с проведением исследования, но не напрямую во



влеченный в проведение исследования в исследовательском центре: клинические специалисты, медицинские сестры, фармацевты, радиологи, лаборанты и др.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что делегированные задачи должны быть надлежащим образом закреплены в форме специальных документов, фиксирующих распределение ролей и задач. Данные документы разрабатываются компанией, организующей проведение клинического исследования и, как правило, фиксируют следующие данные: роль, фамилию, имя, отчество исследователя, подпись, делегированные задачи и сроки их исполнения.

В рамках исследовательской команды как организационной структуры главный исследователь выполняет роль менеджера. В соответствии с определением, менеджеры — люди, которые достигают стоящих перед организацией целей посредством управления другими людьми. Менеджеры принимают решения, аккумулируют ресурсы, координируют деятельность других и направляют ее на достижение целей организации.

В этой связи для обеспечения эффективности работы исследовательской команды при распределении ролей и делегировании задач необходимо учитывать способности и навыки каждого члена исследовательского коллектива. Способно-

**Таблица 1. Примеры ролей и задач в исследовательской команде**

<b>Роль</b>	<b>Задачи</b>
Главный исследователь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обеспечение проведения исследования в соответствии с требованиями протокола и регуляторными документами в сфере проведения клинических исследований</li> <li>• обеспечение безопасности, защиты прав и благополучия субъектов исследования</li> <li>• оказание медицинской помощи субъектам исследования</li> <li>• получение информированного согласия на участие от каждого субъекта исследования</li> <li>• контроль за качественным выполнением всех процедур исследования</li> <li>• образование и тренинг членов исследовательской команды</li> <li>• делегирование задач членам исследовательского коллектива</li> <li>• надлежащее документирование выполнения клинического исследования</li> <li>• взаимодействие с этическим комитетом</li> </ul>
Координатор исследовательского центра	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обеспечение согласованной эффективной работы исследовательской команды в рамках нескольких одновременно выполняемых клинических исследований</li> <li>• обеспечение и координация набора пациентов исследования</li> <li>• планирование визитов в исследовательский центр</li> <li>• координация отправки биологических образцов и получения материалов исследования</li> <li>• внутренний контроль качества</li> <li>• тренинг членов исследовательской команды</li> </ul>
Соисследователь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• медицинская помощь участникам исследования</li> <li>• скрининг субъектов</li> <li>• подписание информированного согласия</li> <li>• рандомизация</li> <li>• распределение и учет исследуемого препарата</li> <li>• взятие лабораторных образцов</li> <li>• заполнение индивидуальной регистрационной карты</li> <li>• выявление, регистрация и репортирование НЯ/СНЯ</li> </ul>

сти — это свойства (врожденные или приобретенные), позволяющие личности выполнять какие-либо умственные или физические действия. Навыки — это компетентность, относящаяся к выполнению работы.

Факторы, которые учитываются при распределении ролей/задач в рамках исследования:

- прошлый и настоящий опыт, связанный с клиническими исследованиями;
- профессиональные навыки;
- коммуникационные способности;
- время, которое может быть посвящено участию в данном исследовании;
- наличие доступа к целевой популяции субъектов исследования;
- квалификация/специальность;
- личностные характеристики: организованность, внимательность, аккуратность.

С достаточной степенью уверенности можно утверждать, что соисследователь, имеющий специальность, соответствующую проводимому исследованию, работающий по специальности в медицинской организации, обладающий развитыми коммуникационными способностями, будет эффективно выполнять задачи по набору пациентов, подписанию информированного согласия и коммуникации с пациентами в ходе исследования.

Адекватное распределение ролей и задач в исследовательской команде обеспечит комфорт каждого из членов коллектива и эффективное выполнение целей команды в целом.

### **3. Обучение. Образование. Тренинги**

Клинические исследования становятся все сложнее, в рамках одного исследования планируется все большее число процедур в расчете на одного пациента, становится все сложнее отобрать пациентов для участия в связи с ужесточением критериев отбора. Данные тенденции диктуют новые требования к квалификации и организационным способностям исследовательских команд как непосредственных исполнителей клинического исследования.

В связи с этим на уровне исследовательского центра представляется целесообразным развивать комплексную систему непрерывного образования членов исследовательской команды.

*Сертификационные циклы по Надлежащей клинической практике (ICH GCP)*

В соответствии с п. 4.1.3 ГОСТ и ICH GCP, исследователь должен знать и соблюдать GCP и нормативные требования. В качестве подтверждения ответственности этому пункту исследователи должны с определенной периодичностью, как правило раз в пять лет проходить обучение и получать сертификат или другой документ, удостоверяющий прохождение образовательного курса по данному направлению.

На рынке представлен широкий спектр организаций, предоставляющих образовательные услуги в данной области — от бесплатных циклов, предлагаемых рядом контрактных исследовательских и общественных организаций, до платных, предлагаемых государственными высшими учебными заведениями. В настоящее время некоторыми вузами реализуются подобные циклы в полностью дистанционной форме.

*Протокол-специфичные тренинги и стартовые совещания исследователей*

В рамках подготовки к проведению клинического исследования спонсором/контрактной исследовательской организацией (КИО) либо компанией-вендором организуются стартовые совещания, тренинги, образовательные курсы, охватывающие как процедуру организации исследования в целом, так и отдельные его мероприятия.

Посещение либо прохождение данных образовательных мероприятий является обязательным для членов команды, решающих ту или иную задачу в рамках исследования. Доступность таких образовательных мероприятий для каждого члена исследовательского коллектива с каждым годом повышается в связи с ростом числа курсов/тренингов, реализуемых в полностью дистанционной форме.

*Институт стажерства в исследовательском центре*

В отличие от двух вышеописанных образовательных мероприятий, которые, с одной стороны, формализуют знание стандартов и принципов ICH GCP и, с другой, являются обязательным условием для выполнения тех или иных задач в рамках клинического исследования, институт стажерства и индивидуального обучения в ходе проведения исследования, по мнению авторов, является наиболее эффективным подходом к образованию членов исследовательской команды.

В рамках данного подхода для участия в клиническом исследовании привлекаются наиболее талантливые и мотивированные врачи; главным исследователем и/или координатором исследовательского центра разрабатывается индивидуальная траектория развития с учетом их навыков и способностей. В ходе проведения клинического исследования под руководством более опытных коллег стажер получает теоретические и практические знания и навыки, необходимые для выполнения возложенных на него задач, развиваются его способности самостоятельно и качественно выполнять задачи, и, по мере накопления им опыта, постепенно расширяется спектр возлагаемых на него задач и сложность протоколов.

**4. Критерии эффективности работы команды. Высокое качество данных. Своевременное и грамотное ведение документации. Выполнение плана по набору**

Эффективность работы команды в клинических исследованиях можно оценить по следующим основным критериям:

- высокое качество данных;
- грамотное и своевременное ведение документации;
- выполнение плана по набору.

Под качеством данных применительно к клиническим исследованиям понимают соблюдение процедур протокола конкретного исследования, соответствие мировым и региональным нормативным требованиям, достоверность полученных данных.

Каждый участник клинического исследования, будь то главный исследователь, координатор или соисследователь, должен осознавать ответственность за качество получаемых данных и свою роль в достижении достоверных результатов.

Высокое качество данных может быть обеспечено соблюдением всех требований протокола клинического исследования, для чего необходимы:

- знание процедур протокола каждым участником процесса;
- четкое распределение обязанностей;
- взаимозаменяемость членов команды;
- само- и взаимоконтроль.

Для ознакомления с протоколом исследования и процедурами не всегда достаточно их изучения и обсуждения на стартовом совещании и визите

инициации центра. Перед началом работы может быть полезным также написание плана мероприятий (с проработкой критериев включения и исключения, процедур каждого визита), в котором в хронологическом порядке будут перечислены основные процедуры и требования к их проведению (Рисунок 1, приведенный план является примером, а не рекомендацией). Данную обязанность может выполнять координатор или опытный соисследователь, ответственный за данное клиническое исследование.

Готовый документ рационально отдавать на проверку другим членам команды — как опытным участникам, так и новичкам; в последнем случае получится прекрасный тренинг; особенно если в документ осознанно будет заложена ошибка. При разработке шаблона необходимо использовать не только протокол исследования, но и инструкции по проведению процедур исследования (Study Procedures Manual) и другие сопроводительные документы, предоставленные спонсором или кон-

**Рисунок 1. План мероприятий визита (пример)**

Исследование XXXXX Пациент № \_\_\_\_\_  
Визит прескриптивга

1. подписание ИС
2. подписание ИС (генетика)
3. сбор демографической информации
4. соп терапия
5. сбор медицинской документации
6. регистрация в RAMOS

Визит 1 (скрининг)

1. сбор демографии и медицинской документации, история болезни, обострения, статус курения, история кардио
2. оценка критериев включения/исключения
3. анамнез курения
4. Тренировка дневника
5. Вопросы: XXXXXXXX
6. офофарингоскопический осмотр
7. Физикальный осмотр.
8. Пульс \_\_\_\_\_ (в мин), А. Д. \_\_\_\_\_ (мм.рт.ст.), температура \_\_\_\_\_, Рост \_\_\_\_\_, вес \_\_\_\_\_ (5-минут отдыха)
9. Спирография проведена в \_\_\_\_:\_\_\_\_ (с 06:00 – 11:00).
10. Выдача сальбутамола
11. Сальбутамол 400 мкг дан в \_\_\_\_:\_\_\_\_.
12. тест на обратимость в \_\_\_\_:\_\_\_\_ (10-30мин после сальбутамола)
13. ЭКГ в \_\_\_\_:\_\_\_\_ (5-минут отдыха)
14. Сбор лабораторных образцов: гематология, биохимия, гепатиты
15. моча на беременность \_\_\_\_:\_\_\_\_ (кто может)
16. Рентген в \_\_\_\_:\_\_\_\_
17. НЯ и СНЯ
18. Регистрация в дневнике
19. регистрация в RAMOS \_\_\_\_:\_\_\_\_

трактивной исследовательской организацией по данному протоколу.

Грамотное и своевременное ведение документации в центре обеспечивает правильно налаженную работу команды. Для этого каждый член команды должен уже на начальном этапе работы знать круг своей ответственности (ведение логов, написание первичной документации и компоновка карт пациентов, контакт с пациентами, внесение данных в электронную базу данных). Задачей координатора или главного исследователя в таком случае будет контроль исполнения членами команды их обязанностей, своевременное напоминание и помощь в решении возникающих трудностей.

Для визуализации визитов пациентов при одновременной работе по нескольким протоколам с целью соблюдения требуемых окон протоколов можно использовать, например, электронный календарь, позволяющий создавать одновременно несколько календарей (к примеру, под каждый протокол), раздавать доступы с возможностью просмотра или редактирования сразу нескольким пользователям.

Высокую скорость и выполнение плана набора может обеспечить команда, обладающая следующими характеристиками:

- доступ к популяции требуемого контингента для участия в клиническом исследовании;
- достаточное количество времени;
- достаточное количество ресурсов;
- заинтересованность в проведении данного исследования.

### **5. Внутренний контроль качества**

Под обеспечением качества (quality assurance — QA) Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 определяет *совокупность систематических и планомерных действий, которые имеют целью обеспечить соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представления данных надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям* (1.34).

В рамках клинических исследований предусмотрены процедуры контроля качества, которые проводят исследователь, монитор, спонсор или КИО; оценку качества осуществляют при аудите и

инспекции. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 дает следующие определения данным понятиям:

*Аудит (audit) — комплексная и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям* (1.1);

*Инспекция (inspection) — действие уполномоченных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию* (1.11);

*Мониторинг (monitoring) — деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями* (1.24).

При этом грамотно организованная работа исследовательской команды и внутренний контроль качества обеспечивают положительные результаты при проверках всех уровней.

Внутренний контроль качества работы команды может осуществляться:

- главным исследователем;
- координатором;
- соисследователями (взаимо- и самоконтроль).

Так, присутствие главного исследователя рационально при подписании информированного согласия и проведении скрининга пациентов (особенно первого пациента в конкретном протоколе). Главный исследователь (или координатор) прививают команде «привычку» своевременно вносить данные в индивидуальные регистрационные карты, логи, ответственно подходить к поставленным задачам.

**Таблица 2. Примеры закрепления элементов внутреннего контроля качества за отдельными членами команды**

<b>Член команды</b>	<b>Компетенции внутреннего контроля качества</b>
Главный исследователь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• оценка знания членами команды протокола исследования и нормативных требований</li> <li>• личное присутствие во время визитов скрининга и рандомизации (по меньшей мере, первых пациентов)</li> <li>• подписание информированных согласий с пациентами или присутствие на процедуре подписания</li> <li>• контроль исполнения членами команды своих обязанностей</li> <li>• своевременная помощь членам команды и наставничество</li> <li>• оценка степени занятости каждого из членов коллектива и возможности выполнения ими поставленных задач</li> </ul>
Координатор	<ul style="list-style-type: none"> <li>• оценка знания членами команды протокола исследования и нормативных требований</li> <li>• личное присутствие во время визитов скрининга и рандомизации (по меньшей мере, первых пациентов), а также других ключевых визитов</li> <li>• подписание информированных согласий с пациентами или присутствие на процедуре подписания</li> <li>• контроль исполнения членами команды своих обязанностей</li> <li>• своевременная помощь членам команды и наставничество</li> <li>• оценка степени занятости каждого из членов коллектива и возможности выполнения ими поставленных задач</li> <li>• выполнение функций других членов команды во время их отсутствия</li> </ul>
Соисследователь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• контроль исполнения членами команды своих обязанностей</li> <li>• своевременная помощь другим членам команды и наставничество</li> <li>• выполнение функций других членов команды во время их отсутствия</li> <li>• самопроверка и самоконтроль</li> </ul>

Имеет смысл организовывать работу центра таким образом, чтобы конкретную функцию могли выполнять по меньшей мере два члена команды. Так, например, взятием и отправкой лабораторных образцов занимается один соисследователь, а другой член команды помогает ему, заменяет в случае его отсутствия, просматривает корректность данных в сопроводительных документах, правильность упаковки перед отправкой образцов в центральную лабораторию — в этом случае оба члена команды будут взаимозаменяемы.

Также оправданы контроль и проверка на своевременность внесения, соответствие данных и полноту заполнения электронной базы. Эту функцию может взять на себя координатор исследования; в случае если центр одновременно ведет более чем 5 протоколов, данную функцию рационально делегировать ответственному и скрупулез-

ному члену команды или новому работнику, что послужит для него хорошим стартом (познакомит с протоколом, особенностями работы в электронной базе данных, даст проявить себя).

При контроле качества важно обращать особое внимание на соблюдение требований протокола (для этого проверяющему необходимо хорошо его знать и ориентироваться в нем), соответствие фактических данных первичной документации и корректность их внесения в базу данных.

Самыми грубыми нарушениями при работе в клинических исследованиях являются фальсификация данных и формальное ведение документации. Признаками таких нарушений могут быть:

- превосходная комплаентность пациентов;
- необычно высокий процент завершивших исследование;
- отсутствие нежелательных явлений;

- отсутствие пропущенных обследований;
- необычно высокая эффективность лечения;
- отсутствие у пациентов предшествующих заболеваний;
- отсутствие сопутствующей терапии;
- меньшее число аномальных результатов физического обследования;
- идеальное соблюдение пациентами графика визитов.


Высокое качество работы команды во многом зависит от индивидуальных особенностей ее членов, таких как ответственность, пунктуальность, внимательность, скрупулезность, честность, а также от уровня подготовленности и обучения. Поэтому залог успеха работы команды в клинических исследованиях связан как с квалификацией и качествами каждого члена команды, так и ее сплоченностью и организацией работы в целом.

В настоящее время качество проведения клинических исследований на территории Российской Федерации остается высоким, о чем свидетельствуют данные аудитов и инспекций разных уровней. Так, за период с 2005 по 2015 г. Росздравнадзор было проведено 665 инспекций исследовательских центров, в половине случаев выявлены отклонения, по которым были представлены замечания. По данным, размещенным на сайте FDA [www.fda.gov](http://www.fda.gov), за период с 1996 г. по 2015 г. в России проведено более 90 инспекций. Результаты инспекций исследовательских центров были положительными (за исключением 1 случая, когда было издано письмо-предупреждение): инспекции, которые прошли без замечаний составили 27,3% от общего числа проведенных в России.

---

## КАК ОРГАНИЗОВАТЬ КОМАНДУ СОИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

---

**Смолярчук Елена Анатольевна** — к.м.н., заведующая Отделом внедрения новых лекарственных средств НИИ Фармации, доцент кафедры Клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России ([Сеченовский университет](http://www.sechenov-univ.ru)) 

В процедуре организации команды соисследователей можно выделить несколько основных шагов. Они будут применимы как для работы по одному протоколу, так и для обеспечения качественной работы центра по нескольким протоколам в соответствии со стандартами ICH GCP и законодательством РФ. Важным условием с точки зрения законодательства РФ является то, что медицинская организация, на базе которой планируется проведение клинических исследований, должна быть пройдена процедуру аккредитации на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с требованиями постановления Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. N 683.

Организация исследовательского центра (ИЦ) на базе медицинской организации может идти различными способами. Основные из них — ор-

ганизация единого клинического отдела или отдельных исследовательских команд, работающих на базе медицинской организации.

Создание клинического отдела как отдельного подразделения организации позволяет выработать единый подход к проведению клинического исследования (КИ) и обеспечить качественную работу на базе данной организации, а также ускорить процессы, связанные с договорными обязательствами, созданием исследовательских команд в соответствии с требованиями протокола, представлением необходимой документации по исследованию и этической экспертизой КИ.

Основные шаги в организации отдела клинических исследований:

1. Создание и утверждение организационно-штатной структуры.
2. Создание Стандартных Операционных Процедур (СОП).

3. Обеспечение материально-технической базы.
4. Сбор основных документов по работе и оснащению организации.
5. Ознакомление и обучение персонала СОП и требованиям локального и международного законодательства в области КИ.
6. Формирование персональных папок сотрудников клинического отдела и членов исследовательских команд.

### **1. Команда исследовательского центра**

Организационно-штатная структура исследовательского центра, административная подчиненность и полномочия персонала в исследовательском центре устанавливаются приказом руководителя медицинской организации, на базе которого будут проводиться клинические исследования. Члены исследовательской команды должны иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие им принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация членов команды должна соответствовать нормативным требованиям и быть подтверждена документально (резюме, дипломы, сертификаты (в том числе сертификат GCP), документы о прохождении курсов повышения квалификации и т. д.). Желательно, чтобы в состав команды входил персонал, имеющий опыт в проведении клинических исследований.

### **2. Состав исследовательской команды:**

- главный исследователь;
- специалист по качеству;
- специалисты различных профилей;
- соисследователь;
- координатор/дата-менеджер;
- медицинская сестра;
- фармацевт.

Исследовательская команда должна обладать достаточным количеством квалифицированных кадров и быть доступной в ходе проведения КИ.

Руководитель организации, главный исследователь и сотрудники, проявившие заинтересованность в участии в КИ, обсуждают требования к квалификации, опыт участия в КИ, временные затраты и возможность привлечения сотрудников из смежных подразделений организации для участия в КИ. После согласования основного состава обязанности членов команды закрепляются приказом о создании исследовательского центра, а

также в листе полномочий при проведении каждого нового КИ.

**Главный исследователь (ГИ)** является ключевой фигурой в организационно-штатной структуре исследовательского центра и должен иметь лечебную специальность, соответствующую проводимым КИ на базе медицинской организации, а также опыт в проведении КИ не менее 3 лет. Он осуществляет контроль деятельности структурных подразделений и функционирования системы качества на высоком уровне для обеспечения работы исследовательского центра в соответствии со стандартами ICH GCP и законодательством РФ.

Главный исследователь отвечает за:

- подбор персонала исследовательской команды в соответствии с требованиями протокола КИ и рекомендациями спонсора КИ. Обязанности и нагрузка членов исследовательской команды утверждаются совместно с руководством медицинской организации и должны соответствовать занимаемой должности и занятости сотрудника организации. После утверждения исследовательской команды обязанности каждого ее члена закрепляются приказом о создании исследовательского центра и в листе полномочий КИ (Delegation of duties Log);
- поддержание и повышение профессионального уровня членов исследовательской команды и их обучение в соответствии с законодательством РФ, требованиями ICH GCP, СОП организации и протоколом КИ;
- соблюдение установленной политики в системе качества проведения КИ путем получения отчетов о внутренних и внешних аудитах и проверках от специалиста по качеству. А также за проведение совместных программ обучения и повышения квалификации членов исследовательской команды и осуществление контроля соблюдения и внедрения процедур по улучшению качества;
- оценку актуальности и приемлемости проведения КИ на базе данной организации в соответствии с опытом, признанными стандартами лечения и рекомендациями для данной нозологии. При необходимости осуществляет взаимодействие со специалистами из смежных лечебных отраслей для получения дополнительных сведений

о существующих схемах и стандартах лечения в требуемой для проведения КИ области;

- взаимодействие с различными подразделениями медицинской организации, такими как руководство, юридическая служба, ЛЭЖ, лаборатория, аптека и т. д. Данная активность может быть делегирована одному или нескольким членам исследовательской команды для осуществления своевременной и качественной работы исследовательского центра;

- обеспечение достаточного объема ресурсов центра для проведения КИ путем привлечения сотрудников из смежных подразделений организации или установления контактов с другими организациями, предоставляющими необходимый для проведения КИ персонал.

**Специалист по качеству** может входить в состав клинического отдела организации или являться штатным сотрудником медицинской организации, на базе которого проводятся КИ. Специалист по качеству напрямую подчиняется руководителю организации, приказом которого закрепляются его полномочия. Специалист по качеству несет ответственность за функционирование, улучшение и обновление системы качества работы медицинской организации и исследовательского центра в ходе проведения клинических исследований. Специалист по качеству:

- создает и внедряет в процесс работы медицинской организации Стандартные Операционные Процедуры (СОП) и/или привлекает к написанию СОП квалифицированных в требуемых областях сотрудников;

- проводит ознакомление с СОП и обучение по ним;

- осуществляет сбор и хранение документов, подтверждающих квалификации и опыт сотрудников центра (резюме, дипломы, сертификаты (в том числе GCP), документы о прохождении курсов повышения квалификации и т. д.)

- контролирует валидность вышеуказанных документов и при необходимости осуществляет запрос на их обновление;

- обрабатывает и анализирует замечания, поступающие в ходе аудитов, проверок и инспекций компетентных органов;

- представляет полученные замечания вниманию руководителя организации и ГИ;

- осуществляет контроль внедрения и выполнения корректирующих действий по поступившим замечаниям путем взаимодействия с ответственными за устранение замечаний лицами и ГИ;

- планирует и внедряет мероприятия по улучшению качества и осуществляет контроль их выполнения путем проведения внутренних проверок;

- представляет руководителю организации и ГИ предложения по улучшению системы качества.

**Соисследователь** — любой член исследовательской команды, назначенный главным исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре. Соисследователь:

- своевременно и качественно выполняет обязанности, возложенные на него главным исследователем и закрепленные в логе о делегировании полномочий;

- обеспечивает проведение КИ в соответствии с СОП организации, требованиями протокола, нормативных документов и обязанностями, делегированными ему главным исследователем в ходе КИ;

- несет ответственность за объективность, достоверность, точность, полноту и своевременность проведения КИ;

- проводит контроль качества лекарственных средств на стадиях хранения и распределения исследуемого препарата, если эта функция возложена на него главным исследователем в ходе КИ;

- сообщает главному исследователю, представителям спонсора/КИО и уполномоченным регуляторным органам обо всех обнаруженных серьезных нежелательных явлениях (СНЯ)/нежелательных явлениях (НЯ), а также возникших в ходе КИ осложнениях, в соответствии со сроками, указанными в протоколе исследования и СОП;

- взаимодействует с другими членами исследовательской команды и представителями спонсора/КИО при необходимости (участие в стартовых совещаниях, тренинги в ходе исследования, уточнение данных и т. д.).

**Фармацевт** — член исследовательского команды, имеющий среднее фармацевтическое образование, диплом по специальности «Фармация», назначенный главным исследователем и осуществляющий под его контролем в исследова-



тельском центре процедуры клинического исследования, связанные с получением, распределением и хранением исследуемого лекарственного препарата. Фармацевт:

- своевременно и качественно выполняет обязанности, возложенные на него главным исследователем и закрепленные в логе о делегировании полномочий;
- участвует в приемке исследуемых лекарственных препаратов, их распределении по местам хранения, обеспечивает условия хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения в соответствии с их физико-химическими свойствами и действующими правилами хранения;
- проводит контроль качества лекарственных средств на стадиях хранения и распределения пациентам;
- обеспечивает соблюдение фармацевтического порядка и санитарно-гигиенического режима на рабочем месте;
- выполняет требования гигиены труда, техники безопасности, противопожарной безопасности и производственной санитарии и отвечает за соблюдение лицензионных требований;
- оформляет документацию по фармацевтической деятельности исследовательского центра;
- может являться членом застенной команды исследовательского центра;
- взаимодействует с другими членами исследовательской команды и представителями спонсора/КИО при необходимости (участие в стартовых совещаниях, тренинги в ходе исследования, уточнение данных и т. д.).

**Медицинская сестра** — член исследовательской команды, имеющий среднее медицинское образование по специальности «Сестринское дело» и высшее медицинское образование по специальности «Сестринское дело», назначенный главным исследователем и осуществляющий под его контролем процедуры клинического исследования в исследовательском центре. Медицинская сестра:

- своевременно и качественно выполняет обязанности, возложенные на нее главным исследователем и закрепленные в логе о делегировании полномочий;
- обеспечивает инфекционную безопасность (соблюдает правила санитарно-гигиенического

и противоэпидемического режима, асептики, правильно хранит, обрабатывает, стерилизует и использует изделия медицинского назначения);

- вводит препараты исследования, противошоковые средства (при анафилактическом шоке) пациентам по жизненным показаниям (в случае невозможности своевременного прибытия врачебного персонала к пациенту) в соответствии с установленным порядком действий при данном состоянии и с требованиями протокола, а также с возложенными на нее главным исследователем обязанностями в ходе КИ;
- осуществляет проведение медицинских манипуляций, возложенных на нее главным исследователем в ходе КИ;
- сообщает исследовательской команде (главному исследователю, соисследователям) обо всех обнаруженных серьезных нежелательных явлениях/нежелательных явлениях, возникших в результате проведения медицинских манипуляций;
- обеспечивает правильное хранение, учет и списание исследуемых лекарственных препаратов, если ей делегирована эта функция в ходе проведения КИ;
- ведет утвержденную медицинскую учетно-отчетную документацию в ходе КИ;
- взаимодействует с другими членами исследовательской команды и представителями спонсора/КИО при необходимости (участие в стартовых совещаниях, тренинги в ходе исследования, уточнение данных и т. д.).

**Специалисты различных профилей** привлекаются главным исследователем в зависимости от потребностей протокола и рекомендаций спонсора КИ. Их обязанности закрепляются в листе делегирования полномочий.

### 3. Обучение

Медицинская организация должна располагать квалифицированным персоналом различного уровня, имеющим профессиональную подготовку, соответствующее образование, квалификацию и опыт работы в организации и проведении КИ.

Потребность в подготовке персонала определяется требованиями, установленными в должностных инструкциях, нормативных документах, а также в протоколе.

Исследователи обязаны представлять спонсору исследования информацию о повышении квали-

фикации членов команды. Это осуществляется путем направления обновленного резюме исследователя не реже одного раза в год. За соблюдением этой процедуры следит специалист по качеству.

**Базовое обучение** сотрудников осуществляется ежегодно руководителями структурных подразделений, в соответствии с СОП организации. Данный вид обучения может включать:

- аттестацию работников на соответствие занимаемой должности;
- подготовку/повышение квалификации новых сотрудников организации;
- подготовку и аттестацию/перееаттестацию сотрудников, имеющих опыт работы в занимаемой должности.

Утвержденный годовой план подготовки/переподготовки персонала организации доводится до сведения сотрудников. Контроль выполнения плана осуществляется специалистом по качеству.

**Дополнительное обучение** сотрудников осуществляется с целью приобретения ими знаний и практического опыта для осуществления обязанностей, возложенных на них в ходе проведения КИ. Ответственным за проведение обучения требованиям и процедурам протокола исследования является ГИ или лицо, которому была делегирована данная функция.

Дополнительное обучение может включать:

- обучение принципам проведения КИ (ICH GCP);
- участие в совещании исследователей;
- обучение протокол-специфичным процедурам;
- обучение работе в электронных системах, задействованных в проведении КИ;
- любое другое обучение, необходимое для качественного проведения КИ.

#### **4. Эффективное взаимодействие между сотрудниками в ходе исследования**

Контроль за ходом проведения клинического исследования в исследовательском центре и обучение исследовательской команды в соответствии с требованиями нормативных документов и протокола, СОП центра, СОП КИО/спонсора являются обязанностью ГИ.

До начала клинического исследования главный исследователь убеждается, что каждый член исследовательской команды ознакомлен со следующими документами:

- Стандартные операционные процедуры (СОП) исследовательского центра/КИО/спонсора. (Учитывая, что не у всех исследовательских центров существуют формальные СОП, автор отражает высшую степень организации проведения КИ в центре, описывая ознакомление членов исследовательской команды с СОП центра. Понимание исследовательской командой центра ожиданий/требований КИО/Спонсора является признаком высокого профессионализма центра);
- документы исследования (протокол, брошюра исследователя, индивидуальные регистрационные карты (ИРК) и т. д.);
- список обязанностей, делегированных ему ГИ в соответствии с журналом распределения обязанностей.

ГИ назначает координатора(-ов), который является связующим звеном между исследовательской командой и КИО/спонсором.

В рамках проведения исследования координатор центра контролирует:

- выполнение функций всеми членами команды по конкретному протоколу в соответствии с журналом распределения обязанностей;
  - подготовку и ведение протокола специфичной документации центра (шаблон первичной документации, логи, журналы, график визитов субъектов);
  - планирование и выполнение процедур визитов субъектов в соответствии с протоколом;
  - получение результатов обследования, сбор данных и внесение информации в ИРК;
  - представление информации о нежелательных явлениях КИО/спонсору;
  - обеспечение центра материалами и препаратами, учет и соблюдение условий их хранения;
  - отправку и получение материалов и образцов, предусмотренных протоколом;
  - организацию коммуникации с КИО/спонсором;
  - организацию коммуникации внутри исследовательской команды, в том числе взаимодействие расслепленного и заслепленного персонала.
- Координатор исследования должен осуществлять коммуникацию с командой посредством проведения рабочих совещаний, телеконференций, телефонных звонков, рассылкой информации по электронной почте на регулярной основе. Координатор исследования обязан представлять ГИ полную информацию о ходе исследования.

В случае возникновения любых происшествий, влияющих на ход исследования в центре (безопасность субъектов, отклонения от протокола, получение данных), координатор исследования обязан немедленно проинформировать о них ГИ.

При наличии в составе исследовательской команды расслепленного координатора он отвечает за соблюдение предусмотренного протоколом режима заслепления.

Наиболее важным этапом для обеспечения корректной работы исследовательской команды является этап инициации центра.

Как правило, на данном этапе КИО/спонсором организуется **стартовое совещание исследователей** — совещание перед началом исследования, на котором присутствуют представители центров, давших согласие на участие в мультицентровом клиническом испытании.

Цель стартового совещания — проинформировать исследователей о протоколе исследования и требованиях к проведению исследования, о свойствах исследуемого лекарственного препарата, его безопасности и эффективности.

Также во время стартового совещания обсуждается необходимость привлечения к работе других служб и специалистов (например, работа локальной/центральной клинической лаборатории для анализа биообразцов, централизованная оценка ЭКГ/ спирометрии/ КТ, привлечение специалистов по отдельным нозологиям).

Основным мероприятием для согласования действий всех участников клинического исследования/подразделений со стороны центра является **визит инициации**. Во время визита инициации персонал центра обсуждает с представителями КИО/спонсора следующие вопросы:

- состав исследовательской команды и участие в исследовании других подразделений/служб/специалистов;
- обязанности каждого члена команды в соответствии с журналом распределения обязанностей;

- план регулярной коммуникации в исследовании и коммуникации на случай происшествий, влияющих на ход исследования в центре;
- системы и техническое оснащение, которые будут задействованы в ходе проведения исследования;
- профиль безопасности препаратов исследования;
- выполнение процедур, указанных в протоколе исследования;
- правила репортирования нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), отклонений в лабораторных данных;
- планы и стратегию набора пациентов в исследование, сроки набора;
- требования к первичной документации пациента;
- исследуемые лекарственные препараты, вид упаковки, правила приема, вид этикеток, правила и документы учета, приготовления, хранения. Процедуры расслепления, если применимо;
- процесс получения информированного согласия пациента, регистрацию этого процесса в первичной документации, место хранения подписанных документов;
- внутренние требования медицинской организации/локального этического комитета;
- правила и сроки подачи информации о начале, ходе и окончании исследования (периодические отчеты);
- правила заполнения ИРК;
- правила ведения проект-специфичных форм и логов, используемых в КИ;
- частоту и объем мониторинговых визитов в центр;
- возможность проведения аудита ИЦ.

Все вопросы членов команды координатор адресует представителю КИО/спонсора в письменном виде. Информация от КИО/спонсора с разъяснением спорных вопросов доводится до всех членов команды и помещается в файл исследователя.

---

## РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗВЕНА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РАННИХ ФАЗ

---

**Возжаев Александр Владимирович** — к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Российского Университета дружбы народов

**Фитилев Сергей Борисович** — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Российского Университета дружбы народов, клинический фармаколог ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы»

**Шкробнева Ирина Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Российского Университета дружбы народов, клинический фармаколог ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы»

**Якушев Вадим Александрович** — к.фарм.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Российского Университета дружбы народов

Клинические исследования (КИ) ранних фаз заслуженно считаются исследованиями повышенного риска, а научная ценность получаемых в них данных о профиле безопасности и фармакологических свойствах исследуемого лекарственного препарата (ИП) особенно высока, поскольку определяется дальнейшая судьба новой молекулы.

Как правило, сложная логистика КИ ранних фаз требует мультидисциплинарного подхода при формировании команды исследователей. К сожалению, в нашей стране практически отсутствуют нормативные акты, регламентирующие работу клинических центров при проведении исследований ранних фаз, включая описание требований к составу и квалификационным характеристикам персонала таких отделений. Отчасти этим объясняется тот факт, что в отечественной практике клинических исследований крайне редко можно наблюдать специалиста с высшим фармацевтическим образованием — провизора — в команде исследователей при проведении испытаний ранних фаз. При этом нельзя не отметить, что федеральный образовательный стандарт по специальности «Фармация» одним из видов профессиональной деятельности провизора определяет участие в научных исследованиях в сфере разработки лекарственных препаратов.

В свою очередь, опыт западных стран уже доказал эффективность подхода, при котором одна из ключевых ролей при обращении с ИП отводится

специалисту с фармацевтическим образованием. Более того, согласно ряду зарубежных руководств по проведению КИ ранних фаз, такой специалист должен являться обязательным членом исследовательского коллектива, что подтверждает состоявшееся признание зарубежным медицинским сообществом важной роли фармацевтического звена в структуре исследовательского центра.

Обсуждаемая проблема особенно актуальна в условиях неуклонного роста в последние годы количества исследований ранних фаз в России. По мнению авторов, это объясняется заинтересованностью спонсоров в традиционно высоких темпах набора пациентов в исследованиях I/II фаз и значительной потребностью проведения исследований инновационных и генерических препаратов у отечественных фармацевтических компаний. Так, за первые два квартала 2015 г. было инициировано 23 КИ I фазы, 43 КИ II фазы и 109 исследований биоэквивалентности. В отношении исследований I фазы по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. наблюдается рост от 50% до 83%. При этом наряду с увеличением количества подобных исследований отмечается и тенденция к усложнению процедур обращения с ИП (требование введения в команду «расслеппленного» фармაცевта, сложные манипуляции при приготовлении и разведении ИП, необходимость использования специфического оборудования и др.).

Исторически для проведения клинического исследования привлекается медицинский персонал

с высшим и средним профессиональным образованием, который из опыта работы в рутинной клинической практике знаком с особенностями проведения необходимых манипуляций с целью диагностики и лечения требуемой популяции пациентов. В связи с этим знания и навыки, получаемые специалистами с высшим фармацевтическим образованием в ходе освоения профессии и практической работы, могут найти применение в рамках деятельности исследовательского центра, в первую очередь в классических испытаниях I фазы, исследованиях биоаналогов и биоэквивалентности.

Основываясь на собственном опыте, авторы попытались конкретизировать квалификационные требования и функциональные обязанности провизора как представителя фармацевтического звена в клинической практике центра ранних фаз.

#### *Квалификационные требования*

Среди практических навыков провизора наиболее ценными для клинических исследований ранних фаз являются умение изготавливать различные лекарственные формы и осуществлять постадийный контроль их качества, понимание принципов работы «чистых помещений», стандартов GMP и основ биотехнологического производства, корректное решение вопросов химической или физической совместимости и стабильности лекарственных веществ, проведение контроля соответствия упаковки и маркировки, а также навыки обращения с фармацевтическим и лабораторным оборудованием.

Развитое чувство профессиональной ответственности при обращении с лекарственным средством, знание отечественной и зарубежных фармакопей, умение анализировать представляемую на ИП нормативную документацию, знание и соблюдение нормативно-правовой базы и лицензионных требований позволит провизору на всех этапах обращения с лекарственным средством в рамках клинических исследований обеспечивать качество исследуемого продукта.

Таким образом, для работы в составе исследовательского коллектива центра ранних фаз следует привлекать специалиста с высшим фармацевтическим образованием (квалификация «провизор») по специальности «Фармация». Рекомендуется /необходимо также наличие действующего

сертификата специалиста (приоритетно «фармацевтическая химия, фармакогнозия» или «фармацевтическая технология») и сертификата GCP.

#### *Функциональные обязанности*

Необходимость участия провизора при обращении с ИП прослеживается на всех этапах. Таким образом, можно выделить следующий перечень обязанностей специалиста-фармацевта при работе в центре клинических исследований ранних фаз:

- изучение брошюры исследователя и протокола КИ с уделением особого внимания описанию фармацевтических и фармакологических свойств ИП, процедурам обращения с ИП;
- подготовка всех необходимых расходных материалов и специфического оборудования для приготовления и назначения ИП согласно требованиям протокола КИ;
- получение ИП (контроль соблюдения необходимых температурных условий транспортировки препарата, сохранение заслепленности терапии);
- хранение ИП (контроль и обеспечение необходимых условий хранения ИП, процедуры введения «карантина»);
- приготовление ИП (умение правильно рассчитать требуемую дозировку препарата, тщательно соблюдать все процедуры приготовления с учетом биофармацевтических свойств лекарственного средства, включая понимание особенностей растворения лекарственных форм и важности поддержания асептических или стерильных условий, что является предметом особого интереса в случае парентеральных форм препарата);
- распределение ИП (в большей степени в исследованиях биоэквивалентности);
- назначение ИП (нанесение необходимой маркировки для предотвращения ошибок при дозировании, обеспечение совместно с врачом двойного контроля при введении ИП);
- учет ИП;
- возврат (уничтожение) ИП;
- ведение необходимой документации на всех этапах обращения с ИП (в рамках файла исследователя или в виде отдельного фармацевтического файла);
- анализ возможного лекарственного взаимодействия ИП, участие в оценке причинно-следственной связи нежелательных явлений с препаратом, участие в обсуждении сообщений о безопасности

применения ИП, фармацевтическое консультирование участников КИ;

- участие в аудитах исследовательского центра и клинических исследований;
- организация рабочего места, поддержание санитарного режима в помещениях хранения и приготовления ИП;
- разработка плана «заслепления» исследования в условиях конкретного исследовательского центра;
- проведение тренингов для новых сотрудников;
- участие во внутренних совещаниях исследовательской команды по вопросам проведения КИ, организации и материального обеспечения исследовательского центра;
- участие в разработке стандартных процедур исследовательского центра по обращению с ИП.

В заключение следует отметить, что в команде исследовательского центра ранних фаз должно быть минимум два специалиста-фармацевта — это позволит обеспечить взаимозаменяемость и, при необходимости, двойной контроль на ключевых этапах обращения с ИП.

По мнению авторов, наличие в коллективе исследовательского центра ранних фаз фармацевтического звена, а именно специалиста с высшим фармацевтическим образованием, обеспечивает более рациональное использование ресурсов команды и, несомненно, является конкурентным преимуществом, так как позволяет повышать качество и эффективность работы исследовательского коллектива в целом.

---

## **КАК ОРГАНИЗОВАТЬ КОМАНДУ СОИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ (ДЛЯ РАБОТЫ ПО ОДНОМУ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМ ПРОТОКОЛАМ). РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЯЗАННОСТЕЙ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ В КОМАНДЕ СОИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПРОТОКОЛА**

---

*Апарцин Константин Анатольевич* — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН

Многочисленные курсы GCP (Good Clinical Practice) — Надлежащая клиническая практика) снабжают исследователя информацией «глазами контрактной организации», то есть, посредника во взаимоотношениях спонсора и исследовательского центра. Изредка удается услышать точку зрения регулятора. Однако нас — исследователей интересуют прежде всего опыт, взгляд, точка зрения исследователя на процесс клинического испытания лекарственного средства в целом.

В чем же привлекательность клинических исследований для практического врача и/или научного сотрудника? Оставим материальную сторону как предмет отдельного и тщательного рассмотрения. Что еще?

Конечно, возможность учиться. «Врач должен учиться всю жизнь» — эта фраза не позволяет понять, за чей же счет, врач должен и имеет возмож-

ность учиться. В рамках клинического исследования появляется возможность более обширного обучения за счет спонсора. Именно он обеспечит некий общий уровень знаний и навыков по модельной патологии, равно как и знание общих правил проведения исследований — GCP.

Разумеется, все будет подчинено требованиям протокола исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности нового лекарственного средства — исследуемого лекарственного препарата — по сравнению с известным (компаратор) или плацебо.

Важно: терапия сравнения должна быть не хуже международного стандарта. Значит, исследователь вынужден ознакомиться со стандартом диагностики и лечения модельной патологии и сравнить его с собственной, так называемой «локальной», практикой. Те, кто примет участие в совеща-

нии исследователей, получают презентацию протокола исследования, остальные знакомятся с электронными и/или печатными материалами и пройдут тестирование, подтверждающее уровень подготовки. К сожалению, материалы будут предоставлены, скорее всего, на английском языке. Но, как правило, уровень институтской подготовки и «волшебные» возможности компьютерного перевода позволяют успешно овладеть знаниями, необходимыми для участия в исследовании. По крайней мере, десятки моих соисследователей разного стажа (от выпускников вуза до заведующих отделением, главного врача и его заместителей) успешно справлялись с этой задачей. Ну, может быть, иногда с небольшой помощью.

А как насчет ученых? Здесь открывается совершенно иная перспектива. Дело в том, что любой протокол исследования — это несколько специфическая, но вполне научная работа, сопоставимая, например, с диссертационной. Обширный обзор литературы по исследуемому лекарственному препарату вы найдете в брошюре исследователя, а подробнейшее изложение материалов и методов исследования — в протоколе. Дизайн исследования, критерии включения и исключения субъектов, процедуры протокола, методы статистической обработки данных для проверки гипотезы исследования — все это прекрасная методическая база для собственных исследований. Та-

ким образом, автор рассматривает участие в клинических исследованиях как возможность обращаться в части доказательной медицины за счет спонсора исследования.

### **Распределение обязанностей и организация процессов в команде соисследователей при выполнении протокола**

Какими силами следует начинать исследование? Существуют разные точки зрения на этот вопрос. Автор принадлежит к убежденным сторонникам командного подхода, который дает возможность заниматься широким кругом клинических исследований с хорошим результатом. Что следует считать хорошим результатом участия в исследовании? Как минимум, выполнение плана набора пациентов в исследовательском центре (число субъектов всегда обозначено в договоре с медицинской организацией). При этом контроль безопасности пациентов, определяемый полнотой и своевременностью регистрации нежелательных явлений, должен быть адекватным, а частота отклонений от протокола — минимальной.

Помимо опытного главного исследователя (излюбленная фраза с курсов GCP: «Вы можете делегировать полномочия, но не можете делегировать ответственность»), весь состав команды подчиняется требованиям конкретного протокола, и в общем виде представлен в Таблице 3.

**Таблица 3. Примерный состав команды исследователей и поддерживающих административных функций (при командном подходе к проведению КИ)**

<b>Член команды</b>	<b>Делегированные полномочия</b>	<b>Специальность</b>	<b>Количество</b>
Главный исследователь (Principal Investigator, PI)	Вся ответственность за организацию работы, успехи и недочеты исследования	По профилю модельной патологии или клинический фармаколог. Обязателен сертификат GCP	Один
Координатор (Study Coordinator, SC)	Логистика материалов по исследованию за исключением исследуемого препарата и лаборатории. Логистика, связанная с визитами пациентов в исследовательский центр, контроль ведения первичной документации и электронной индивидуальной регистрационной карты (ЭИРК)	Любая, не обязательно медицинская. В нашем случае — врач. Обязателен сертификат GCP	Один или несколько (необходимость дублера — условная)

<b>Член команды</b>	<b>Делегированные полномочия</b>	<b>Специальность</b>	<b>Количество</b>
Соисследователь (Co-Investigator, Co-I)	Привлечение и удержание пациентов в исследовании, проведение визитов по протоколу, контроль эффективности и безопасности исследуемой терапии, заполнение первичной документации и ЭИРК	Врач по профилю модельной патологии. Обязателен сертификат GCP	Один или несколько (необходимость дублера — условная)
Врач-лаборант (Co-Investigator, Co-I)	Как выполнение всей лабораторно-аналитической работы в локальной лаборатории, так и подготовка анализов для центральной	Врач-лаборант. Крайне желателен сертификат GCP	Один + «бэкап» (необходимость дублера — настоятельная)
Клинический Фармаколог/Провизор (Pharmacist): — заслепленный (Blinded) — не имеющий информации о том, какой именно препарат получает пациент, исследуемый или компаратор — расслепленный (Unblinded) — получающий доступ к информации о том, какой именно препарат получает пациент, и тщательно оберегающий эту информацию от других членов команды	Прием, регистрация, выдача и подготовка исследуемого препарата для передачи исследователю, ведение температурного лога, оформление документации, имеющей отношение к препарату	Врачебная специальность или провизор. Крайне желателен сертификат GCP	Один + «бэкап» (необходимость дублера — настоятельная). В некоторых протоколах требуется расслепленный/заслепленный в отношении назначенной терапии фармаколог (необходимость дублера — настоятельная)
Узкий специалист (Co-Investigator, Co-I): рентгенолог, бактериолог, эндоскопист, функциональный или УЗ-диагност, инфекционист, невролог и проч.	Проведение специально оговоренных в протоколе процедур по требованию, оформление первичной медицинской документации	Врач по специальности, определенной протоколом, но не относящейся непосредственно к модельной патологии. Приветствуется сертификат GCP	Один или несколько (необходимость дублера — условная)
Медицинская сестра, проводящая введение исследуемого препарата (Nurse)	Введение исследуемого препарата в соответствии с требованиями протокола, оформление первичной медицинской документации	Средний медперсонал или врач. Крайне желателен сертификат GCP	Один + дублер (необходимость дублера — настоятельная)



Член команды	Делегированные полномочия	Специальность	Количество
<b>Административный персонал</b>			
Бухгалтер подразделения клинических исследований	По согласованию с администрацией — формирование счетов-фактур по актам сдачи-приемки выполненных работ, контроль поступления средств и выплаты организацией налогов, начислений заработной платы сотрудникам по утвержденным рапортам, составленным главным исследователем	Бухгалтер. Сотрудник организации, в котором проводится исследование	Один
Юрист подразделения клинических исследований	По согласованию с администрацией — правовая экспертиза договоров с медицинской организацией, составление договоров гражданско-правового характера и оформление документов сотрудников для совместительства на период участия в исследовании, подготовка приказов по медицинской организации	Юрист. Сотрудник организации, в котором проводится исследование	Один
Архивариус	Прием на хранение, регистрация доступа к материалам КИ, оформление документации в соответствии с нормативной базой	Сотрудник архива организации	Один
Технический работник	Проведение текущей и генеральной уборки, дезинфекции в помещениях, где проводятся КИ. Заполнение лога доступа в лабораторию	Технический работник организации	Один или несколько (необходимость дублера — условная)

Представленный состав основан на опыте работы лаборатории клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии и с успехом внедрен в Иркутской областной клинической больнице, а также в больнице

Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН. В настоящее время применить этот опыт планируют еще несколько медицинских организаций, ожидающих аккредитацию на право проведения клинических исследований.

## Глава 2.

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СО СПОНСОРОМ И КОНТРАКТНОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

---

### ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СО СПОНСОРОМ И КОНТРАКТНОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

---

*Станислав Марина Леонидовна* — ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой



#### **Этап оценки возможности проведения клинического исследования**

Как только спонсор или контрактная исследовательская организация (Contract Research Organisation — CRO) получает информацию о потенциальном клиническом исследовании, начинается процесс подбора центров. Существует несколько вариантов начала сотрудничества. Может быть, вы уже сотрудничали с этой компанией и находитесь в их базе данных, а может быть, компания имеет информацию, что вы участвовали в аналогичных исследованиях, вас мог порекомендовать кто-то из коллег, про вас могли узнать из научных публикаций или выступлений на конференциях, наконец, вас могли рекомендовать сотрудники компании-спонсора.

Первый шаг со стороны компании — задать вам вопрос (по телефону или по электронной почте), заинтересованы ли вы в участии в клиническом исследовании по конкретной нозологии. Если вы отвечаете «нет» (а это может быть по разным причинам — сведения у компании устарели, и вы сейчас работаете в другой области, у вас нет времени на новые проекты, вам в принципе не нужна лишняя «головная боль», вам не симпатичен обратившийся к вам человек, вы его не знаете, но вам уже не понравилась манера общения и т. д.),

скорее всего, по этому исследованию к вам больше не обратятся. Но не исключен вариант, когда спонсор одновременно проводит селекцию CRO, и к вам могут обратиться с одним и тем же проектом несколько компаний; иногда опросник настолько «заслеплен», что по нему не требуется предварительного подписания соглашения о конфиденциальности. Предположим, что вы согласились. Вы можете согласиться на три, как вам кажется, разных проекта, а в конечном итоге может оказаться, что речь шла об одном и том же, но представленном в опросниках разных компаний, исследовании. Чаще всего, прежде чем вам пришлют опросник для заполнения, требуется подписать соглашение о конфиденциальности. После того, как вы его подпишете, нужно будет либо отправить отсканированный документ, либо передать курьеру оригинал (случается, что необходимы два или три экземпляра, в зависимости от процедур компании). Если в документе стоит только ваша подпись, годится один экземпляр, если есть подпись со стороны спонсора или CRO и спонсора, то, соответственно, потребуются две или три копии.

Совет: заведите папку для документов по еще не начавшимся исследованиям и сохраните ксерокопию этого документа или еще один экземп-

ляр с вашей подписью и датой. Часто документ теряется в недрах компании, а потом вас попросят воспроизвести документ еще раз, и — конечно же, из лучших побуждений — подписать примерной датой до начала исследования (**подпись задним числом — серьезное нарушение GCP**). Особенно это неприятно, когда оригинал все-таки рано или поздно находится, а даты отличаются. При современных технологиях документы часто «пропадают», но всплывают в электронном виде в самый неподходящий момент, например, перед аудитом.

Когда соглашение о конфиденциальности подписано (обратите внимание, что это — не формальность, а серьезный документ), вам пришлют опросник к заполнению. Это может быть документ, присланный по почте, а может быть ссылка на сайт, на котором нужно заполнить его онлайн. На что нужно обратить внимание?

Во-первых, нужно писать правду и не стремиться выглядеть лучше, чем вы есть. Нужно мыслить реалистично. Например, если вы напишете, что способны включить 20 больных за 3 недели, это может выглядеть весьма подозрительно. Даже если у вас в прошлом и был подобный опыт, в этот раз может так не повезти. К тому же нельзя требовать от своей команды постоянно «совершать подвиг». Оформление документов на скрининговом визите и последующей рандомизации требует очень большого количества времени, особенно у пожилых пациентов с огромным количеством выписок, где и разнятся даты начала заболеваний, и имеются противоречивые сведения о предшествующей терапии. Оцените численность и способности членов своей команды (оценка загруженности врачей), прикиньте реальное количество потенциальных пациентов (сделайте поправку на то, что кто-то откажется участвовать в исследовании, у кого-то выяснится в анамнезе наличие факторов, которые станут критериями исключения, кто-то не подойдет по результатам лабораторных анализов). Помните, что от достоверности заполненного опросника будет зависеть, отберут вас в данное исследование или нет.

Во-вторых, опросник желательно заполнить в те сроки, в которые вас просят. Как правило, если нужно отобрать 10 центров, то опросники могут разослать в 20. Кто не успел, тот станет либо запа-

дным центром, либо не будет отобран безо всякого объяснения причин.

В-третьих, опросники часто содержат вопросы, вызывающие недоумение. Например, могут попросить указать точное количество пациентов, принимающих конкретный препарат (а кто же их считал, если речь идет не о дорогостоящих препаратах, по которым есть точные цифры?), или надо будет указать в процентах, сколько больных на том или ином препарате, а если у вас пациенты одновременно принимают 2 препарата, то никак не получается в сумме 100%, и в электронном виде комментарии к этому разделу не предусмотрены. В этом случае отнеситесь философски, постарайтесь понять логику опросника и ответьте на вопросы без искажения реальной ситуации в центре. Не всегда ведь ясно, что именно стоит за этими вопросами. Были случаи, когда плохо сформулированные вопросы приводили к некорректным ответам, и Россия не оказывалась в числе стран-участниц данного исследования, так как создавалось впечатление, что подходящих пациентов у нас нет.

В-четвертых, отнеситесь серьезно к вопросам, касающимся имеющегося в центре оборудования. Были случаи, когда центры отбирались для участия в КИ, где требовалось проведение МРТ-исследования, а потом выяснялось, что в городе вообще нет ни одного аппарата с подходящими характеристиками.

В-пятых — и на этом закруглимся, чтобы вас не сильно утомлять, — лучше, чтобы опросники заполнялись всегда главным исследователем (или, в крайнем случае, доверенным лицом, но с обязательным указанием, кто действительно по поручению главного исследователя заполнял его). Зачем это нужно? Представьте себе, что один опросник был заполнен для одного CRO вами, а другой — вашим коллегой (но от вашего имени) для другого CRO. Никто не понял, что речь идет об одном и том же исследовании. И вот спонсор видит, что вы указываете разную распространенность заболевания, у вас разное количество больных в базе данных, и количество больных с указанным диагнозом, принимаемых за месяц, разнится на порядок, отличается число текущих и конкурентных протоколов и т. д. Несерьезно, но это не самое неприятное. Хуже, что от вашего имени человек взял за-

вышенные обязательства, а потом выяснится, что вы пообещали, например, 10 пациентов, а в реальности у вас не оказалось ни одного. Репутационные издержки.

После того, как опросник заполнен, следующим этапом будет проверка центра по документам, наличие лицензии на оказание медицинских услуг у медицинской организации по необходимым видам медицинской деятельности (например, для участия в каком-то исследовании требуется обязательное наличие реанимационного отделения в медицинской организации, или в лицензию не включена работа специалиста узкого профиля, участие которого является обязательным в данном исследовании), наличие аккредитации на соответствующую фазу клинического исследования, профессиональная квалификация главного исследователя, в том числе его опыт в клинических исследованиях и еще много других параметров.

Если центр потенциально подходит, то договариваются о встрече, на которую представитель спонсора или CRO приезжает лично удостовериться, что все заявленные вами центрифуги, холодильники и прочее оборудование у вас действительно есть, что они в надлежащем состоянии, что у вас есть возможность хранить препарат в соответствии с требованиями российского законодательства, международными правилами GCP и GMP, условиями протокола. Это так называемый **«селекционный визит»**. Отнеситесь к приехавшему человеку внимательно, примите в договоренное время, дайте исчерпывающие ответы на все вопросы. Не нужно подчеркнуто демонстрировать свою занятость, даже если вам кажется, что задаваемые вопросы вас как-то задевают, проявите терпение, помните, что человек выполняет порученную ему работу, и от его взгляда во многом зависит, будет ли центр в итоге включен в исследование. Могут согласиться, что не всегда приятно профессору услышать требование предъявить копию его сертификата специалиста, человек может быть широко известен в узких кругах, но есть определенные требования, выполнять которые нужно всем. Отнеситесь к этому, как к выполнению правил дорожного движения. Труднее бывает центрам, которые могли ранее поучаствовать в наблюдательных проектах, иногда даже пострегист-

рационных или маркетинговых, и формально имеют опыт работы. В ряде случаев центры действительно стараются и приобретают необходимый опыт, а иногда это оборачивается проблемами для всех, в первую очередь для самих исследовательских центров, которые не предполагали, что нужно заполнять документы на английском языке, строго следовать протоколу, что порой приходится попадать впросак, что иногда страдает самолюбие и т. п. Далеко не все рады, что ввязались в это дело, и мониторы особенно «счастливы», работая с такими центрами.

От вас могут попросить еще ряд документов, кроме тех, что касаются лично вас и вашей квалификации (а именно: CV на русском языке в формате Министерства здравоохранения и на английском, копии диплома, сертификатов специалиста и свидетельства о прохождении GCP-курса), могут попросить познакомиться с ключевыми сотрудниками будущей команды (и запросить те же документы на них), а также предоставить сертификаты на оборудование, состав и стандартные процедуры локального этического комитета и т. п. Обычно в письме о предстоящей встрече есть перечень того, что потребуется. Желательно иметь это подготовленным заранее, чтобы не тратить время в беспорядочных поисках необходимого.

Итак, встреча состоялась, вам привезли протокол, вы расписались на подписной странице протокола, а также привезли брошюру исследователя, за что вы тоже расписались (иногда данные документы присылают с курьером заранее, чтобы было время ознакомиться с ними).

Опять же — не поленитесь сделать копию расписок, или подпишите их в 2 экземплярах, вторые копии сохраните у себя на будущее. Причина все та же: **теряют!**

Желательно также сохранить письмо о встрече, потому что в дальнейшем, если центр будет отобран в исследование, с вами может работать другой человек, и данное письмо также может быть не найдено в офисе компании.

Обратите внимание, что на всех переданных вам документах стоит надпись «конфиденциально». И понимать это надо буквально. Нельзя давать списывать дизайн протокола ни аспирантам для их диссертационной работы, ни сотрудникам для написания учебного протокола для экзамена

по курсу GCP, ни использовать данные о препарате из протокола или брошюры исследователя для собственных публикаций или для лекций студентам («вот я владею какой информацией, а вы даже и не слышали о таком препарате»). Храните документы в закрытом доступе.

Во время беседы вам подробнее расскажут о препарате, о дизайне и процедурах протокола; цель приехавшего в центр — удостовериться, что вы понимаете, какие нужны пациенты, какие сложности вас ожидают, готовы ли вы с ними справиться. У вас, в свою очередь, появляется более четкое понимание того, что от вас требуется, есть ли у вас время, силы, сотрудники, готовые выполнить все требования протокола, а также есть ли подходящие пациенты. Иногда загвоздка бывает в маленьких деталях, которые выясняются только при прочтении протокола (например, нужны пациенты на сопутствующей терапии препаратом, который в стране еще не зарегистрирован, или зарегистрирован, но пока отсутствует в аптеках).

После селекционного визита монитором или другим сотрудником CRO или компании-спонсора пишется отчет, по которому центр либо отбирается в исследование, либо нет. Хорошим тоном считается написать письмо в центр в любом случае. То же самое относится к ситуациям, когда по каким-то причинам исследование не будет проводиться либо вообще, либо в стране. Исследовательские центры, рассчитывая свои силы, могут в будущих опросниках исходить из того, что исследование, по которому проходил селекционный визит, вот-вот начнется, поэтому могут или отказаться от нового исследования, или указать меньшее количество пациентов, которых они намерены включить.

Итак, ваш центр отобран, начинается подготовка к инициации центра.

#### **Этап подготовки к инициации центра**

На этом этапе вас попросят подготовить ряд документов. Помимо резюме главного исследователя на русском языке, которое подается в Министерство здравоохранения по единому образцу, нужно предоставить копии таких документов, как лицензия организации на осуществление медицинской деятельности, аккредитация на проведение клинических исследований, состав и стандартные процедуры локального этического коми-

тета (ЛЭК), так называемый «GCP statement» (письмо, в котором ЛЭК подтверждает, что он работает с учетом принципов GCP), лабораторные нормы локальной лаборатории, если что-то будет делаться в локальной лаборатории — CV (Curriculum vitae) заведующего лабораторией.

Должны быть подписаны и датированы подписная страница протокола и брошюры исследователя (иногда еще и формы получения этих документов). Случается, что их забывают прислать на этапе feasibility, сам протокол и брошюра присылаются по электронной почте и/или привозятся на селекционный визит. Советую требовать и подписывать эти страницы сразу по получении указанных документов. Опять же нужно учитывать, что часто процессом start-up занимаются одни люди, а работать с центром потом будут другие. Потребуется CV главного исследователя на английском языке (для проектов иностранных спонсоров), копии документов, подтверждающих его квалификацию: диплома и сертификата специалиста, сертификата GCP (что не избавит вас в дальнейшем от прохождения онлайн-тренинга по GCP для конкретной компании-спонсора).

Остальные документы носят менее глобальный характер и касаются команды, непосредственно планируемой для участия в исследовании. Во-первых, нужно определить, кто конкретно будет участвовать в вашем проекте, предварительно поговорить с этими людьми, чтобы не оказалось, что к моменту инициации центра из двух вероятных соисследователей один запланировал уволиться, а другая через месяц уходит в декретный отпуск. Во-вторых, нужно определить, какие роли будут исполнять эти люди, подсчитать свои ресурсы. Бывают проекты, которые требуют вовлечения большого количества людей, например, в проектах, где есть так называемая «расслепленная команда», когда минимум 2 человека готовят препарат и знают, у какого пациента плацебо, а у какого — активный препарат, — эти люди уже не могут выполнять какие-либо еще функции. Потребуется еще дополнительно медсестры, которые вводят препарат, и не знают, что именно — плацебо или нет, они относятся к заслепленной команде, так как в процессе общения с пациентом должна быть исключена возможность нечаянного расслепления. В ревматологических проектах часто привлекают незави-

симого счетчика суставов. У каждого лица с ограничением функций (счетчик суставов, медсестра, снимающая ЭКГ, лаборант, приготавливающий образцы крови к транспортировке, координатор, заполняющий электронные индивидуальные регистрационные формы (eCRF), рентгенолог и т. п.) должен быть так называемый «back up персонал» - возможность замены на случай болезни или отпуска основного сотрудника. Часто не получается давать всем широкие полномочия, в частности, это касается тех функций, которые особенно оговариваются условиями протокола (те же фармацевты из расслапленной команды или счетчик суставов), поэтому количество вовлеченных в исследование людей может превышать десяток человек. Иногда команду разделяют на так называемых «efficacy assessor» и «safety assessor» (в этом случае оценщик эффективности не может видеть результаты анализов, их оценивает эксперт по безопасности). На всю запланированную огромную команду нужно также представить CV, дипломы, сертификаты специалиста (обратить внимание на срок их действия и не забыть вовремя их продлить), сертификаты GCP.

Особо нужно отметить частую ошибку, которая при аудите может бросить сильную тень на исследовательский центр: это привлечение к работе лиц, которые не заявлены в логге распределения обязанностей. Часто случается, что на так называемую «подсобную» работу — взять у пациента кровь, дать ему заполнять опросники, сделать ЭКГ на аппарате спонсора, измерить витальные показатели и т. п., — привлекают ординаторов, аспирантов, других лиц, не указанных в команде. Это грубейшая ошибка, к тому же легко выявляемая. При расспросе вы можете забыть, что там у вас указано в логге, и проговориться, где-то в документах исследования всплывет бумага с непонятно чьей подписью и т. д. Вы можете на этапе подготовки к инициации еще не иметь решения по поводу этих лиц, но если вам действительно из-за занятости или по другим причинам требуется привлечь помощников, то на этапе визита инициации эти люди должны быть добавлены в команду. Если вы привлекаете человека, не указав его в логге делегирования обязанностей, вы нарушаете и GCP, и подписанное вами соглашение о конфиденциальности, и условия контракта, и Федераль-

ный закон №61 (о котором — чуть позже). Лучший выход — включить такое лицо в команду, поручить ему некоторые функции, например, измерение витальных показателей, коммуникации с ЛЭК, регистрацию визитов в информационной системе (IWRS) и т. д., но его присутствие в команде должно быть легитимным. Назвать его можете координатором (их у вас может быть хоть 5 человек, ограничений по количеству нигде нет), но если этот человек производил измерение того же АД, то запись в первичной документации должна быть сделана его рукой и подписана. Кроме всего вышеперечисленного, от вас могут попросить еще целый ряд документов, например, так называемую форму о финансовой незаинтересованности для каждого участника команды (или только для врачей — зависит от стандартных процедур конкретной компании-спонсора или контрактно-исследовательской организации), форму FDA 1572, форму на лицо, которое отвечает за получение и хранение препарата в центре, сертификаты на имеющееся в центре оборудование, которое будет использоваться в проекте, и т. п. Как только вы сообщите планируемых участников команды и укажете их функции (с указанием их номеров телефонов и адресов электронной почты), на электронную почту придет ссылка на прохождение тренингов. К началу инициации тренинги должны быть пройдены, иначе центр могут не разрешить активировать. Откладывать прохождение тренингов до последнего момента не надо, т. к. иногда этот процесс очень длительный. У одной компании нужно пройти 24 модуля (что в сумме составляет 18 часов), а сделать это нужно будет всем членам команды, поэтому вы должны быть уверены, что у всех будет время и все смогут пройти тесты по тем модулям, где они обязательны.

Также надо быть готовым к ситуации, когда стартап-команда начинает собирать документы задолго до начала исследования, и может возникнуть ситуация, когда Минздрав отклонил протокол или сам спонсор приостановил исследование по разным причинам, потом работа над проектом была возобновлена, за это время вышла поправка к протоколу и т. д. В этот срок собранные вами документы устарели и нужно делать все заново.

После получения одобрения Минздрава нужно подписать контракт и подать документы на одоб-

рение в локальном этическом комитете (ЛЭК). Последовательность этих двух процессов находится в зависимости от конкретных условий в центре (где-то требуется вначале получить одобрение ЛЭК, где-то первым делом может подписываться контракт, иногда процессы идут параллельно и не зависят друг от друга). При подаче документов в ЛЭК не поленитесь проверить наличие документов согласно списку и колонтитулы в них (иногда бывают несовпадения; лучше, если это выявится до начала исследования, чем при проверке Росздравнадзора). Еще бывают случаи, когда ассистент готовит документы для российских и украинских центров, и могут попасть опросники на русском языке, но для Украины. Так как главный исследователь подписывает направляющее письмо в ЛЭК (в идеале нужно переделать его по своему формату), то главный исследователь отвечает за все, что он подает, оправдания, что так прислали, не принимаются, должна быть двойная проверка: центром и секретарем ЛЭК. Получив письмо подачи с отметкой о принятии и одобрение ЛЭК, перешлите копии тому лицу, которое контактирует с вами на данном этапе. Помните, что у вас из разрешительных документов будут копия одобрения Министерства Здравоохранения (МЗ), копия выписки заключения Совета по этике при МЗ, и только документ ЛЭК у вас должен быть в оригинале. Нельзя отдавать оригинал в офис компании, он потом не вернется. Это единственный разрешительный документ, который у вас не в копии. Также не забудьте: национальное законодательство требует издать приказ о назначении главного исследователя и соисследователей. Копия документа вам будет нужна для файла.

Часто до этапа инициации вас могут попросить заполнить таблицу со статистическими данными (прескрининг-лог), чтобы подтвердить, что у вас по-прежнему есть подходящие пациенты, потому что с момента заполнения опросника по вашей заинтересованности в данном исследовании прошло достаточно много времени, а отсутствие пациентов или потеря интереса к исследованию может приостановить процесс инициации центра.

#### **Этап инициации центра**

Для инициации центра монитор исследования должен связаться с вами и согласовать дату и вре-

мя инициации центра. Подходить к иницирующему визиту как к чему-то формальному, является большой ошибкой. 50% отклонений от протокола обусловлено тем, что иницирующий визит был проведен плохо. Причем это не зависит ни от квалификации центра, ни от квалификации монитора. Центр может быть излишне самоуверен — «и не с такими протоколами справлялись», — а монитор уже провел инициации с другими центрами, и в очередной раз может забыть на чем-то акцентировать внимание, так как в подсознании гнездится уверенность, что об этом уже было сказано.

Итак, у сотрудников центра должно быть несколько часов, чтобы оторваться от повседневной работы и сосредоточиться на проекте. Очень полезно раздать каждому участнику команды по экземпляру протокола (лучше заранее и на английском языке для проектов иностранных спонсоров, вначале будет трудно работать, но потом войдет в привычку), медсестрам можно выдать перевод на русский язык. Сотрудники, несмотря на пройденные тренинги, к моменту иницирующего визита уже, как правило, все забывают. Необходимо пройтись по всем так называемым «узким» местам протокола, обговорить логистику визитов, еще раз обсудить, кто за какой участок работы отвечает. Здесь очень важна предварительная работа главного исследователя и координатора. Часто нужно подключать административный ресурс, например, договариваться со вспомогательными службами клиники, чтобы больных без проволочек проводили на рентгенологическое обследование, чтобы лаборатория делала те тесты, которые нужно делать в локальной лаборатории, чтобы анестезиолог и реанимационное отделение были готовы при необходимости оказать помощь и т. д. Эти вопросы нужно проработать заранее, до начала исследования, на иницирующем визите главный исследователь должен информировать персонал, к кому обращаться, где какие процедуры проводятся. Необходимо ознакомиться с информированным согласием пациента, проработать ответы на возможные вопросы пациентов (например, компенсация транспортных расходов пациентам на посещение клиники — надо знать, что отвечать в таких случаях). Необходимо согласовать контактные данные ЛЭК, которые нужно

указывать в информированных согласиях, чтобы не получилось, что один врач указывает контактный телефон председателя ЛЭК, а другой — секретаря. Аудитору будет непросто объяснить такие расхождения, особенно если в ходе проверки ни по одному телефону не удастся дозвониться. Нужно обсудить вопросы присвоения номера пациента в страховом полисе, где нужно писать очень аккуратно, не допуская ошибок и зачеркиваний, а также следует помнить, что номер центра в страховом полисе — не тот номер центра, который мы указываем в документах исследования, а номер по разрешению Министерства здравоохранения на конкретное исследование.

На иницирующий визит главному исследователю привозят файл исследователя (иногда его называют «байндеры сайта», «investigator site file» и т. п., суть не меняется), за своевременность и правильность ведения которого тот отвечает. Конечно, часть бумаг туда привозит монитор, часть бумаг вкладывает координатор, но главному исследователю не вредно ориентироваться в нем, и хорошо бы периодически наводить там порядок. На иницирующем визите заполняется уже не раз упоминаемый лог распределения обязанностей (тоже может иметь несколько различных названий: «авторизационный лог», «delegation log», «site signature log» и т. д.). Особенности: в логе помимо указания тех функций, которые главный исследователь делегирует каждому члену команды, должна стоять собственноручная подпись каждого члена команды, образец инициалов, чтобы можно было в последующем идентифицировать человека в случае, если он вместо подписи поставил для краткости инициалы (немного странно для нас, мы в обычной жизни используем только подпись, но иногда полезно, когда нужно сделать исправление, а места мало). Некоторые компании просят еще образцы написания цифр от 0 до 9 (попытка компании избежать риска подлога, если кто-то захочет сделать от вашего имени какое-то исправление, ему нужно будет воспроизвести не только инициалы, но и цифры, порой на этом очень легко «засыпаться»). Инициалы и образец написания цифр служат эталоном для сравнения. Существуют еще тренинговые листы (логи), где монитор перечисляет тех лиц, которые присутствовали на иницирующем визите и прослушали соответ-

ствующие разделы, каждый из присутствующих своей подписью заверяет, что тренинг действительно был проведен. Если кого-то добавили в команду позже или кто-то отсутствовал на первоначальном тренинге, заполняется следующий лист лога, где либо монитор, либо главный исследователь указывает, что провел тренинг соответствующего человека по определенной тематике, что подтверждается подписями.

Вернемся к требованиям Федерального закона 61 «Об обращении лекарственных средств». В нем сказано, что кандидатуры главного исследователя и соисследователей назначаются приказом руководителя медицинской организации. Кроме того, нужно подготовить письмо в Минздрав, где сообщается о начале исследования в конкретной медицинской организации. В этой связи обычно возникают вопросы: нужно ли в приказе указывать фамилии координаторов, фармацевтов, медсестер и т. д. По закону, назначаются только кандидатуры главного исследователя и соисследователей, но если вы подготовите приказ с перечнем всей команды, никто не посчитает это лишним, и снимет часть вопросов у руководителя организации по поводу занятости и вовлеченности остальных членов команды. Другой вопрос касается того, когда отправлять письмо в Минздрав: после открытия центра, перед включением в скрининг первого пациента и т. д. Лучший вариант — отправить в день иницирующего визита и до включения первого пациента, оставить у себя заверенную секретарем копию с исходящим номером и благополучно уже не возвращаться к этой теме.

В конце иницирующего визита заполняется либо стандартный журнал фиксации (лог) визитов монитора, либо специальный по иницирующему визиту. Каждая компания имеет свой вариант, и требования тоже могут отличаться, например, у одних достаточно только подписи главного исследователя, у других нужны подписи всех присутствующих.

### **Этап набора и последующего лечения (наблюдения) пациентов**

Для того, чтобы центр мог полноценно работать, помимо инициации центра должна произойти еще его активация. У разных компаний это происходит в течение разного времени, обычно, если все документы в порядке, то это 1-3 дня



(хотя знаю случаи, когда процесс растягивался до 3 месяцев, влияют личности монитора и менеджера проекта). Получив информацию об активации центра в информационную систему IWRS (Interactive Web Response System), можно начинать процесс набора пациентов. Однако прежде чем приглашать пациентов, нужно убедиться, что в центр привезли лабораторные наборы, документы на вывоз крови, есть информированные согласия, одобренные ЛЭК (случается, что в ожидании одобрения новой версии привозят два варианта, можно по ошибке выдать еще неодобренные, что считается серьезным нарушением), страховые полисы, опросники, карточки пациентов и т. д. В последнее время нередки факты, когда центры инициируют в спешном порядке, чтобы отчитаться о проделанной работе, обещают дослать необходимое, но процесс затягивается, и включать пациентов не получается из-за отсутствия необходимых материалов.

Общение с монитором на начальном этапе сводится к телефонным звонкам, отправке пре-скрининг- или скрининг-лога по факсу или электронной почте (чтобы видели, что вы помните о настоящем исследовании), далее первый приезд монитора в центр происходит либо до рандомизации первого больного, либо в течение 10 дней после рандомизации (зависит от мониторингового плана). Надо отметить, что в последнее время период набора пациентов имеет тенденцию сокращаться. Когда вы заполняете первоначальный опросник, вас спрашивают, например, сколько пациентов вы готовы включить в течение 12 месяцев, начиная с такого-то месяца. Когда доходит до дела, оказывается, что и активировали центр гораздо позже указанного месяца, и что резко сокращается период предполагаемого набора, остальной мир активно включает больных, и что в принципе компания не слишком заинтересована, чтобы в стране было включено именно то количество пациентов, которое было выделено первоначально. Зачастую достаточно пары-тройки больных, которые включил другой центр, и уже страна участвует, уже достаточно для регистрации препарата в дальнейшем. Если будете слишком долго думать, то можете оказаться в ситуации, когда вы вступаете в 5-летний проект только с одним пациентом.

После первого мониторингового визита дальнейшие визиты мониторов зависят от мониторингового плана, от количества рандомизированных вами пациентов, а также от схемы мониторинга, которую выбирает CRO и спонсор. Есть система, когда вы работаете только с одним монитором, а в офисе у него на подхвате — ассистент, который присылает вам расходные материалы, подачи в ЛЭК и т. д., но ваши коммуникации сводятся к общению с человеком, которого вы видели в лицо, о характерологических особенностях которого можете судить из непосредственного общения. Второй вариант, когда один монитор приезжает к вам, а другой работает в офисе. Функции того, кто приезжает, сводятся только к сверке данных, внесенных из первичной документации в CRF (Case Report Form), часто ему неинтересны проблемы центра, предполагается, что этим занимается другой монитор, который находится в офисе (якобы положительный момент такой схемы, что монитор, кочующий по центрам, может забыть, о чем вы его просили, в процессе перелетов он находится вне телефонной связи, а тот, что в офисе, оперативно выполняет все ваши просьбы, изложенные по телефону или по электронной почте), этого человека вы можете лично не знать, иногда и фамилия вспоминается не сразу, нужно смотреть в «контактный лог» (а если тот не обновлялся, то поднимать переписку). Как всегда, в конечном итоге все сводится к личностным качествам тех и других. Не буду касаться проблемы «выгорания» мониторов, это надо обсуждать не здесь и не с исследователями. В последнее время набирает обороты так называемый «risk-based мониторинг» (иногда его называют адаптивным). Суть его сводится к тому, что после проверки первого пациента монитор к вам может не приезжать несколько месяцев (у меня был протокол, где я не видела монитора в лицо в течение 4 лет). Мониторинг сводится к отслеживанию, выполняется ли центром требование вносить данные по визиту в CRF в течение 5 рабочих дней, своевременно ли производятся ответы на query, присылаются ли копии одобрений ЛЭК новых документов. При этом заявляется, что увеличивается степень ответственности центра, а монитор осуществляет телефонные контакты и пишет письма. Все недочеты, которые выявляют-

ся или так и останутся не выявленными (могут всплыть при инспекциях и аудитах), полностью становятся виной центра. Если при традиционном мониторинге есть некое разделение ответственности (центр ошибся, а монитор не заметил), то при мониторинге, основанном на рисках (risk-based monitoring) никто и не ожидает, что монитор проверит все, частота его звонков и визитов в центр зависит от некоего дистанционного ощущения, что в центре что-то не в порядке и пора приехать посмотреть. Компания экономит деньги, при этом возрастают требования к опыту главного исследователя и его команды, репутационные издержки никого не волнуют, не справляешься — не берись. В этой связи важное значение приобретает переписка, которую надо старательно распечатывать и архивировать. Например, если в вашем центре закончились лабораторные наборы, у вас должно быть документальное подтверждение, что вы об этой ситуации предупредили еще месяц назад, но вас не услышали. На центре полностью лежит ответственность за хранение препарата. Сроки годности исследуемого лекарственного препарата отслеживаются системой IWRS, но центру тоже надо это контролировать, т. к. иногда нужно произвести релейблинг с продлением сроков годности, а вам своевременно не прислали новые этикетки, и даже зная о продлении сроков годности, вы не имеете права выдавать препарат без проведения указанной процедуры. Самая большая проблема бывает с дополнительными препаратами (либо так называемыми «препаратами спасения», либо используемыми для премедикации, либо сопутствующими препаратами — витаминами, анальгетиками и т. п.) Их срок годности отслеживает только персонал центра. В редких случаях монитор центра проводит их проверку, но при удаленном мониторинге чаще всего до этого дело не доходит. Поэтому надо своевременно заказывать их у монитора и опять же не забывать фиксировать это в переписке, а затем подшивать в файл исследователя. Если монитор по телефону дает вам новые вводные, неважно, логичные они или противоречат здравому смыслу, попросите прислать их вам в письменном виде. Если будет логический абсурд, есть шанс, что это увидят вышестоящие руководители. Раз хотят «свалить» ответственность

за все происходящее на центр, нужно не упускать возможность хоть в чем-то защитить себя.

### **Этап закрытия центра**

Важный этап для центра и монитора. Если в процессе всего исследования бывают какие-то недоделки или ошибки и есть время на их исправления, то к закрытию центра все недочеты должны быть исправлены, все бумаги подшиты, все логи заполнены, все документы вложены в соответствующие разделы. В идеале, перед завершающим визитом главный исследователь должен пролистать весь исследовательский файл, сверяясь с оглавлением, и проверить, все ли в порядке: на все версии протокола и брошюры исследователя должны лежать подписные страницы, должны быть вложены все образцы информированных согласий (в том числе «мастер-версии» на английском языке), все документы, подаваемые на одобрение или к сведению в этический комитет, должны присутствовать в файле в качестве образца.

Про переписку уже говорилось: необходимо проверить, чтобы документы, собираемые на членов команды до инициации центра и обновляемые в ходе исследования, лежали в файле. Часто бывает, что в файле монитора в офисе полный комплект, а в центре чего-то не хватает. Помните, что мониторы приходят и увольняются, а вы остаетесь, и проверить центр могут в любое время, у вас не должно чего-то не хватать. Монитор приезжает на завершающий визит с перечнем документов, которые он у вас должен либо изъять в оригинале, а вам оставить копию, либо получить у вас копии. По большому счету, ему неинтересна комплектность вашего файла. Есть, конечно, отдельные ответственные люди, но, чтобы прощание было взаимно приятным, вам нужно заранее составить список того, что отсутствует в файле. Например, часто какие-то документы высылаются в центр в одном экземпляре для подачи в ЛЭК, а вторые экземпляры для файла предполагается прислать позднее. Время перед закрытием центра — последняя возможность выявить и устранить недочеты файла.

Если вы заранее пришлете список необходимо, есть шанс, что файл исследователя будет архивирован самое позднее через неделю после официального закрытия центра. Вам останется только подать письмо в ЛЭК о завершении, иногда

доложить часть бумаг, наличие которых вы не могли предусмотреть (например, некоторые подачи в Минздрав), и оформить нотификацию в Минздрав об окончании исследования. Часто это берут на себя компании, проводящие исследования, но они просят вас внести в специальный бланк сведения об участниках исследования (писать надо не обо всех, кто числился в листе распределения обязанностей, а о тех, кто реально участвовал в исследовании). Из этой формы извлекается информация о лицах, которые в будущем могут претендовать на роль главных исследователей. Лица, которые не включили ни одного пациента, не выполнявшие никакой реальной работы, но формально бывшие в команде, не могут считаться имеющими опыт работы. Не надо плодить «трутней», которые вам же в перспективе сядут на шею. Центру самостоятельно необходимо заполнить форму на окончание по установленному образцу, внести соответствующие персоналии, собрать их подписи, заверить документ у руководителя организации, поставить печать и отослать в Минздрав.

Монитору высылаются копия подачи в ЛЭК письма о завершении исследования, далее спонсор присылает ряд документов на архивирование, например, базы заполненных eCRF, опросников, которые заполняли пациенты, базы по ЭКГ, заключения морфологов в случае отправки биопсий,

иногда переписку с центром, или все SUSARs, записанные на диск и т. д. Все диски имеют сопроводительные расписки, которые нужно подписать, убедившись, что диск читается, а затем копии расписок отослать монитору. Уважающие себя компании делают это до визита окончания, но финансы преваляют над репутацией, поэтому эти материалы часто приходят несколько позднее. Коробки с архивным материалом придется открыть еще несколько раз, например, когда придет финальный отчет, который тоже надо подать в ЛЭК, а копию письма отослать монитору, или когда через год после окончания исследования нужно будет заполнить последнюю форму о финансовой незаинтересованности. Пересылать ее можно спонсору за рубеж напрямую курьером, но лучше это сделать через персонал спонсора в стране или CRO, так как тогда ни у кого не возникнет вопроса, существовали ли эти документы в природе.

Если все финансовые вопросы были урегулированы, ваше общение с монитором завершено. С кем-то вы останетесь в дружеских отношениях на всю жизнь, про кого-то быстро забудете и не сможете вспомнить ни имя, ни фамилию, а кого-то будете поминать недобрым словом очень долго. Желаю вам встретить побольше первых, и ни разу не столкнуться с последними.

---

## КАК ОРГАНИЗОВАТЬ ЭФФЕКТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СО СПОНСОРОМ И КОНТРАКТНОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

---

*Апарцин Константин Анатольевич* — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН

### На этапе оценки возможности проведения клинического исследования

Предлагаю критерий эффективности: отношения количества протоколов, в которых центр принял участие, к количеству проведенных процедур оценки (feasibility) за единицу времени. В интервале 2012-2014 гг. показатель автора составил 12 к 35 (сработало каждое третье физибилити с явным преобладанием фазы III), то есть, приблизительно 4 из 12 в год, и это — довольно скромный результат.

Что следует сделать главному исследователю для повышения этого показателя?

Оперативно отвечайте на запросы и предложения об участии. Даже если исследование вам очевидно не интересно, не ленитесь сообщить об этом, чтобы в следующий раз получить более подходящее предложение.

Технически от вас ждут трех скорых ответов:

1. Предварительное согласие в переписке или (что хуже) в телефонной беседе, после которого на ваш электронный адрес поступит файл согла-

шения о конфиденциальности; вы еще не осведомлены о деталях исследования.

2. Подписанное и датированное вами соглашение о конфиденциальности, ответом на которое станет синопсис (обзорное изложение) протокола и опросник, позволяющий оценить пригодность (eligibility) вашего исследовательского центра, его соответствие требованиям спонсора.

3. Заполненный опросник в виде или файла, прикрепленного к сообщению по электронной почте, или (все чаще) электронной анкеты на соответствующем сайте контрактной исследовательской организации / общедоступной базы онлайн-опросов.

Несколько слов об особенностях анкеты. Как ни странно, но непосредственно протокола будущего исследования касается лишь небольшая (не более трети) ее часть. А именно тот раздел, в котором главному исследователю широкого профиля понадобится помощь специалиста-соисследователя (например, ведущего колопроктолога в исследовании, посвященном воспалительным заболеваниям кишечника). Все остальное имеет отношение к исследовательскому центру, его оснащению и процедурам, этическому комитету, порядку заключения договоров и т. д. — понятный и привычный главному исследователю объем работы.

Результатом своевременно и правильно заполненной анкеты будет очный визит монитора в ваш исследовательский центр, примерно вдвое повышающий вероятность того, что вы (главный исследователь и его клиническая база) будете включены в список, подаваемый для одобрения в Минздрав. Уже на этапе предварительной оценки поднимается вопрос оплаты (стоимости карты) пациента, которая будет уточнена в договоре на проведение исследования.

#### **На этапе подготовки к инициации центра**

Подготовка к инициации (открытию, началу набора пациентов) означает, что ваша медицинская организация (исследовательский центр) получила одобрение Министерства здравоохранения РФ, информация об исследовании появилась на сайте ведомства [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru), а Национальный этический комитет одобрил его проведение. В этой связи сотрудник контрактной исследовательской организации (КИО, или CRO — Contract Research Organization) или, в некоторых

случаях, непосредственно спонсора исследования, направит в ваш центр пакет документов для представления в локальный этический комитет (ЛЭК). Вопросы взаимодействия с ЛЭК будут рассмотрены в соответствующем разделе. Но в текущем контексте важно подчеркнуть, что одобрение (положительное этическое заключение о возможности проведения клинического исследования) — важный этап подготовки к инициации центра. Следующим, не уступающим по значимости, этапом является приказ по медицинской организации, утверждающий проведение исследования в соответствии с его протоколом в вашей медицинской организации и определяющий главного исследователя и команду соисследователей. Как показывает опыт автора, в приказ по организации имеет смысл включить создание/одобрение протокол-специфичной документации, применение которой в процессе исследования является залогом успешного набора субъектов в строгом соответствии с протоколом. Подготовка к началу работы подразумевает получение исследовательским центром посылки от организаторов с файлом исследовательского центра (ISF — Investigator Study/Site File), с содержимым которого настоятельно рекомендуется ознакомиться всем членам команды центра до начала работы, а также расходными материалами для подготовки биологических проб, отправляемых в центральную лабораторию, печатными материалами или электронными устройствами для проведения визитов (опросники, анкеты и пр. — в соответствии с конкретным протоколом), а иногда и исследуемым препаратом / препаратом сравнения.

Отдельно следует остановиться на участии сотрудников исследовательского центра в стартовом совещании (или митинге, от англ. meeting — встреча), которое должно предшествовать началу серьезного международного многоцентрового клинического исследования. Поскольку у крупных фармацевтических компаний принято проводить подобные совещания за пределами РФ, соисследователи традиционно рассматривают митинги в качестве стимула. Это верно только отчасти. На самом деле митинг исследователей — великолепная возможность обсудить детали протокола и понять его сложности/подводные камни, причем уточнить все можно непосредственно у

авторов протокола, при личном общении. Участие в совещании не требует от исследователя финансовых затрат или они невелики (скажем, самостоятельно оформленная медстраховка, оплата услуг нотариальной конторы) и в дальнейшем могут быть возмещены (или реимбурсированы, от англ. reimbursement — возмещение) спонсором исследования. Разумеется, эффективное участие в совещании предполагает, как минимум, предварительное знакомство с протоколом исследования. Чтение протокола и брошюры исследователя, содержащей полную информацию об исследуемом препарате, обеспечивает исследователя необходимыми сведениями. Автор рекомендует в преддверии митинга ознакомиться не только с протоколом и брошюрой, но и, непременно, с формой информированного согласия на участие в исследовании, которая будет предоставляться субъекту (участнику, испытуемому) перед началом любых протокол-специфичных процедур. Этот документ и работа с ним на этапе подготовки к открытию центра заслуживают отдельного рассмотрения.

#### *Форма информированного согласия на участие в исследовании*

Определение из Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»:

*1.12 информированное согласие (informed consent): Процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.*

Подготовка формы информированного согласия наряду с протоколом исследования и брошюрой является обязанностью спонсора. В ММКИ исходным языком документов является английский, а в процессе их перевода на русский (локализации) появляются такие неточности, которые можно обнаружить лишь при повторном изучении, но которые имеют существенное значение. Например, в одном из исследований с участием автора термин Ventilated Gram-positive Nosocomial Pneumonia (внутрибольничная пневмония, вы-

званная грамположительной флорой и развившаяся на фоне искусственной вентиляции легких) в форме информированного согласия был — возможно, для простоты восприятия — переведен как «внутрибольничная пневмония, вызванная искусственной вентиляцией легких», что, во-первых, совершенно неверно, а во-вторых, вызвало гневный отпор эксперта — опытного реаниматолога, члена этического комитета — и потребовало пересмотра материалов исследования.

Принимая во внимание, что все изменения, вносимые в исходные документы по исследованию, должны утверждаться комитетом по этике (на уровне больницы, организации, города это будет локальный этический комитет), считаю правильным и целесообразным на этапе подготовки исследовательского центра к открытию вносить изменения в форму информированного согласия таким образом, чтобы избавить ее от неточностей перевода, а заодно внести печатным способом ту информацию, которая заведомо не претерпит изменений на протяжении текущего исследования, как-то:

- фамилия, имя и отчество главного исследователя;
- название и адрес медицинской организации, на базе которого развернут исследовательский центр;
- постоянные цифры (исходная информация) 33-значного индивидуального идентификационного кода пациента (Рисунок 2);
- название, адрес и телефон локального этического комитета, ответственного за этическое сопровождение исследования;
- фамилия, имя и отчество, номер телефона контактного лица — представителя локального этического комитета.

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 18 мая 2011 г. N 393 г. «О внесении изменений в Типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата» <http://www.rg.ru/2011/05/25/medstrah-dok.html>, Индивидуальный идентификационный код пациента имеет следующую структуру, состоящую из последовательно расположенных слева направо разрядов:

разряды 1-3 — номер разрешения (принимает цифровые значения от 001 до 999);

разряды 4-11 — дата выдачи разрешения (ДД ММ

**Рисунок 2. Пример индивидуального идентификационного кода пациента**

4	3	1	1	4	0	8	2	0	1	4	0	1	7										0	0								
№ разрешения МЗ		Дата выдачи разрешения МЗ ДД ММ ГГГГ					Порядк. № мед. организации в разрешении МЗ		Инициалы пациента	Дата рождения пациента ДД ММ ГГГГ				Последние восемь цифр скринингового номера пациента (если номер короче, проставьте нули в начале скринингового номера)																		

*Примечание: Цветом отмечены клетки, которые не могут быть предзаполнены в форме информированного согласия, одобренной ЛЭК.*

ГГГГ, где ДД — число, ММ — месяц, ГГГГ — год); разряды 12-14 — указанный в разрешении порядковый номер медицинской организации, осуществляющей проведение клинического исследования (принимает цифровые значения от 001 до 100); разряды 15-17 — первые буквы фамилии, имени и отчества пациента; разряды 18-25 — дата рождения пациента (ДД ММ ГГГГ); разряды 26-33 — присваиваемый пациенту исследователем, ответственным за проведение клинического исследования (далее — исследователь), уникальный номер, состоящий из цифровых и (или) буквенных обозначений и внесенный в протокол клинического исследования.

Переписка по этому поводу с контрактной исследовательской организацией отнимает у главного исследователя время, но это с лихвой окупается на этапе набора пациентов. Обычно исправленные формы, имеющие отличия от исходного информированного согласия, получают но-

мер версии, например: адаптированная версия для центра 211881 русская версия №2.1 от 09 сентября 2014 г. на основе русской версии № 2 от 26 августа 2014 г. на основе английской версии 02 от 30 июля 2014 г. Подготовленная таким образом форма информированного согласия пациента на участие в исследовании (Рисунок 3) требует минимальных записей, сделанных вручную при включении пациента в исследование, что уменьшает вероятность ошибок и исправлений, которые в данном документе крайне нежелательны.

Кроме того, в ряде исследований, предполагающих включение пациентов в неотложном состоянии, когда временной интервал от момента подписания информированного согласия субъектом и исследователем до начала лечебных процедур является критичным, применение предзаполненной формы однозначно соответствует духу и букве протокола.

Это справедливо и для протоколов, предполагающих подписание серии форм информирован-

**Рисунок 3. Первая страница формы информированного согласия со внесенными в нее сайт-специфичными изменениями, представленная для одобрения локальному этическому комитету (конфиденциальная информация намеренно скрыта)**

**КОНФИДЕНЦИАЛЬНО**

Информационный листок пациента и Форма информированного согласия для исследования [скрыт] – основная форма

**Полное название исследования.** [скрыт]  
Целью исследования является [скрыт].

**Сокращенное название исследования.** [скрыт]

**Идентификационный номер:** [скрыт]

**Представитель спонсора в России:** [скрыт]

**Юридический адрес:** [скрыт] Россия; [скрыт]

**Фактический адрес:** [скрыт], тел. [скрыт]

**ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЛИСТОК ПАЦИЕНТА**  
**Исследование нового препарата для лечения пациентов после сердечного приступа**

Врач-исследователь: **Апарцин Константин Анатольевич**  
Название учреждения: **ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения РАМН**  
Адрес центра с индексом: **664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100**

Номер телефона: **+73952 [скрыт] 5**

Идентификация / номер участника исследования: \_\_\_\_\_

Индивидуальный идентификационный код пациента (Ингосстрах):

2	3	7	0	5	0	5	2	0	1	4	0	2	0								
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--

В этом документе описывается клиническое исследование, один из видов научного исследования.

ного согласия на разные аспекты исследования, когда вероятность ошибочных записей растет в связи с количеством предложенных пациенту документов.

По мнению автора, этот аспект подготовки к визиту инициации является показателем нацеленности исследователя на результат. И показателем его профессионализма.

### Глава 3.

## ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, НАБОР И УДЕРЖАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

---

### КАК АНАЛИЗИРОВАТЬ ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ, НОВЫЙ ПРОТОКОЛ, ОПРЕДЕЛЯТЬ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СЛОЖНОСТИ И РИСКИ ПРОТОКОЛА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭТИКИ И ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ НА БАЗЕ ВАШЕГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА

---

*Апарцин Константин Анатольевич* — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН

**В**ы получили протокол исследования (или черновой синопсис, если протокол еще не готов). Черновик по определению может меняться, поэтому обязательно сравнивайте последующие версии с теми, которые изучали на первых этапах feasibility (изучения возможности включения центра в исследование), чтобы не просчитаться. Как проанализировать план исследования, новый протокол, определить потенциальные сложности и риски протокола с точки зрения его реализации на базе вашего исследовательского центра?

Уверен, что принцип GCP, заключающийся в том, что ожидаемая польза для участника исследования должна оправдывать риск, является определяющим при оценке процедур протокола. Обычно, когда эффективность и безопасность исследуемой терапии сравнивается с наилучшей имеющейся, проблем с «внутренней этической экспертизой» исследователя не возникает — пациент получит или то, что является общепризнанным

стандартом лечения, или, возможно, лучше. Подразумевается, что до начала текущего исследования были получены предварительные данные об эффективности исследуемого препарата. Иная ситуация в случае плацебо-контролируемого исследования. Здесь следует понимать, что пациент, добровольно согласившийся на лечение, которое в части случаев окажется приемом «пустышки» (хоть и безопасной, но неэффективной по определению), вовсе не должен продолжать участие в исследовании, если риск участия для данного пациента превышает потенциальную пользу. Ни с точки зрения субъекта, ни с точки зрения врача-исследователя не может быть аргументов для участия в исследовании «себе во вред». Поэтому ответственный исследователь должен отдавать себе отчет в том, что протокол с плацебо-контролем заведомо будет сопровождаться более высокой частотой выбывания пациентов. Сказанное ни в коем случае не доказывает «опасность» или неэти-



чность плацебо-контролируемых протоколов, поскольку они организуются как раз в тех показателях, где либо нет стандартного метода терапии с доказано высокой эффективностью, либо результаты традиционного лечения неудовлетворительны. Скорее, на исследователя это накладывает дополнительные обязанности по охране безопасности субъекта.

Стратегия набора, которой от исследователя ожидает спонсор, подразумевает определенную частоту конечных точек эффективности и/или безопасности лекарственного средства — это совершенно естественно, иначе клиническое испытание не имело бы смысла, как неспособное показать значимость различий по выбранным параметрам в группе исследуемого лекарственного препарата и в контроле. Статистическим выкладкам и обоснованию размеров выборки посвящен соответствующий раздел протокола, и, активируя центр, и спонсор, и КИО, и исследователь должны, по идее, придерживаться правила набора такого контингента пациентов, на котором были сделаны исходные оценки протокола и расчеты выборки.

Однако некоторые коллеги подходят к набору пациентов совершенно иначе. Назовем это включением «здоровых больных» — линия поведения, исключительно опасная для любого клинического исследования. Следствием ее становится необходимость создания поправки к протоколу для увеличения объемов выборки, что влечет за собой затраты времени, средств и т. д. Мы придерживаемся мнения, что включать в исследование следует каждого пациента, давшего на это добровольное информированное согласие, имеющего критерии включения и не соответствующего критериям невключения/исключения. Ведь именно на такой выборке строил свою модель спонсор исследования. Безусловно, трудозатраты по регистрации НЯ/СНЯ и конечных точек очень велики. Иногда настолько, что опускаются руки. Поэтому на этапе подготовки к исследованию необходимо учесть эту нагрузку. Командный подход к реализации КИ позволит распределить ее между сотрудниками исследовательского центра и добиться выполнения протокола в том виде, в каком его задумал спонсор исследования.

Разумеется, перед началом исследования вы проанализируете не только количество проходя-

щих через ваш центр пациентов требуемой категории, но и план исследования, и его процедуры, постоянно сравнивая их с локальной практикой. Не является неожиданностью, что во многом локальная практика будет отличаться от предусмотренной в протоколе. Иначе и быть не может: исследование международное и многоцентровое, уж, конечно, вы не ожидали, что российские стандарты обследования, диагностики и лечения идентичны, скажем, немецким, или действующим в Соединенном Королевстве. Рассматривайте процесс ознакомления с протокол-специфичными процедурами как процесс оценки соответствия между порядками, действующими в вашей организации, и требованиями протокола. Как правило, достичь соответствия удастся за счет привлечения в состав команды дополнительных исследователей или назначения новых компетенций постоянным членам команды. Например, проведение на оборудовании спонсора квантиферонового теста (Quantiferon Gold), не используемого в локальной практике для диагностики туберкулеза — новая компетенция для врача лабораторной диагностики. Но в начале данной главы мы сделали необходимые допущения о том, что профессионалу приходится расширять свои навыки. Другой пример — необходимость применения триггерного устройства для ургентного обезболивания (также предоставленного спонсором) в исследовании препарата для регионарной анестезии. Коллектив отделения интенсивной терапии освоил новую для него опцию обезболивания и соответствующее устройство.

Далее мы переходим к следующему этапу — внешней этической экспертизе на заседании локального комитета по этике.

Результаты этической экспертизы напрямую зависят от качества подготовки вопроса, включая уровень владения информацией главного исследователя/соисследователя, представляющего протокол. Важно понять, что независимый и принципиальный комитет по этике, всесторонне рассматривая протокол (возможно, уже получивший положительную оценку Совета по этике при Министерстве здравоохранения), будет в конечном итоге основываться на суждениях экспертов и аргументах главного исследователя. Помните: кто-то ищет возможности, а кто-то ищет причины.

И вот вы получили одобрение комитета по этике, приказ по медицинской организации о проведении исследования подписан директором/главным врачом, образец центр-специфичной первичной документации (если используется) утвержден администрацией вашей организации, собрана команда, каждый знает свои обязанности, состоялся визит инициации центра. В чем залог успеха?

Должен начать работать единый механизм — исследовательская команда. На старте — авторитетный эксперт по модельной патологии (главный исследователь и/или соисследователи),

включающий пациента в протокол, затем, на этапе процедур оценки и лабораторного обследования — соисследователи, врачи-лабораторной диагностики, эндоскопии, лучевых методов диагностики и проч. В идеале каждый член команды выполняет свою задачу скоординированно с остальными, что оптимизирует усилия каждого и позволяет в единицу времени проводить больше стандартных процедур по исследованию. В таком случае при наличии хорошего доступа к пациентам с модельной патологией центр добивается впечатляющих успехов.

---

## НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПОДГОТОВКИ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

---

*Песков Андрей Борисович* — д.м.н., профессор, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновская областная клиническая больница

Из большого числа задач, возникающих у центра при проведении клинического исследования, мы остановимся на планировании работы и стратегии подбора пациентов, то есть, на практически «невидимых», но очень важных процессах, происходящих до первого скрининга. Применимость приведенного материала ограничена II-IV фазами клинических исследований, проводимых с участием амбулаторных пациентов.

Начнем с анализа возможности центра участвовать в исследовании. Нам предстоит последовательно ответить на четыре вопроса:

1. Существует ли объективная возможность проведения предлагаемого исследования силами центра?

2. Хочет ли коллектив центра проводить предлагаемое исследование?

3. Будет ли получено согласие на проведение исследования у этического комитета и администрации клиники?

4. Какие известные заранее события могут негативно повлиять на проведение исследования в его динамике?

Первый вопрос, самый сложный, распадается на следующие: 1.1. Соответствуют ли условия про-

токола техническим возможностям центра? 1.2. Соответствует ли квалификация сотрудников центра задачам исследования? 1.3. Проводятся ли в центре конкурентные (по контингенту пациентов) исследования? 1.4. Как отразится проведение исследования на занятости сотрудников центра и не нанесет ли оно вред уже начатым работам? 1.5. Достаточным ли числом потенциальных субъектов для скрининга располагает центр?

Рассмотрим перечисленные вопросы более детально.

1.1. Необходимо убедиться, что все процедуры, предусмотренные протоколом, могут быть выполнены полностью и с требуемым качеством. Для анализа возможности воспроизведения практически любой из них удобно пользоваться принципом «Время — Место — Аппарат — Персонал — Пациент». Время может иметь решающее значение для оценки доступности оборудования лаборатории или возможности явки пациентов в клинику; Место должно учитывать специфические особенности протокола, например, организацию многочасового пребывания амбулаторных больных, использование комнаты для релаксации и т. п.; Аппарат предполагает его доступность и соот-

ветствие требуемому качеству, что подтверждается соответствующей документацией (инструкция, сертификат качества, журнал поверки, если необходимо); Персонал должен уметь и быть правомочным производить процедуру, а также иметь возможность тратить на нее ровно столько времени, сколько предполагает методика; наконец, Пациент должен согласиться с тем, что алгоритм его участия в каждой процедуре подлежит неукоснительному выполнению в полном объеме и в соответствии с графиком, особенное внимание следует уделить активному, требующему обучения, участию пациента, как-то: заполнение электронного дневника, ответы на вопросы анкет, выполнение специфических физических упражнений и т. п.

1.2. С формальной точки зрения, сотрудники центра должны иметь дипломы и сертификаты, соответствующие их функциям в исследовании. Помимо этого, важными являются опыт выполнения аналогичных прописанным в протоколе процедур и возможность обучиться/переобучиться при необходимости. Значимым, но не исключительно обязательным, представляется наличие у сотрудника центра базы «своих» пациентов, предположительно удовлетворяющих критериям включения/исключения. Состав группы исследователей, планируемой для совместной работы, должен полностью покрывать все требуемые для исследования компетенции, причем в идеале для выполнения каждой функции должен быть предусмотрен как минимум один «дублер».

1.3. Конкурентные исследования — потенциальный «бич» эффективного набора. Если скрининг пациентов с близкими критериями включения/исключения осуществляется одновременно по двум и более протоколам, то соответствующая скорость набора кратно сокращается и может негативно сказаться на показателях работы центра. Однако чаще встречаются ситуации, в которых критерии не абсолютно эквивалентны и даже расширяют возможности включения пациентов; отсюда следует значимость проведения качественного прескрининга с анализом документов пациентов на предмет стратификации по критериям исследований-конкурентов. В случае потенциально медленного из-за указанной причины скрининга следует рассмотреть возможность увеличения числа сотрудников и/или обсудить эту проб-

лему с центральной командой. Другой сложностью, связанной с наличием конкурентной работы, является возможная схожесть (но наверняка не эквивалентность!) процедур. Если врач-исследователь принимает участие в обеих работах, высок риск их перепутать, следствием чего станут отклонения от протокола. Выход из ситуации — избегать назначений визитов из конкурентных работ одному и тому же врачу, по крайней мере, в один и тот же день.

1.4. Как бы это грустно ни звучало, исследования бывают «лишними» для центра. Такое случается при максимальной загрузке сотрудников и невозможности подключения новых исследователей. С точки зрения автора, лучше «наступить на горло» желанию поучаствовать в новой работе, чем обречь ее (а заодно и другие!) на заведомое снижение качества. Вежливо откажитесь. Вас поймут.

1.5. Внимательно уточните у спонсора или его представителя планы по количеству пациентов и продолжительности скрининга/рандомизации. Получите информацию о количестве центров в России. С помощью несложной арифметики рассчитайте свой минимальный план по числу скринированных и рандомизированных пациентов. Если, принимая во внимание имеющийся у вас поток пациентов, результат окажется недостижимым для вас, откажитесь от участия или (лучше) сообщите о ваших опасениях центральной команде (спонсору/CRO) — пусть они решают, включать ли ваш центр в эту работу.

Предположим, предложение об участии в исследовании можно принять. Теперь необходим план подготовки к работе. Опустив большое количество неизбежных формальных процедур, мы рассмотрим два достаточно сложных процесса:

- формирование команды и распределение обязанностей;
- проведение прескрининга.

*Формирование команды и распределение обязанностей*

Возможны как минимум два методических подхода в организации работы соисследователей с пациентами, которые можно назвать «индивидуальным» и «коллективным». Первый заключается в распределении пациентов между врачами: «каждый соисследователь — со своими пациентами».

Это технически простой подход, оправданный в ситуациях высокой психологической привязанности больного к конкретному специалисту, а также при отсутствии желания сотрудников центра работать в команде (плохой признак!). Основной минус «индивидуального» метода состоит в более высокой вероятности всевозможных ошибок — как клинических, так и документальных. «Коллективный» подход предполагает разделение между врачами не пациентов, а визитов, причем в каждом визите (в зависимости от его сложности) может участвовать более одного врача. С точки зрения качества и снижения вероятности ошибок этот подход представляется более приемлемым.

#### *Проведение прескрининга*

Прескрининг, в понимании «предварительная работа с пациентами, не входящая в протокол», формально не обязателен. Однако практика показывает, что проведение этой процедуры позволяет значительно улучшить качество стартового периода и максимально приблизить показатели работы центра к плановым.

Попытаемся разрешить вопрос «Где брать больных?».

- идеально простой вариант — пригласить пациентов, уже участвовавших в подобных работах (интервал между последней дозой лекарственного препарата в предыдущем исследовании и скринингом в новом должен составить не менее 30 дней, см. протокол исследования);
- следующий по надежности уровень — пригласить «своих» пациентов;
- далее — работаем с пациентами коллег (коллега делает предложение «своему» пациенту побеседовать с вами и, с его разрешения, обеспечивает вас контактной информацией, в данном случае необходимо понимать, насколько такой подход согласуется с Законом о персональных данных);
- посещаем всевозможные врачебные конференции и работаем с коллегами;
- используем базы данных (БД), но — внимание! — с большой осторожностью, продиктованной наличием уже упомянутого Закона. Нельзя просто взять из БД телефон и позвонить пациенту. Изучите условия, на которых пациент предоставил свои данные. Позвонить ему может только человек, уполномоченный на это действие (врач, сотрудник регистратуры и т. п.), и только с опреде-

ленной целью. Далее возникает вышеописанная ситуация сотрудничества с вашим коллегой;

- используем раздаточный материал, предложенный Спонсором или разработанный вами. Но только после одобрения ЭК.

Результатом описанной активности должен стать список пациентов, приглашенных в центр для предварительной беседы. Больные из списка неизбежно образуют три группы:

#### **1. Те, которые категорически откажутся.**

Они считают, что их пригласили стать «подопытными кроликами» и/или панически боятся всего нового. Возможна также предварительная негативная обработка медицинскими работниками, родственниками, СМИ, интернетом. Придется извиняться за потраченное пациентами время и проститься — вероятнее всего, навсегда.

#### **2. Те, которые почти сразу согласятся.**

Обычно это «свои» пациенты, доверяющие кому-либо из сотрудников центра как врачу. Необходимо подавить в себе желание подписать сразу ИС и буквально заставить пациента выслушать всю необходимую информацию и изучить документы.

**3. Те, которые будут сомневаться.** Их будет большинство, и включение их в исследование во многом, хотя и не во всем, будет зависеть от грамотной работы с ними сотрудников центра.

Беседа с потенциальным участником исследования должна начинаться со знакомства, представления сотрудников и краткого рассказа о деятельности центра. Далее целесообразно установить **основной** мотив, приведший к вам пациента. Приведем наиболее распространенные из них, в произвольной очередности, с авторскими комментариями / предложениями по продолжению диалога:

- **привычка выполнять рекомендации врача** («сказали — я пришел»). Это пациент с потенциально высокой приверженностью лечению (compliance), взвешенный и рассудительный. Ему требуются детальное описание процесса и время на размышления;

• **любопытство** («много слышал по телевизору, интересно»). Это непредсказуемый субъект. Придется потратить много времени на обсуждение деталей и на совершенно отвлеченные разговоры. Вероятность согласия высокая, как и вероятность отзыва ИС в ходе работы;

• **ожидание чуда** (*«хочу вылечиться от [диагноз хронического заболевания]»*). Разубеждать бесполезно. Попробуйте переключить пациента на технологию лечения и ожидаемые эффекты. Приводите факты и игнорируйте эмоции. Результат непредсказуем;

• **дефицит общения** (*«хочу рассказать вам, как [произвольная история]»*). Человек просто «зашел на огонек». В первую очередь объясните, для чего его пригласили. Рассказав все необходимое, что пациент понял. Может возникнуть ситуация отклонения кандидатуры «по мнению исследователя»;

• **совет знакомого** (*«он участвовал, помог-ло...»*). Выслушайте историю про знакомого. Проведите параллели, если это возможно. Далее — без особенностей. И без прогноза вероятности участия;

• **желание сэкономить на лекарствах**. Придется объяснять различия между благотворительной акцией и научным исследованием. Этот мотив очень силен, вероятнее всего, пациент захочет участвовать в исследовании;

• **неудовлетворенность действием постоянно принимаемых лекарств**. Необходим акцент на ожидаемых клинических эффектах исследуемого препарата, а также на различиях в лечении групп, формируемых при рандомизации. Мотивация к участию в исследовании, скорее всего, сильная;

• **неудовлетворенность работой медицинского персонала**. Возможно, работа врачей центра окажется лучшего качества. Возможно, перед вами любитель критики, или, хуже того, скандалов. Мотив должен настораживать;

• **желание участвовать в научном исследовании**. Редко встречающийся мотив, возможно, предполагающий неожиданные особенности личности. Следует быть осторожным;

• **опыт участия в исследовании** как мотив визита к вам предполагает, что этот опыт был позитивным.

Вне зависимости от психологических особенностей и мотивов пациента, в ходе беседы следует подробно и в доступной форме изложить цель и задачи работы, потенциальные плюсы и минусы участия в ней. Нужно остановиться на известных свойствах исследуемого препарата — как

положительных, так и нежелательных — лучше всего, в сравнении с известным больному аналогичным лекарством. Также важно обсудить продолжительность лечения и наблюдения, частоту и содержание процедур визитов. Недопустимо скрывать информацию (например, вероятность оказаться в группе плацебо-контроля). Отдельно следует проинформировать больного о его правах, в том числе, о возможности выйти из работы в любой момент времени и без объяснения причин.

В случае интереса пациента к участию в исследовании, нужно предложить ему изучить информированное согласие (ИС). Лучше сначала охарактеризовать отдельные его разделы, сделать акцент на наиболее значимых местах, а затем отдать документ для изучения и обсуждения с родственниками — до следующего, уже официального, визита. Вообще, процедура подписания ИС — достаточно сложная технология, по сути, целый раздел Надлежащей клинической практики (GCP). Ее описание выходит за пределы задач настоящей публикации. Коротко отметим лишь то, что после получения устного предварительного согласия пациента на участие в исследовании необходимо провести ориентировочную оценку возможности его включения.

Следует помнить, что, согласно нормам GCP, ни одна из процедур исследования (включая тесты-опросники и другие «невинные» действия) не может быть проведена до подписания ИС. Допустим только анализ уже имеющихся документов, причем только с согласия пациента. Основная задача — предварительная оценка соответствия субъекта критериям включения/исключения. Нужно иметь в виду известную вариабельность лабораторных и инструментальных показателей, а также возможность наличия ошибок в записях. Поэтому ваше заключение на этом этапе будет лишь предварительным.

При эффективно проведенном скрининге, к моменту старта исследования и подписанию ИС в списке «подготовленных» пациентов должно оказаться не менее 50% от плана скрининга. Подготовительную работу необходимо продолжать и дальше, параллельно с исполнением протокола — до полного завершения набора.

---

## ВЫСТРАИВАНИЕ ОТНОШЕНИЙ С ПАЦИЕНТАМИ: ДО ИССЛЕДОВАНИЯ, ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

**Федорова Ольга Сергеевна** — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

**Деев Иван Анатольевич** — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

**Куликов Евгений Сергеевич** — д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

**Кириллова Наталья Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Одним из наиболее серьезных вызовов, возникающих при организации выполнения клинических испытаний во всем мире, является проблема набора целевой популяции субъектов исследования. Более чем в 80% масштабных исследований наблюдается нарушение сроков периода включения от 1 до 6 месяцев. Нередко представители исследовательской команды на этапе планирования работ значительно переоценивают пул доступных пациентов, которые отвечают критериям включения в исследование. При этом недостаточный или несвоевременный набор пациентов в исследование неизбежно приводит к серьезным последствиям. Так, получение данных высокого качества, и, следовательно, достоверность исследования, возможны лишь при условии формирования адекватного размера выборки. С другой стороны, продление сроков включения пациентов приводит к увеличению использования ресурсов и затрат, а также к задержке регистрации и внедрения новых средств и методов лечения.

Основная стратегия поиска пациентов в большинстве исследовательских центров — использование собственных баз данных и регистров, которые, как правило, включают пациентов профильных медицинской организаций, на базе которых функционирует исследовательский центр. Основные рекомендации по созданию таких информационных систем предполагают включение максимально подробной демографической и клинической характеристики субъектов для возможности использования в предварительном формировании выборки. Наиболее оправдано ведение динамически изменяющихся регистров, в которых от-

ражается естественное течение заболевания у конкретного индивида.

Однако в последние годы ожидается все большее значение «удаленного привлечения» пациентов посредством информирования через социальные сети, масс-медиа, периодические печатные издания, сети лечебно-профилактических учреждений, профильные сайты ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)), и т. д. По данным опросов специалистов, в течение двух лет активного использования веб-ресурсов для привлечения целевых пациентов прогнозируется увеличение доли субъектов, самостоятельно обратившихся в клинический центр для участия в исследовании с 28% до 35%. Современные исследования демонстрируют, что пациенты для поиска информации о возможности участия в клинических испытаниях используют интернет (46%), средства массовой информации (39%), и только в 20% случаев они получают соответствующие сведения от своего врача. При этом в качестве желаемого источника информации более половины (52%) опрошенных указывали врача первичного звена здравоохранения.

В этих условиях профессиональная репутация сотрудников исследовательского коллектива и партнерские отношения с другими представителями медицинского сообщества приобретают ключевое значение в привлечении пациентов к участию в исследовании. На этапе селекции исследовательских центров сотрудники компании-спонсора или контрактной исследовательской организации должны удостовериться в достаточной квалификации главного исследователя и соисследователей для проведения необходимых лечебных и диагностических процедур в соответст-

вии с протоколом, а также своевременной диагностики и лечения нежелательных явлений. При проведении клинического исследования всегда существует риск развития нестандартных ситуаций, что осложняет принятие правильных медицинских решений, поэтому клиническими исследователями должны становиться врачи только с высокой профессиональной квалификацией, эксперты в определенной области медицины. Квалифицированный и опытный врач, имеющий необходимую специализацию и большой и постоянно растущий опыт работы с целевой категорией пациентов, нередко является лучшим из возможных исследователей, так как, постоянно работая с пациентами в медицинской организации, именно он имеет возможность уделять участникам исследования необходимое время.

Также при разработке стратегии рекрутирования необходимо понимание и решение потенциальных проблем пациента. Согласно результатам анкетирования европейских пациентов, мотивация принятия решения об участии в исследовании продиктована следующими причинами:

- возможность получать бесплатно новейшие лекарственные препараты;
- иметь доступ к бесплатным обследованиям под тщательным наблюдением квалифицированного медперсонала;
- желание помочь развитию медицинской науки;
- дополнительный заработок;
- желание помочь другим людям, страдающим таким же заболеванием.

Согласно результатам отечественного исследования, для российских пациентов ведущим поводом для согласия к участию в испытании является возможность наблюдения квалифицированным специалистом, а риск отсутствия регулярной медицинской помощи для больных превышает потенциальный риск развития нежелательных явлений в ходе лечения исследуемым препаратом. В этой связи до подписания информированного согласия необходимо объяснить больному, какую медицинскую помощь он может получить в рамках этого испытания. Пациент может дать согласие на участие в клиническом исследовании ради получения более качественной и полной медицинской помощи, консультаций ведущих специалистов, редких и/или дорогостоящих методов об-

следования и лечения, недоступных ему в рутинной клинической практике. При этом исследователь должен сделать все возможное для реализации ожиданий пациента.

В первую очередь исследователь должен обеспечить доступность помощи для больного и наладить с ним доверительные/партнерские отношения. Наиболее эффективной будет являться постоянная коммуникация с пациентом в течение всего периода исследования, предоставление личной контактной информации для поддержания связи в любое время суток (мобильный телефон, электронная почта), готовность к незамедлительному обеспечению консультативной помощи и медицинских услуг. Также исследователю рекомендуется сообщить участковому врачу (лечащему врачу) об участии субъекта в испытании, если субъект наблюдается у такого врача и не возражает против уведомления последнего.

В рамках клинических исследований медицинская помощь пациентам включает тщательное обследование в соответствии с протоколом исследования, а также расширенное обследование при необходимости, постоянный мониторинг состояния его здоровья, своевременную диагностику и лечение нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений. В случае необходимости врач-исследователь должен приложить усилия по привлечению специалистов другой медицинской области, поддерживать активный информационный обмен с лечащим врачом (при согласии больного). Такая коммуникация может быть более эффективной в мониторинге клинических симптомов, а также при согласовании тактики ведения больного, назначении препаратов сопутствующей терапии, неповторение одних и тех же диагностических процедур (например, ежегодного рентгена легких/флюорографии, регулярной коагулограммы и т. д.) и др. При этом следует помнить о праве пациента на сохранение в тайне его личной информации.

Важная задача для исследователя — прогнозировать и по возможности предотвращать потенциальные риски для пациентов, связанные с развитием медицинских осложнений при проведении клинических испытаний, что достигается адекватным рекрутированием индивидов в соответствии с критериями включения/невключения,

тщательное обследование и сбор анамнеза при включении и каждом последующем визите, регулярный анализ результатов проведенных клинико-инструментальных и лабораторных процедур в ходе всего периода исследования. При необходимости следует дополнять диагностические процедуры, предусмотренные протоколом исследования, дополнительными обследованиями. Наконец, в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, врач должен воздержаться от проведения исследований, если он не уверен в том, что риск надежно предсказуем. Врач должен прекратить любые исследования, если обнаруженный риск превышает возможную пользу.

Следует помнить, что пациент имеет право досрочно прервать участие в клиническом исследовании и, как правило, это прописано в информации для участника клинического исследования. В соответствии с требованиями международных согласительных документов, после окончания

участия субъекта в исследовании исследователь/медицинская организация должны обеспечить оказание необходимой медицинской помощи в случае любых выявленных в ходе исследования негативных проявлений, включая клинически значимые отклонения лабораторных показателей. Однако формирование доверительных отношений с пациентами и после завершения участия в исследовании (в том числе по причине досрочного выбывания), гарантирование оказания квалифицированной медицинской помощи врачом-исследователем и поддержание связи будет способствовать укреплению профессиональной репутации сотрудника и исследовательского центра в целом.

Таким образом, ответственность врача-исследователя за сохранение здоровья и благополучия пациентов, соблюдение их интересов и выстраивание долгосрочных партнерских отношений способствует эффективному выполнению задач клинического исследования.

---

## «АЗАРТ» ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

---

**Апарцин Константин Анатольевич** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН

*Данная статья описывает набор пациентов в летние месяцы и возможности по направлению потенциальных пациентов в центр. Она также рассказывает про личную мотивацию исследователей, про положительную сторону эмоционального подхода в работе — при условии строгого соблюдения протокола, GCP, Хельсинкской декларации и законодательства.*

**Ч**то заставляет исследователя в бесконечной череде важных, очень важных и неотложных дел найти время для беседы с потенциальными субъектами? Найти силы осмотреть еще нескольких пациентов на предмет критериев включения/исключения? Собрать команду в выходной или праздничный день, когда процедуры получения согласия/скрининга/рандомизации не могут быть отложены? Найти способ привлечь новых пациентов, когда набор почти остановился?

Назовите это профессионализмом, но более точное определение — «азарт исследователя». По-

нимая все преимущества и риски для пациента от участия в вашем исследовании, вы руководствуетесь не только своим профессиональным долгом и/или обязательствами, принятыми на период участия в исследовании, но чем-то большим, что позволяет вам включать в исследование все новых и новых субъектов, сознательно увеличивая объем работы.

Азарт появляется, если все этапы исследования продуманы на подготовительном этапе, и у вас есть команда, готовая выполнять делегированные ей полномочия. Но с ростом ответственности азарт позволяет вам сделать чуть больше, чем сде-



ляли бы (и делают) ваши коллеги из других исследовательских центров. И, в частности, он позволяет «уйти в отрыв» в летние месяцы. Прокомментируем это.

### **Летние месяцы**

Право на отдых священно и конституционно. Все хотят отдыхать летом, и преподаватели/ученые имеют такую привилегию. Если при этом исследователь желает провести летние месяцы в праздности, а вернувшись осенью на работу, снова оказаться в лидерах по набору (top-recruiter), то так почти не бывает.

Ключевой вопрос — в приоритетах. Разумеется, профессионализм не состоит в том, чтобы заниматься только текущим исследованием в ущерб остальным активностям, все должно быть сбалансировано. Две недели представляются оптимальным сроком для летнего отдыха. А остальное время — вы же top-recruiter! У интенсивного летнего набора есть неоспоримые преимущества: вы выстраиваете логистику в новом протоколе, курьерские службы / центральная лаборатория охотнее работают с вами, когда нет одновременного вала запросов. Монитор, посетивший вас в течение 2 недель после первой рандомизации в летний период, понимает серьезность ваших намерений и включает это в свои отчеты спонсору. Ваша статистика улучшается. К осени, когда коллеги из других центров приступают к работе, разрыв уже существенен. Это, в свою очередь, определяет дополнительные условия вашей работы в текущем протоколе. Или оказывается, что набор завершен (а он, мы помним, конкурентный) в то время, когда коллеги только собираются его начать.

Это еще один способ успешного набора, особенно в случае редкой патологии, или особенных критериев включения и исключения, суживающих контингент пациентов — это ваши коллеги.

Фактически, любой специалист, направляющий в исследовательский центр пациента для участия в исследовании, может рассматриваться в качестве «направителя» (реферала, от англ. referral

— направление). Это могут быть врачи поликлинической службы или сотрудники специализированных (диагностических, профильных лечебных) центров, больниц.

Роль «направителя» сводится к тому, чтобы пациент, имеющий некий объем информации о проводимом исследовании, соответствующий критериям включения, обратился в центр и в результате собеседования предоставил информированное согласие на участие в исследовании. Далее начинаются вопросы, поскольку количество труда реферала, которое должно быть вознаграждено, практически одинаково как при направлении субъекта, который впоследствии пройдет скрининг и будет рандомизирован, так и при направлении пациента, у которого будет выявлен какой-либо критерий исключения, и он будет отсеян (screenout, или screenfailure — неудача скрининга). Между тем спонсор резонно полагает, что компенсировать следует только направление впоследствии рандомизированных пациентов, а отсеянных пациентов обычно не оплачивает.

С направляющим специалистом необходимо согласовать правила оформления документации на направленного пациента. На очередном визите эти документы проверяются монитором.

Иногда в процессе работы вдруг оказывается, что «направитель» с большим ресурсом для набора может быть неплохим соисследователем; наш принцип организации КИ позволяет оперативно изменить его статус, а договор гражданско-правовых отношений закрепляет обязательства на период участия в исследовании. Если здравый смысл берет верх над меркантильными соображениями, и исследовательский профессионализм остается доминантой, то работа с направляющими специалистами становится мощным инструментом для привлечения участников исследования, а также для пополнения исследовательской команды эффективными и мотивированными соисследователями.


## Глава 4.

# ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДОГОВОРА НА ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

---

### ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДОГОВОРА НА ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ; КАК ВЗАИМОДЕЙСТВОВАТЬ С АДМИНИСТРАЦИЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

---

*Маликов Алексей Яковлевич* — начальник отдела трансфера технологий, инноваций и интеллектуальной собственности ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России 

#### 1. Взаимодействие с администрацией медицинской организации

##### Отношение администрации медицинской организации к клиническим исследованиям

Зачастую все внимание организаторов исследования направлено на исследовательскую команду и личность главного исследователя. Взаимодействие с администрацией ЛПУ рассматривается как зона ответственности исключительно главного исследователя. Именно главный исследователь должен обеспечить подписание необходимых документов, успешное взаимодействие между подразделениями медицинской организации, задействованными в проведении КИ, выделение необходимых ресурсов. Но, как это часто бывает, если исследователь не выделил достаточное количество времени и сил на работу с администрацией, то последствия этого начинают сказываться во время подготовки к исследованию: неделями не подписывается договор, в лаборатории не делают некоторые необходимые анализы, которые буквально в прошлом квартале являлись рутинной практикой, врача-функционалиста из соседнего

подразделения, который нам в исследовании необходим как воздух, нагружают дополнительной работой. Что делать? Самым логичным будет предположение, что взаимодействие с администрацией ЛПУ как для спонсора, так и для исследователя должно являться работой с четким планом и предусмотренными ресурсами. Для спонсора обычно все ограничивается выделением времени на согласование договора юристом компании и ответственным сотрудником или отделом ЛПУ. Достаточно ли этого? Итак, попробуем построить алгоритм взаимодействия с новым центром или новой администрацией центра.

Если в центре уже идут исследования, то, как правило, какая-то модель взаимодействия с администрацией в нем уже сложилась.

##### Выяснение позиции администрации

Первым шагом может являться выяснение позиции администрации медицинской организации. Условно можно выделить три основные позиции:

- никаких исследований в нашем ЛПУ;
- мешать не будем;

- мы заинтересованы в развитии данного направления.

Давайте разберем эти позиции подробно.

#### *Никаких исследований в нашем ЛПУ*

Примером такого подхода может служить один подлинный случай. Компания нашла новый центр, договорилась с исследователем. После отправки договора юристу медицинской организации, она сообщила компании с большим пафосом: «...Я никогда не согласую опыты на людях». Как говорится, «без комментариев». Как правило, в основе данной позиции могут лежать несколько причин:

- отсутствие правдивой информации о том, что такое клиническое исследование. Позиция базируется на мифах и домыслах. В данном случае рекомендовано донесение правдивой информации до администрации в максимально адаптированном виде.

- опасения, что клинические исследования отнимут много времени и значительно отвлекут врачей от повседневной лечебной работы. Эти опасения чаще всего не беспочвенные. В большинстве центров работа не оптимизирована настолько, что значительную часть деятельности, которую могли бы вести координаторы и младший медицинский персонал, выполняют сами врачи. Автору известен центр, в котором главный исследователь, по совместительству главный врач, собственноручно заполняет индивидуальные регистрационные карты. Но в данном центре это осознанная и обдуманная позиция. Главному исследователю нравится по вечерам самостоятельно заполнять ИРК. Чаще же всего врачи так перегружены бумажной работой, что им некогда искать пациентов в исследование. Что делать? Оптимизировать работу, применять технологии процессного и проектного управления, отдавать большую часть бумажной работы на аутсорсинг специально наняемому под проект координатору. План по оптимизации можно представить администрации медицинской организации;

- страх дополнительных проверок. Действительно, клинические исследования проверяют. Медицинские организации и так находятся в числе лидеров по количеству и видам проводимых аудитов, а тут еще дополнительные проверки по клиническим исследованиям. Тем не менее, боять-

ся этого не следует. Для того, чтобы правильно проводить клинические исследования, ЛПУ не требуется больших капиталовложений, ремонта помещений, закупки дорогого оборудования. Правильность проведения на 90% определяется квалифицированной работой подготовленного и мотивированного персонала. Этим проверки клинических исследований отличаются от большинства проверок, которым подвергаются ЛПУ. Для устранения обнаруженных замечаний обычно достаточно организационных и управленческих воздействий. Плановые инспекции Росздравнадзора проходят не чаще одного раза в три года. Финансирование клинических исследований позволяет должным образом мотивировать персонал, и ЛПУ в целом.

#### *Мешать не будем*

Именно такую позицию занимает администрация большинства государственных ЛПУ, участвующих в клинических исследованиях. Исследователям разрешается проводить исследования при соблюдении следующих условий:

- минимальное вовлечение администрации, ограниченное в основном визированием небольшого количества согласованных документов. Если необходимо развитие направления, создание этического комитета медицинской организации, то все это должно происходить в основном силами главных исследователей;

- оплата по каждому исследованию поступает в распоряжение администрации. Этими доходами администрация распоряжается по своему усмотрению;

- не страдает лечебная работа;
- клинические исследования не должны отвлекать избыточное внимание проверяющих инстанций и «заслонять» основную работу медицинской организации.

В данной ситуации рекомендуется ознакомить администрацию с аргументами, изложенными ниже. Всегда есть шанс, что администрация перейдет в позицию «Мы заинтересованы в развитии данного направления». Помимо этого, независимо от разговоров с администрацией, нужно работать над оптимизацией функционирования центра. Всегда есть, что улучшить в текущей работе, особенно если улучшение – запланированная деятельность, на которую выделяются ресурсы, хотя бы временные

и интеллектуальные. Известно выражение: «Главное — собрать правильных людей в правильном месте и не мешать им работать». Особенно хорошо эта технология работает при наличии отработанной системы, включающей правильный подбор персонала, обучение и налаженную систему мотивации, наработанные процессы и выделенные ресурсы.

*Мы заинтересованы в развитии данного направления*

Эта позиция встречается у наиболее прогрессивных руководителей ЛПУ. В ее основе лежит понимание всех преимуществ от участия ЛПУ в клинических исследованиях: дополнительный заработок, бесплатное обучение врачей новейшим методикам диагностики и лечения, привлечение известных ученых в качестве главных исследователей, участие в мировой науке, что положительно сказывается на имидже клиники. С такими медицинскими организациями работать проще всего.

#### **Методы изменения позиции, мифы и домыслы вокруг клинических исследований**

Пожалуй, немного существует направлений в медицине, столь обильно окруженных домыслами, как клинические исследования лекарственных средств. У врачей, никогда не соприкасавшихся с клиническими исследованиями, слова «клинические исследования» ассоциируются то с транснациональными фармацевтическими компаниями, то с большими кабинетными учеными, не снисходящими к обычной клинической практике. Мало кто занимается просветительской работой в масштабах отрасли. Мы попытались систематизировать основные мифы в области КИ и соотнести их с реальностью.

*Западные компании не проводят исследования у себя, а проводят их в странах «третьего мира»*

На сайте национальных институтов здравоохранения США [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) размещена карта земного шара, на которой отражены все клинические исследования, проводимые в мире. При взгляде на эту карту нетрудно убедиться, где на самом деле проходит большинство клинических исследований. Если взять в расчет количество клинических исследований на население, то в США это 38 исследований на 1 миллион человек, в Европе — 10, а в России — всего 2. Более того, многие развитые государства всерьез озабочены

развитием условий для привлечения большего количества клинических исследований. Например, Бельгия заказала маркетинговое исследование на тему того, как повысить количество КИ у себя в стране. По некоторым данным, каждый 6-й онкологический пациент в Великобритании включается в клинические исследования. Развитые страны конкурируют за клинические исследования. Россия на мировом рынке КИ занимает не самое выдающееся место, проигрывая по количеству исследований многим восточноевропейским странам.

*Зарегистрированные препараты безопасны, а риски при применении исследуемых препаратов очень высокие*

На самом деле зарегистрированные лекарства тоже имеют побочные эффекты. По данным Всемирной организации здравоохранения [Информационный бюллетень ВОЗ №293, октябрь 2008 г.], «Непредусмотренные, опасные реакции на лекарственные средства входят в число десяти ведущих причин смерти во многих странах. Нет ни одного лекарства, прием которого не был бы сопряжен с риском. Тщательная оценка рисков и преимуществ лекарственных препаратов способствует безопасности пациентов».

В клинических исследованиях риски тщательно оцениваются регулирующими органами перед выдачей разрешения на проведение исследования. Вся необходимая информация о препарате приводится в брошюре исследователя. Система регистрации и обработки данных по безопасности в клинических исследованиях спроектирована таким образом, чтобы любое исследование можно было немедленно остановить. Например, информация о серьезных нежелательных явлениях должна быть сообщена исследователем спонсору исследования в течение 24 часов.

*Клинические исследования — очень закрытая сфера медицины. В них очень трудно попасть новой клинике*

Это отчасти правда, поскольку спонсоры выбирают наиболее опытные и заинтересованные центры. Но, с другой стороны, компании — спонсоры клинических исследований сами заинтересованы в появлении новых центров, способных качественно и быстро проводить исследования. Стоит только захотеть и начать.

*Клинические исследования — это очень сложно. Нужны специальные знания и опыт. Только большим медицинским университетам это под силу*

Тем, кто долго занимается клиническими исследованиями, этот процесс представляется проще рутинной медицинской практики. Все требования в клинических исследованиях логичны и понятны. Зачастую небольшим ЛПУ проводить исследования гораздо легче, чем большим университетам — из-за меньшего бюрократического аппарата, оперативности реагирования на проблемы, большего вовлечения главных исследователей. Знания можно получить на специальных тренингах, многие из которых проводятся компанией-спонсором в обязательном порядке перед началом исследования. Есть и недорогие коммерческие курсы. К тому же можно на первое время пригласить опытных людей, и самим набираться опыта.

*Для того, чтобы попасть на рынок клинических исследований, нужны большие затраты: тренинг персонала, создание этического комитета, прием на работу профессионалов в этой области. Когда еще эти затраты окупятся...*

Можно прибегнуть к услугам одной из специальных компаний, которые называются Site Management Organizations и специализируются на помощи ЛПУ в проведении исследований. Она может попасть на этот рынок с минимальными затратами, поскольку модель бизнеса таких компаний предполагает совместный с ЛПУ заработок от проводимого исследования, и ЛПУ не придется оплачивать услуги этой компании.

*Пациенты настороженно относятся к клиническим исследованиям. Если мы начнем заниматься исследованиями, может пострадать наша репутация*

При многих заболеваниях пациенты сами изучают западные и отечественные реестры исследований, чтобы найти центр, где проводится подходящее для них исследование, и попытаться попасть в него. Для многих таких больных клиническое исследование — единственный способ получить лечение и улучшить свое здоровье, а иногда и последняя надежда. А участие в глобальных клинических исследованиях и в мировой науке повышает престиж клиники.

*Что, если узнает Минздрав (комитет по здравоохранению, райздрав, губернатор)?*

На каждое клиническое исследование получается разрешение Министерства здравоохранения, в котором указываются сроки проведения исследования, медицинские организации, в которых будет проводиться исследование, и общее количество пациентов, которым разрешено принять участие в проекте. Здоровье пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании, подлежит страхованию. Правила страхования утверждены Постановлением Правительства РФ №714 от 13.09.2010.

После разъяснения мифов о клинических исследованиях возникает следующий вопрос: с кем именно взаимодействовать в администрации клиники?

### **Назначение ответственного лица**

Это очень важный шаг в развитии отношений с администрацией. Могут быть следующие варианты:

- ответственного лица в администрации нет. В итоге ответственным за клинические исследования оказывается главный врач, что является не очень желательным вариантом вследствие потенциальных сложностей взаимодействия с главным врачом, в том числе из-за его занятости;

- заместитель главного врача по... Более благоприятный вариант при условии, что данный ответственный человек захочет и сумеет в своем плотном графике зарезервировать регулярное время на организацию исследований;

- главный исследователь. Достаточно частый и хороший вариант — «Вам это надо, вы этим и займитесь». Плюсы: высокая мотивация, понимание сути вопроса. Минусы: большая занятость, нежелание развивать исследования за пределами своей исследовательской группы. Если в ЛПУ есть несколько главных исследователей, то может быть выбран наиболее активный из них.

- специально выделенный человек. Наилучший и самый редкий вариант. Плюсы: как правило, хорошо разбирается в проблеме, заинтересован в развитии КИ. Минусы: должность рентабельна при достаточно большом потоке исследований, формирование которого занимает не менее 2-3 лет.

Достаточно революционным, но вполне здравым решением для администрации ЛПУ может быть передача части функций руководителя отдела КИ на аутсорсинг с сохранением за собой жесткого контроля за ключевыми показателями эффективности данного направления.

## **Текущая активность по взаимодействию с администрацией**

Активность называется текущей, потому что требуется для каждого проекта. Итак, что необходимо от администрации:

- работающий локальный этический комитет (ЛЭК), состав и документы которого утверждены администрацией ЛПУ;
- быстрый процесс подписания договора на проведение исследования, а при необходимости — и дополнительных соглашений к договору;
- скоординированная работа вспомогательных подразделений, таких как лаборатория, аптека, архив;
- способность регулярно выставлять счета и акты сдачи-приемки выполненных работ в процессе проведения исследования и готовность подписывать акты, подготовленные спонсором;
- возможность и желание архивировать документы исследования в течение минимум 15 лет после его окончания;
- готовность при необходимости принять аудит и инспекцию.

Вопросы организации и функционирования ЛЭК и координация работы вспомогательных подразделений рассмотрены в других главах, в данном разделе мы сосредоточимся на процессе подготовки и подписания договора на проведение клинического исследования.

Вопросы выставления счетов не должны вызывать больших затруднений, если бухгалтер медицинской организации согласовал договор перед его подписанием. В таком случае документооборот финансовых документов становится лишь вопросом бухгалтерской дисциплины.

Больше всего вопросов и временных затрат возникает на этапе согласования договора. Статья 41 Федерального закона №61 «Об обращении лекарственных средств» содержит обязательные требования к этому документу. Позволим себе привести выдержку из этой статьи:

*«... Договор о проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения должен содержать:*

- 1) условия и сроки проведения данного исследования;*
- 2) определение общей стоимости программы данного исследования с указанием суммы, предназначенной для выплат исследователям, соисследователям;*

*3) определение формы представления результатов данного исследования в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти...».*

Итак, основные моменты, о которых следует помнить при рассмотрении договора на проведение клинического исследования:

1. Стороны договора. Договор заключается между организацией, получившей разрешение на проведение исследования (следует удостовериться, что названия спонсора или контрактной исследовательской организации в договоре и в разрешении Минздрава совпадают), и медицинской организацией (аккредитованным ЛПУ, также указанным в разрешении Минздрава). Следует подчеркнуть, что изменение названия ЛПУ не приводит к замене свидетельства об аккредитации, хотя реорганизация при слиянии может потребовать обновления аккредитации для новых филиалов.

2. Полномочия подписантов. Лица, обозначенные в договоре, должны иметь право подписывать данный договор на основании либо устава медицинской организации, либо доверенности.

3. Предмет договора. Предметом договора является проведение клинического исследования конкретного лекарственного средства по определенному протоколу в ограниченные сроки. Название лекарственного средства, протокола, максимальные сроки проведения исследования должны совпадать с указанными в разрешении Минздрава России.

4. Обязательства спонсора. Спонсор обязуется предоставить необходимые для исследования документы (протокол, брошюру исследователя, информационные листки пациента, страховые полисы и т. д.), исследуемый препарат и препарат сравнения (если применимо), застраховать здоровье участников исследования в соответствии с российским законодательством, осуществлять мониторинг исследования, оплатить выполненную работу.

5. Обязательства исследователя. Исследователь обязуется проводить исследование в соответствии с протоколом исследования и всеми применимыми нормативными требованиями. Основными процедурами клинического исследования являются получение информированного согласия, проведение запланированных, а при необходимости и незапланированных, визитов пациентов, оказание пациентам медицинской помощи, своевременная

отправка информации о нежелательных явлениях, взаимодействие с этическим комитетом медицинской организации.

Более подробно с обязательствами сторон можно ознакомиться в действующей редакции ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и в приказе Минздрава России №266.

6. Применимая нормативная база. Это нормативная база Российской Федерации. Однако, когда мы говорим о международных мультицентровых исследованиях, дополнительно учитываются и нормативные требования тех стран и регионов, в которых результаты исследования будут представлены на регистрацию. Конечно, при условии, что они не противоречат законодательству РФ. Чаще всего это требования законодательства США и/или Европейского союза.

7. Оплата. Обычно осуществляется за получение всех данных в соответствии с индивидуальной регистрационной картой за каждого включенного или рандомизированного (распределенного в группы лечения) пациента и/или за каждый визит каждого пациента. Оплата за визит пациента намного лучше, поскольку позволяет более точно измерять выполненную работу. Подробное описание визитов пациента приведено в протоколе исследования. Из описания визитов также становится понятно, какие вспомогательные подразделения необходимо задействовать в исследовании.

8. В большинстве клинических исследований применяется технология конкурентного набора. На каждую страну и каждый исследовательский центр в стране выделяется ограниченное количество пациентов, и при достижении этой цели набор закрывается. К концу набора одна исследовательская команда может успеть набрать 10 пациентов, другая — 5, а третья может не успеть включить ни одного пациента. Использование конкурентного набора позволяет сократить время набора, но не позволяет предсказать точную сумму всего договора. Поэтому в договоре может оказаться лишь сумма за пациента или визиты пациентов. Эта особенность договоров на проведение клинических исследований может вызывать непонимание у экономистов ЛПУ. В таких случаях рекомендуется приводить пример с договором на оказание медицинских услуг, в котором конечная сумма формируется на основании объема потребленных медицин-

ских услуг, и почти никогда не известна заранее, при подписании договора.

9. НДС. В каждой медицинской организации данный вопрос решается по-разному. В большинстве организаций, имеющих право заниматься научной работой, клинические исследования НДС не облагаются на основании пп. 16 п. 3. ст. 149 НК РФ — как НИОКР. В самом деле, определение клинического исследования в Федеральном законе 61 «Об обращении лекарственных средств» — *«изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами»* — очень близко к определению научного исследования из 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»: *«прикладные научные исследования — исследования, направленные преимущественно на применение новых знаний для достижения практических целей и решения конкретных задач; поисковые научные исследования — исследования, направленные на получение новых знаний в целях их последующего практического применения (ориентированные научные исследования) и (или) на применение новых знаний (прикладные научные исследования) и проводимые путем выполнения научно-исследовательских работ»*. Сравнение этих двух определений между собой, а также учет целей клинического исследования (ст. 38 61-ФЗ) позволяют убедиться, что КИ для тех организаций, которые могут себя отнести к учреждениям образования и науки — это НИР.

10. Субъект оплаты. Много лет все участники рынка КИ спрашивают друг у друга: «А можно ли перечислять деньги напрямую исследователям или нужно отправлять деньги только в медицинскую организацию?» Окончательный ответ на этот вопрос можно найти в ст. 74 закона 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Феде-

рации». Врачи не могут получать деньги напрямую от фармацевтических компаний, за исключением педагогической и научной деятельности (включая клинические исследования). Следовательно, прямое получение врачами оплаты за клинические исследования вполне законно. Однако, договор с медицинской организацией на проведение клинических исследований обязателен.

11. Менеджмент материалов исследования. Все передаваемые для проведения исследования материалы, включая исследуемый препарат, подлежат учету. При этом право собственности на передаваемые материалы не переходит ЛПУ. В большинстве медицинских организаций препарат хранится в отделении, проводящем исследование. Однако некоторые ЛПУ предпочитают получать препарат через аптеку, которая уже выдает его в отделение (исследовательский центр). Неиспользованный и возвращенный пациентами препарат должен быть по окончании исследования передан спонсору исследования.

12. Конфиденциальность, публикации, права на получаемые научные данные. Все передаваемые документы и получаемые сведения являются конфиденциальными. Результаты исследования принадлежат спонсору и не могут быть опубликованы исследователями или кем либо еще без его письменного разрешения. Данные обследования конкретного пациента могут быть сообщены только этому пациенту или его законному представителю. Пациенту гарантируется конфиденциальность его участия в исследовании.

13. Мониторинг, аудит, инспекция. Соглашаясь участвовать в клиническом исследовании, медицинская организация обязуется предоставлять все имеющие отношение к КИ документы и материалы для проверки спонсору или нанятому спонсором третьему лицу (мониторинг, аудит), а также представителям регулирующих органов (инспекция). Пациент, подписывая информационный листок пациента, дает свое согласие на доступ проверяющих к своей медицинской документации. Организация, подписывая договор на проведение клинического исследования, также обязуется этот доступ обеспечить. Все проверяющие обязаны соблюдать медицинскую тайну. При этом данные пациента, по которым его можно идентифицировать, не должны покидать исследовательский центр.

14. Архивирование документов. Медицинская организация несет обязательства по хранению документов и их предъявлению проверяющим инстанциям в течение 15 лет с момента завершения исследования. Следует продумать, где эти документы будут храниться, так как медицинская организация несет обязательства по сохранности документов даже в случае увольнения основного заинтересованного лица — главного исследователя. В случае отсутствия места в своем архиве наиболее оптимальным представляется передача этой функции на аутсорсинг в специальные архивные хранилища.

15. Антикоррупционные оговорки. В большинстве договоров международных компаний включаются пункты о том, что сотрудники медицинской организации не должны быть вовлечены в коррупционные действия, что оплата не пойдет на финансирование политических партий и движений и государственных служащих. Следует помнить, что целью включения таких пунктов является вовсе не нанесение обиды ЛПУ, как это может восприниматься на первый взгляд, а соблюдение законодательства тех стран, в которых действуют эти фармацевтические компании. И ничего обидного в этих пунктах нет, они полностью соответствуют российскому законодательству, хотя в российской юридической практике пока выглядят непривычно. Не включать в договоры соответствующие пункты крупные фармацевтические компании не имеют права.

16. Скорость подписания договора. Следует отметить, что при выборе исследовательских центров и определении перспектив набора пациентов в конкретном центре ключевую роль играет скорость согласования и подписания договора. Каждый юрист знает: не существует такого документа, который нельзя было бы улучшить. Однако зачастую погоня за улучшением договора заканчивается потерей исследования. Поэтому рекомендуется в договоре изменять только то, без чего нельзя обойтись.

## **2. Развитие системы проведения клинических исследований**

Представим себе, что в некоем ЛПУ администрация занимает позицию «мы заинтересованы в развитии клинических исследований» или «мешать не будем», имеется несколько главных иссле-



дователей, проходит несколько клинических исследований с высоким качеством. Так работает большинство центров, проводящих клинические исследования. И тут либо специально назначенный сотрудник, либо кто-то из главных исследователей становится руководителем отдела клинических исследований и получает задание развивать это направление. Что ему делать? С чего начать? Можно выделить два аспекта повседневной активности такого специалиста. Первый из них — ежедневное обеспечение текущей работы исследовательского центра: согласование договоров, обеспечение работы ЛЭК, тренинг персонала. Если руководитель отдела КИ имел опыт работы в исследовательском коллективе, то эта часть работы ему знакома. Второй аспект — четкая схема развития исследовательских центров.

Существуют ли универсальные схемы, которые подходят именно нашей медицинской организации? Ведь каждое лечебно-профилактическое учреждение уникально расположением, профилем медицинских специальностей, личностью главного врача и десятком других параметров. Ответ прост: универсальные схемы работы и развития существуют.

В соответствии с определением Рыбакова М. Ю. в книге «Как навести порядок в своем бизнесе», существуют 3 эволюционные стадии развития организации и 3 основные составляющие любого успешного дела.

Первая стадия развития называется **«Спонтанный бизнес»**: все держится на уникальных качествах нескольких ключевых сотрудников. Стоит им по любой причине исчезнуть на несколько недель — работа останавливается или система начинает работать с растущими в геометрической прогрессии числом ошибок.

Вторая стадия называется **«Система»**: организация работает предсказуемо, позволяет вовремя выявить ошибки сотрудников и предотвратить негативные последствия. Чем лучше выстроена система, тем меньше требований к уровню отдельных сотрудников.

Третья стадия — **«Самосовершенствование»**, когда в организации выстроена система постоянного улучшения и развития направления.

Чаще всего, когда необходимые первоочередные пожары потушены, договоры подписаны и ру-

ководитель отдела КИ получает возможность задуматься о развитии системы, перед ним встает задача перехода с первой стадии развития направления на вторую и третью.

Система состоит из определенных технологий работы. С точки зрения управления клиническими исследованиями, система — это совокупность технологий, используемых для правильного производства конечного продукта: научных данных. В основе построения этой системы заложены инструменты и методы процессного и проектного управления. Те самые стандартные операционные процедуры, о которых нам так часто рассказывают мониторы, те СОП, которые должны иметь и локальные этические комитеты, и контрактные исследовательские организации — просто одна из технологий регламентации повторяющейся работы в рамках процессного управления.

И, наконец, управление персоналом предполагает планирование потребности в персонале и систему мотивации. Автору известны центры, в которых врачи не хотят набирать пациентов в клинические исследования, персонал перегружен и не мотивирован. Также известны центры, в которых сотрудники соревнуются за право выйти на работу 2 января, чтобы провести визит пациента. Сравнивая эти центры, очередной раз убеждаешься в правильности старой поговорки: «Жадность — причина бедности».

Заканчивая эту главу, хочется пожелать читателям провести в своей медицинской организации вышеописанные действия и:

1 Выяснить и при необходимости скорректировать мнение руководства относительно клинических исследований, представив правдивую информацию.

2 Идентифицировать сотрудника, ответственного за клинические исследования в медицинской организации.

3 Наладить текущую работу с администрацией, поняв ее ожидания, и обеспечить нормальный процесс согласования договоров.

**4 Построить систему проведения исследования, применив технологии процессного и проектного управления, а также управления персоналом.**


## Глава 5.


# ОРГАНИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С АДМИНИСТРАЦИЕЙ И СО СМЕЖНЫМИ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯМИ

---

### КАК ВЗАИМОДЕЙСТВОВАТЬ С АДМИНИСТРАЦИЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И МОТИВИРОВАТЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

---

 **Профессор Константин Анатольевич** — лаборатория клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии

**Сараева Наталья Орестовна** —  лаборатория клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии

Взаимодействовать с администрацией медицинской организации по вопросам проведения клинических исследований легко, если сам относишься к администрации. Возможность посмотреть на проблему с обеих сторон — с позиции главного исследователя и с позиции заместителя директора института — позволяет понять обоюдные выгоды и взаимоприемлемую стратегию. Она представляется следующей.

Что медицинская организация хотела бы от главного исследователя?

- дополнительного стимулирования сотрудников к научной деятельности и образованию;
- высоких показателей работы в КИ как меры оценки успешности медицинской организации в целом;
- применения современных лекарственных средств и лечебных технологий с хорошими отзывами, как следствие — повышения потока пациентов;
- дополнительных материальных средств для развития и внебюджетных затрат.

Что главный исследователь хотел бы от медицинской организации?

- возможности эффективного участия в исследовании;
- повышения личного и командного рейтинга за счет достижения передовых результатов;
- материальной выгоды;
- научных результатов (актуально для научно-исследовательских учреждений).

Паритет достигается в результате внутренних переговоров, инициированных договорами (контрактами) с исследовательским центром и главным исследователем. Общепринятой практикой является заключение двух договоров: с медицинской организацией и с исследователями. При этом существует несколько вариантов распределения гранта (оплаты за исследование) между медицинской организацией и исследователем. Если медицинская организация получает небольшую часть гранта, то большая часть функций, включая вопросы налогообложения, становится обязанно-

стью главного исследователя и соисследователей. Если медицинская организация получает большую часть гранта, оно занимается выплатами членам исследовательской команды, а оплата труда главного исследователя осуществляется на основании второго договора. Но есть и третий вариант, при котором заключается только один контракт с медицинской организацией, и в нем прописывается распределение средств между главным исследователем, командой соисследователей и медицинской организацией.

Наш опыт проведения клинических исследований на базе Иркутской государственной ордена «Знак Почета» областной клинической больницы был положен в основу создания отдела клинических исследований этой медицинской организации. При этом финансовое обеспечение, т. е. распределение средств гранта при выбранной модели организации работы, не является коммерческой тайной, а прописано в соответствующем положении нашей медицинской организации.

Отметим, что финансовая мотивация всей исследовательской команды, весьма прозрачная и одобренная до начала исследования, в этом случае напрямую определяет темп набора участников в исследование. Вероятно, такая постановка работы не совсем подходит медицинским организациям с небольшим объемом КИ, но с точки зрения медицинской организации, на базе которого развернут отдел клинических исследований, это весьма привлекательный и прозрачный подход. Командный подход позволяет «идти широким фронтом», участвуя в разнообразных исследованиях (и даже на разных клинических базах), если в помощь главному исследователю есть опытные координаторы, а сотрудники исследовательского центра хорошо владеют протокол-специфичными процедурами. Еще одно важное следствие из этого правила: оплата должна быть достаточно регулярной. Поэтому в договоре с исследовательским центром мы настаиваем на ежеквартальной оплате. Это в целом встречает взаимопонимание у спонсоров, и с каждым годом оно растет.

#### **Участие в публикациях по результатам исследования**

Важным элементом договора с медицинской организацией мы считаем раздел, посвященный

публикационной политике спонсора по результатам исследования. Спонсор закономерно защищает свои интересы в результатах исследования. Например, используется следующая формулировка:

*Медицинская организация и Исследователь не должны путем включения в публикации, презентации, использования для целей преподавания или иным образом раскрывать данные или результаты Исследования в устной или письменной форме — как в период действия данного Договора, так и после прекращения или истечения срока его действия — без предварительного письменного согласия Компании.*

*Копия любой предполагаемой публикации должна предоставляться Компании, чтобы Компания могла в течение тридцати (30) дней просмотреть предполагаемую публикацию.*

*Предполагаемая публикация не должна содержать Конфиденциальную информацию Компании (кроме результатов Исследования) или персональные данные участников Исследования, такие как имена или инициалы.*

*По требованию Компании подача или иное разглашение предполагаемой публикации будет отложено на достаточное время, чтобы Компания могла обеспечить патентную или иную защиту прав на интеллектуальную собственность.*

*Медицинская организация согласна, что Компания вправе сделать общедоступными Протокол и результаты Исследования, полученные во всех исследовательских центрах, включая имена Исследователей и название медицинской организации каждого центра путем их публикации в одном или более глобальных общедоступных реестрах в любое время после начала Исследования.*

Существует практика поощрения очень хорошо набирающих центров (топ-рекрутеров — например, исследовательского центра, набравшего максимальное количество пациентов в стране) путем включения главного исследователя в состав авторского коллектива публикации. При этом остальные исследовательские центры перечисляются списком. Тогда в договоре может появиться следующая формулировка:

*Если Исследователь приглашен к участию в качестве автора рукописи для публикации, Ис-*

*ледователь должен соответствовать критериям, установленным в руководстве Международного комитета редакторов медицинских журналов (ИСМЖЕ) и должен иметь возможность руководить процессом, проверять и вносить изменения в научную рукопись в течение всего процесса ее написания. В качестве автора Исследователь должен содействовать в обеспечении объективности и непредвзятости научной рукописи. Кроме того, финальная версия научной рукописи должна включать сообщение об участии спонсора в подготовке научной рукописи, что требуется в соответствии с руководством Международного комитета редакторов медицинских журналов.*

*Если Исследователь не приглашен в качестве автора, Клинике следует запросить наличие в договоре пункта о признательности исследователю за вклад в сбор данных для исследования. Если Исследователь не желает, чтобы его/ее имя фигурировало в списке благодарностей, он/она должен отправить в письменном виде соответствующий запрос Компании.*

Особенность состоит в том, что участие в публикации в составе списка исследовательской

группы не засчитывается крупнейшими издательствами и поисковыми системами, например, Scopus и Web of Science, в качестве публикации, но индексируется в системе Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> и в Российском индексе научного цитирования <http://elibrary.ru/defaultx.asp>. Последнее приносит научные дивиденды медицинской организации, на базе которого открыт исследовательский центр, поскольку публикации крупных ММКИ размещаются, как правило, в наиболее престижных журналах, таких как New England Journal of Medicine, и, соответственно, имеют большое количество цитирований.

Если же в авторский коллектив попадает топ-рекрутер, то публикация множится, издается на разных языках и в разных издательствах.

Из сказанного следует, что научная (по крайней мере, публикационная) составляющая клинических исследований является существенным стимулом для активного участия в ММКИ. Как минимум, для медицинских организаций научного профиля, которые отчитываются количеством статей и их рейтингом.

## Глава 6.

# ОБРАЩЕНИЕ С ИССЛЕДУЕМЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

*В данной главе описан порядок обращения с исследуемым лекарственным препаратом.*

---

### ОБРАЩЕНИЕ С ИССЛЕДУЕМЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ НА ВСЕХ ЭТАПАХ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ

---

**Жестков Александр Викторович** — заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России  
**Овчинникова Елена Александровна** — к.м.н., врач-пульмонолог отделения фтизиопульмонологии, ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами президента Российской Федерации



#### 1. Обращение с исследуемым лекарственным препаратом в исследовательском центре

Учет исследуемых лекарственных препаратов в исследовательском центре (ИЦ) является одним из самых важных аспектов проведения клинических исследований и предметом пристальных проверок, начиная от рутинного мониторингового визита и заканчивая национальными и международными аудитами.

Цель учета исследуемых продуктов в клиническом исследовании: обеспечить, чтобы обращение исследуемых продуктов (включая, в соответствующих случаях, активные препараты сравнения и плацебо) в клиническом центре происходило в соответствии с положениями международного и локального законодательства, правилами ICH GCP и требованиями протокола.

Согласно действующим регуляторным документам, ответственным за учет исследуемого лекарственного средства (ИП) в исследовательском центре является главный исследователь и/или медицинская организация.

В реальной практике проведения клинических исследований (КИ) ответственность за учет исследуемого препарата всегда лежит на главном исследователе, поскольку приказом по лечебному учреждению главный исследователь назначается ответственным за проведение КИ, а значит, за все аспекты исследования.

Главный исследователь может передать часть или все обязанности по учету препаратов исследования соисследователю, провизору или иному специалисту, входящему в состав исследовательской команды.

Контроль за оборотом препаратов, применяемых в исследовании, документируется:

- актами приема-передачи ИП;
- записями в журнале(-ах) выдачи и возврата ИП участникам исследования;
- записями в дневниках самонаблюдения приема ИП участниками исследования, если данная процедура оговаривается протоколом исследования;
- журналом условий хранения ИП или журналом учета температуры хранения ИП;
- первичной документацией ИЦ;
- индивидуальными регистрационными картами участников исследования;
- отметками/записями в мониторинговых отчетах, отчетах открытия и закрытия ИЦ, а также других документах, сопровождающих проведение КИ.

Копии указанных документов хранятся в файле исследователя.

## **2. Этапы обращения с исследуемым лекарственным препаратом**

### **Подготовительный этап**

Организация работы с исследуемым препаратом, определение ответственных за регистрацию поставок, расход, хранение, учет и возврат исследуемых препаратов должны проводиться на самом раннем этапе исследования и регистрироваться в листе распределения обязанностей.

В зависимости от практики лечебного учреждения и требований протокола исследуемый продукт может храниться как централизованно в аптеке медицинской организации, при этом ответственность за хранение препарата возлагается на уполномоченное лицо аптеки, так и в специально отведенном месте. В этом случае функции по хранению, учету поставок, регистрации расхода и возврату препарата, как правило, находятся в зоне ответственности нескольких исследователей. Передача полномочий должна быть соответствующим образом задокументирована в листе распределения обязанностей.

Для обеспечения общего контроля оборота ИП в центре рекомендуется определить сотрудника, ответственного за весь процесс оборота исследуемого препарата. Это может быть как главный исследователь, так и любой из членов исследовательской команды, которому делегирована данная функция.

Информация об обращении с исследуемым продуктом содержится в документах исследования (протокол, брошюра исследователя). Кроме того, спонсор/контрактная исследовательская организация до начала исследования представляет в клинический центр письменные стандартные операционные процедуры, в которых содержатся инструкции для исследователя по правилам получения, учета, хранения, выдачи препарата, изъятия неиспользованного препарата у испытуемых и возвращения его организации-разработчику или другим способам его утилизации, не противоречащие действующим нормативным требованиям.

До начала исследования и первой поставки препарата в исследовательский центр члены исследовательской команды обязаны ознакомиться с протоколом и обсудить с представителем спонсора правила обращения с препаратом во время исследования. Проведение тренинга по обращению исследуемого продукта в клиническом центре документируется в соответствующей форме.

Доступ к исследуемому препарату на протяжении исследования должны иметь только исследователь и уполномоченный персонал исследовательского центра.

### **Получение исследуемых препаратов в клиническом центре**

Получение препарата в исследовательском центре осуществляет главный исследователь или сотрудник, которому делегированы данные полномочия.

Поставка исследуемых препаратов (дата, время) должна быть согласована главным исследователем либо лицом, ответственным за учет и хранение препарата, и спонсором/контрактной исследовательской организацией. В случае отсутствия уполномоченного лица принять препарат может иной сотрудник центра, которому делегирована данная функция.

При поставке вместе с исследуемыми препаратами обязательно должна быть приложена сопроводительная документация: накладные/акты приема-передачи (оригиналы в 2-х экземплярах, подписанные и датированные спонсором/организацией, осуществляющей поставку). Документы о поставке обычно содержат следующую информацию:

- название и номер протокола клинического исследования;
- название/код продукта;
- название и контактная информация организации, осуществляющей поставку;
- номер и название центра;
- имя главного исследователя;
- сертификат анализа (если применимо);
- номер серии, срок годности;
- количество единиц препарата в поставке;
- номера препаратов (для заклепанных исследований).

При поставке сотрудник, осуществляющий приемку препарата, в соответствии с требованиями Приказа МЗ от 31.08.2016 №646н «Об утверждении правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения» проводит:

1. Оценку температурного контроля (по инструкциям спонсора). В КИ для оценки температурного режима при транспортировке используются датчики контроля температурного режима. Данные правила распространяются на все препараты исследования, включая препараты с условиями хранения при комнатной температуре и без специальных требований к температурному режиму при транспортировке.

Для препаратов, особо чувствительных к изменению температурного режима и с ограничениями по температуре хранения, использование температурных датчиков имеет еще большую значимость. В связи с этим рекомендуется осуществлять вскрытие транспортировочных упаковок, в которых препарат поступил в клинический центр, а также проводить прием препарата незамедлительно после поставки. Данные сроки зачастую бывают описаны в инструкции по приемке препарата, предоставленной спонсором. В некоторых протоколах предусмотрены вскрытие и приемка препарата в присутствии курьера.

Если поставка состоит из нескольких отдельных единиц, необходимо производить распаковку и приемку упаковок последовательно. Следующая упаковка должна быть вскрыта после приемки и помещения в холодильник содержимого предыдущей упаковки. Подробные инструкции по приемке термолабильных грузов предоставля-

ются спонсором/контрактной исследовательской организацией.

2. Проверку соответствия информации в накладной/акте приема-передачи содержимому поставки. Определяется соответствие общего количества препаратов, номеров исследуемых продуктов (в случае заклепанных исследований) для каждой упаковки, а также проводится проверка соответствия серии, даты изготовления и срока годности.

3. Оценку целостности и внешнего вида упаковки. Упаковка считается нарушенной, если внешняя упаковка надорвана или помята, этикетки надорваны или их невозможно прочесть, повреждена защитная лента.

4. Оценку маркировки исследуемых препаратов. Маркировка препарата должна отвечать действующим нормативным требованиям с указанием срока и условий хранения исследуемого препарата. Все препараты для клинических исследований должны содержать маркировку «Для клинических исследований».

В случае выявления каких-либо расхождений или нарушений необходимо сделать соответствующие отметки в сопроводительной документации, описав выявленные несоответствия, составить акт с подробным описанием расхождений и незамедлительно поставить в известность спонсора/контрактную исследовательскую организацию.

Препарат с нарушениями, зафиксированными при поставке, помещается в специально отведенную зону карантина до получения дополнительных указаний от спонсора по дальнейшим действиям с данным препаратом.

В случае если расхождений с сопроводительной документацией не выявлено, нет отклонений по температурному режиму при транспортировке, препарат помещается на хранение в исследовательский центр в соответствии с определенными для него условиями.

В КИ (если это предусмотрено протоколом исследования) каждая поставка препарата регистрируется с помощью валидизированных компьютерных систем по учету и распределению исследуемых продуктов. Затем поставка исследуемых продуктов регистрируется в журнале по учету препарата в исследовательском центре.

Форму журнала по учету препарата в исследовательском центре в КИ чаще предоставляет спонсор/контрактная исследовательская организация, и данная форма является неизменной на протяжении всего исследования. При приемке препарата в журнал учета вносятся дата поставки, коды исследуемого препарата (если применимо), количество упаковок (доз), номера партий (серий), сроки хранения. Информация заверяется подписью сотрудника, который осуществил приемку исследуемого продукта, и датируется. Журнал учета поставок должен быть заполнен в день поставки.

### **Хранение исследуемых лекарственных препаратов в клиническом центре**

Исследуемые лекарственные препараты должны храниться в соответствии с инструкциями спонсора/контрактной исследовательской организации и действующими нормативными требованиями.

Исследуемые препараты должны храниться в месте с возможностью обеспечения ограниченного доступа. Доступ к ним должен быть ограничен кругом лиц, которым делегировано данное полномочие в листе распределения обязанностей.

Ответственное лицо, которому делегирована данная функция, осуществляет оценку условий хранения исследуемого продукта — температуру, влажность (если применимо) — с помощью прошедших поверку приборов (термометр, гигрометр). Документы, подтверждающие поверку приборов, должны храниться в файле исследователя.

С целью учета условий хранения в центре ведется журнал для регистрации температуры и влажности (температурный лог), где не реже 1 раз в день, а для термолabileльных препаратов — 2 раза в день, фиксируются температура и показатели влажности (если применимо). Показатели фиксируются и заверяются подписью сотрудника с указанием даты/времени проведенных измерений.

Температурный лист (лог) следует начинать заполнять заблаговременно, до первой поставки исследуемых препаратов. Завершается ведение температурного лога после возврата всех исследуемых продуктов спонсору/контрактной исследовательской организации.

В случае хранения исследуемых препаратов в аптеке медицинской организации, где ведется централизованный температурный лог, допускается копирование оригинала температурного лога и помещение в файл исследователя копии данного журнала за период исследования. В случае если хранение препарата исследования осуществляется в специально отведенном помещении вне аптечного учреждения, ведется оригинал температурного лога под конкретное исследование. При этом в файл исследователя помещается оригинал документа.

При хранении исследуемых препаратов в течение исследования необходимо следить за сроком годности препаратов и заблаговременно информировать спонсора о препаратах с истекающим сроком годности.

Главный исследователь ИЦ несет ответственность за своевременное информирование спонсора о необходимости пополнения запасов исследуемого препарата в исследовательском центре.

### **Распределение исследуемых лекарственных препаратов и учет использования**

Согласно регламентирующим документам, исследователь должен гарантировать использование исследуемого препарата в соответствии с утвержденным протоколом клинического исследования.

Исследователь обязан объяснить правила приема исследуемого препарата всем субъектам исследования и проверять соблюдение участниками исследования правил приема препарата в соответствии с требованиями протокола. Спонсор/контрактная исследовательская организация предоставляет в клинический центр образцы письменных инструкций по использованию исследуемого препарата, которые после рассмотрения и одобрения ЛЭК выдаются пациентам вместе с исследуемым препаратом. Процедура выдачи инструкции по использованию исследуемого препарата описана в протоколе исследования.

Исследователь должен соблюдать процедуру рандомизации в ходе исследования, если таковая предусмотрена, и следить за тем, чтобы раскрытие кода осуществлялось только в соответствии с протоколом.



В КИ процедура рандомизации осуществляется с помощью валидизированных компьютерных систем. Для слепых исследований использование электронных систем рандомизации является быстрым и удобным. Данная система предусматривает рандомизацию во время телефонного звонка, когда при регистрации визита рандомизации пациенту присваивается соответствующий рандомизационный код. При помощи данной системы осуществляется назначение препаратов исследования в соответствии с присвоенным рандомизационным кодом. Отчеты о телефонных звонках в электронную систему и распределении исследуемых препаратов отправляются исследователю по электронной почте/факсу, обязательно распечатываются, подписываются, датируются и хранятся вместе с другими документами первичной документации.

Исследователю следует вносить информацию по выданному пациенту исследуемым препаратам в первичную медицинскую документацию, ИРК и форму по учету выдачи/возврата исследуемого препарата в исследовательском центре.

Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что субъекты получали исследуемые продукты в дозах, предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых продуктов, полученным от спонсора.

В журнале учета заполняются графы, указывающие номер испытуемого, которому выдан данный препарат, дата выдачи и дата возврата, также отмечается количество доз препарата при выдаче и при возврате. Каждая выдача/сбор препарата участнику исследования заверяется подписью главного исследователя/соисследователя, который произвел выдачу/сбор препарата. Журнал учета может дополнительно содержать строку для датирования и подписи сотрудником организации, проводящей исследование (монитор исследования), который регистрирует возврат препарата. Могут быть предусмотрены дополнительные графы в связи с особенностями протокола/препарата исследования.

Исследователь обязан проинструктировать пациента о необходимости возвращать в исследовательский центр все препараты исследования, включая использованные и неиспользованные

препараты, а также пустые упаковки и блистеры. Это необходимо для оценки соблюдения режима приема препарата. После возврата пациентом препарата в исследовательский центр исследователь фиксирует количество возвращенных упаковок, количество использованных и оставшихся в упаковке доз и вносит данную информацию в первичную документацию, ИРК и форму по учету выдачи/возврата исследуемого препарата. Исследователь должен фиксировать в первичной документации и в ИРК все отклонения от установленного протоколом графика приема исследуемых препаратов. При выявлении подобных отклонений исследователь проводит дополнительный инструктаж о правилах использования исследуемого препарата и осуществляет дополнительный контроль за соблюдением правил приема исследуемого препарата.

Данные первичной документации по использованию препарата участниками исследования должны соответствовать данным журнала и данным, внесенным в eCRF (electronic Case Report Form — электронная индивидуальная регистрационная карта пациента, эИРК). О том, какие данные считаются первичными при учете препарата, указано в протоколе первичных данных. Первичными данными при учете использования препарата являются первичная документация, при учете поставок — накладные о поставках, заверенные подписями с двух сторон, при учете выдачи — документ о распределении препарата через электронную систему выдачи препаратов исследования, при учете возврата — накладные о возврате, заверенные с двух сторон.

### **Возврат исследуемых лекарственных препаратов**

Процедура возврата и способы утилизации исследуемого препарата определяются в начале исследования спонсором исследования.

Как правило, в КИ ответственность за утилизацию препарата несет спонсор исследования или контрактная исследовательская организация. В этом случае исследователь передает спонсору/контрактной исследовательской организации все препараты исследования (как использованные, так и неиспользованные) вместе с формой возврата в 2-х экземплярах. Форма возврата обычно содержит детальную информацию о количе-

стве возвращенных упаковок, включая серии, номера и сроки годности препаратов, она должна быть подписана и датирована исследователем. Один экземпляр формы возврата после подписания ответственным лицом со стороны спонсора возвращается в клинический центр и помещается в соответствующий раздел файла исследователя.

Оригиналы всех документов, подтверждающих оборот исследуемого препарата в клиническом центре, хранятся в исследовательском центре в файле исследователя на протяжении всего исследования и по его завершении передаются в архив в комплекте с другими документами исследования.

---

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ОБРАЩЕНИЯ С ИССЛЕДУЕМЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

---

*Агафьина Алина Сергеевна* — к.м.н., врач-невролог первой категории.  
ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Работу с исследуемым лекарственным препаратом (ИП) можно разделить на несколько этапов: подготовка центра к приему препарата, прием препарата, хранение, выдача пациентам, возврат от пациента, подсчет монитором и возврат спонсору.

В этой главе мы постараемся раскрыть каждый этап максимально подробно. В нашей работе много «особых случаев», но подавляющее большинство исследований все-таки однотипны, и потому обращение с препаратом в них сходно. Поэтому рассмотрим т. н. классические случаи, на которых и зиждется основная работа в клинических исследованиях.

Все клинические исследования касательно обращения ИП можно условно разделить на два сценария:

1. Лечащий врач или координатор, т. е. те члены команды, непосредственно контактирующие с пациентом, имеют доступ к распределению и введению препарата.

2. Коллектив исследователей делится на 2 команды: те, кто работает с пациентом, или «залепленная», и те, чьей исключительной зоной ответственности является исследуемый препарат.

Первый сценарий встречается чаще, второй — когда по тем или иным причинам полностью залепить препарат становится затруднительным. Например, когда антибиотик или другой препарат необходимо готовить/разводить непосредственно перед введением.

### **Этап 1. Подготовка центра к приему исследуемого лекарственного препарата**

Недооценка роли подготовительного этапа является серьезной ошибкой. К сожалению, недооценка любого шага может в дальнейшем привести к серьезному нарушению или отклонению.

В зависимости от особенностей исследования, главный исследователь должен определить сотрудника, ответственного за получение препарата. Необходимо удостовериться, что данные этого человека направлены представителю КИО, который в свою очередь передал информацию в соответствующую службу, занимающуюся доставкой. Препарат может быть доставлен как до визита открытия, так и после. Если препарат доставляется после открытия центра, то к этому моменту роли и обязанности уже распределены, и ситуация, когда получает препарат и расписывается за него человек, не авторизованный в соответствующем журнале, возникает значительно реже. Поэтому предпочтительно направление инициальной поставки либо на главного исследователя/основного соисследователя при первом сценарии, либо на основного участника «раслепленной» команды — при втором.

После того, как определен человек, который получит препарат, необходимо еще раз уточнить, что именно привезут в центр и в каком количестве. В первую очередь это касается режима хранения, проще говоря, что готовить — шкаф или холодильник — и в каком объеме. Определить полку

холодильника, куда будет помещен препарат, и/или место в шкафу. Требования к условиям хранения мы рассмотрим позже.

Итак, мы знаем, кто получает, что получает, и куда положим.

Распространенные ошибки на данном этапе:

1. Первая и самая частая: получение препарата сотрудником, который в дальнейшем не будет являться членом команды.

2. Вторая, не менее значимая: получение «слепой» командой препарата, предназначенного для расслепленных сотрудников.

3. Не рассчитали с местом хранения, недостаточно места в шкафу, что не так страшно, или в холодильнике, что создает ряд проблем.

## **Этап 2. Получение исследуемого лекарственного препарата в центре**

Обычно данный этап начинается со звонка курьера с информацией, что в центр едет препарат. Сотрудник, встречающий курьера, должен в первую очередь удостовериться, что он имеет право принять данную доставку. Смотрим этап 1. При любых сомнениях следует связаться с главным исследователем и/или монитором проекта. Зачастую курьеры склонны отдать поставку кому угодно в руки, лишь бы «доставить». И тогда обнаруживаешь препарат в чужих шкафах, у секретаря главного врача и, что хуже, в чужих холодильниках. Недоразумения чаще встречаются в случае большого объема поставки, когда, к примеру, везется от 3 до 5 коробок по разным проектам. И курьеру удобно все оставить в одном месте в надежде, что исследователи сами потом разберутся «на своей кухне». Поэтому все, кто по вашему разумению, может встретиться на пути курьера, должны строжайшим образом быть предупреждены о том, что ни под каким предлогом, ни за какие уговоры не должны даже в руки брать то, что предназначено не им. А худшего действия, чем распечатать чужой фамилией «по просьбе курьера», т. е. иначе «его оштрафуют», и быть не может. «Поиск поставки» может потом превратиться в увлекательный квест, который не имеет ничего общего ни с проведением клинических исследований, ни с принципами GCP. В связи с этим мы рекомендуем выделять в центре одного человека, ответственного за все поставки (исключение — помним! — второй сценарий).

Получив коробку, мы уточняем режим хранения и транспортировки и внимательно смотрим, не привезли ли в простой коробке то, что должны доставить в термобоксе. По правде говоря, на нашей памяти никогда не было температурных нарушений при доставке препарата, требующего охлаждения, в отличие от более простого — теплового. Но об этом чуть позже.

Вскрыв термобокс, удостоверяемся, что датчик внутри не показывает тревожный сигнал (колокольчик), останавливаем, при необходимости — подключаем к компьютеру и распечатываем график. Внимательно смотрим на график, и, если есть какие-то подозрения по нарушению температурного режима, сразу же связываемся с главным исследователем и монитором проекта. Также стоит обратить внимание, в комфортных ли для восприятия единицах указан температурный график. Бывает и так, что приходят датчики, запрограммированные для показа температуры по Фаренгейту. Не поленитесь, переведите данные в более знакомые и комфортные для восприятия градусы по шкале Цельсия. И только тогда подписывайте, что не видите температурного отклонения.

Проблемы зачастую возникают при поставке препарата комнатного или теплового хранения. Их логистика обычно не предусматривает использование температурных датчиков. Поэтому и транспортируется в холодных машинах зимой и разгоряченных — летом. Иногда зимой, вскрывая коробку, баночку препарата взять в руки сложно от того, какая она холодная. Что же делаем в таком случае? При подозрении на нарушение температурного режима (обычно ниже 15 и выше 25) кладем любой свободный датчик в только что вскрытую коробку с препаратом, через 5 минут делаем фотографию внутренней температуры и информируем монитора.

Вы обязаны проинформировать о любых температурных отклонениях при доставке. Чаще всего хватает одного инцидента, чтобы транспортная компания обеспечивала доставку препарата в необходимом температурном режиме.

После того, как убедились, что все соответствует тому, как должно быть, берите бумаги у курьера, внимательно читайте и подписывайте. Состав документов на поставку обычно включает в себя транспортную накладную и непосредственно до-

кументы со склада с перечнем препаратов. В зависимости от склада они могут несколько отличаться друг от друга по форме, но обычно содержат обязательную информацию: номер поставки, дата отправки со склада, перечень наборов (китов) в поставке, кто отгрузил со склада, температурный режим, графа для подписи получившего в центре. А также вопросы, в хорошем ли состоянии доставлена посылка, нет ли в ней повреждений, и соответствует ли ее комплектность заявленной. По каждому вопросу необходимо проставить или обвести ответ. На документах также бывает пометка, что склад просит при получении отправить соответствующую форму с подписью факсом. Это тоже надо сделать.

Итак, получили, расписались, проверили температурный режим, отпустили курьера. Следующим шагом необходимо в обязательном порядке пересчитать весь препарат. Инициальная поставка бывает очень объемной, и кажется, что это займет много времени, которого всегда не хватает. А где взять это время? Этот вопрос хотя и риторический, но при участии в клинических исследованиях он будет возникать все чаще и чаще. Где взять время на пятидесятый лог, на пересчет и на многое другое. Ответ может быть один. Если вы приняли решение работать в этом направлении, то придется организовываться и находить. Но вернемся к пересчету препарата.

Сотрудники склада — обычно очень ответственные люди, да и чаще всего упаковка препарата производится машинами, но, несмотря на это, ошибки встречаются. И крайне важно выявить их сейчас, а не когда у вас сидит пациент, система распределила препарат, и вы не можете его найти. Вот тогда придется пересчитывать **весь** препарат в центре, проверяя **все** поставки одновременно, что значительно сложнее. Пересчитывая препарат, обязательно обратите внимание на срок годности. Крайне редко, но бывает, что в центр приходит препарат со сроком годности «на излете». В этой ситуации, как вы понимаете, надо сразу же информировать вашего монитора.

В клинических исследованиях в любой ситуации, отклоняющейся от нормы, надо связаться с монитором. Как человек, ответственный за ваш центр перед спонсором, он должен иметь максимум информации о возможных проблемах. Тем

самым больше вероятности, что вы будете заниматься профилактикой нарушений, а не исправлением уже существующих.

Подсчет препарата удобней вести вдвоем, попросите кого-то из коллег вам помочь. Один человек читает номер этикетки, второй помечает прямо в документах на поставку. В дальнейшем при взгляде на такой документ становится понятно, что центр не просто принял поставку, но и посмотрел, что же она содержит. Зачастую, если доставлен объемный холодильный препарат, который необходимо сразу же поместить в холодильник, на помощь приходит курьер. Доставая препарат из своего термобокса, он зачитывает номер, вы помечаете, принимаете у него коробку, укладываете в холодильник.

С препаратом комнатного температурного хранения проще. Вы можете спокойно пересчитывать его в своей комнате, не боясь нарушить температурный режим.

Но что делать, если сложилась ситуация цейтнота? Курьер встретил вас в дверях/уже по дороге домой/вас экстренно вызвали/вы убегаете на совещание. У вас нет ни минутки, но и подписывать документы не глядя тоже нельзя. В таких случаях препарат должен принять уполномоченный член команды центра. Что же, вы получили препарат, проверили температурный режим, расписались где надо, отпустили курьера, пересчитали весь препарат и счет сошелся.

Далее **препарат необходимо зарегистрировать**. В разных протоколах могут использоваться разные информационные системы регистрации (IVRS/IWRS), и вы получите инструкцию от своего монитора. Если препарат пришел, а инструкции еще нет, не стесняйтесь, позвоните. В небольших локальных компаниях зачастую регистрация идет вручную, в рукописных журналах (логах).

Очень хорошо, когда в центре ведется сквозной журнал поставок, который в случае потери той или иной посылки позволит восстановить справедливость. Ведь ситуация, когда курьерская служба сообщает о доставке, а центр препарата/документов/файлов в глаза не видел — не редкость. Чаще, конечно, посылка все-таки доставлена, но в соседнее отделение (оно ближе), в справочную службу (они не отказались принять).

Более того, на накладной может даже стоять ва-

ша фамилия, т. к. люди у нас в большинстве своем добросердечные и не могут отказать в просьбе подписаться чужой фамилией, чтобы никто никого не оштрафовал (а как говорили выше, курьеров часто штрафуют, если доставка осуществлена другому лицу).

И только подобный журнал позволит вам вычислить все доставки по нужному протоколу.

После того, как вы получили препарат, проверили температурный режим, расписались где надо, отпустили курьера, пересчитали весь препарат и счет сошелся, зарегистрировали, этап 2 можно считать оконченным.

### **Этап 3. Хранение исследуемого лекарственного препарата**

Именно к этому этапу обращения спонсоры исследований относятся чрезвычайно внимательно. Не удивляйтесь, если на отборочном визите монитор будет скрупулезно выяснять, где вы храните лекарства, в каких условиях, кто имеет к ним доступ и как ведется температурный журнал.

#### *3.1. Условия и требования к месту хранения*

Хранение препарата должно осуществляться в закрытом месте, без постороннего доступа, с температурным контролем и в соответствующем температурном режиме. В этой части мы с вами рассмотрим, как оптимально достичь всех вышеуказанных условий.

Для начала вспомним о существующих стандартных режимах хранения. Условно ИП разделяют на 2 типа: комнатного хранения и холодовые.

К препаратам комнатного хранения относятся все те формы, для хранения которых достаточно комнатной температуры, это может быть режим  $+15^{\circ}\text{C}$ - $+25^{\circ}\text{C}$ ,  $+10^{\circ}\text{C}$ - $+25^{\circ}\text{C}$ ,  $+15^{\circ}\text{C}$ - $+30^{\circ}\text{C}$ . «Холодовой» препарат — это препарат, который должен храниться охлажденным, при температуре  $+2^{\circ}\text{C}$ - $+8^{\circ}\text{C}$ , в холодильнике. В холодильнике препарат следует размещать на небольшом расстоянии от задней стенки, т. к. именно в том месте может быть локальное снижение температуры вплоть до промерзания. Идеальный вариант — специальный фармацевтический холодильник, но допускается использование и стандартного бытового.

Препарат комнатного хранения должен находиться в закрытом шкафу. Хорошей практикой является подписанная полка. Либо подписанная коробка с обязательным указанием, что это неис-

пользованный препарат, с актуальным, т. е. неистекшим сроком годности, не помещенный в карантин. Идеально — подписанные и полка, и коробка. Очень удобны наклейки, как в магазине. Они просты в использовании, легко подписываются, хорошо наклеиваются, отлично держатся и просто заменяются на новые при необходимости. Еще одним вариантом является использование стандартного лейкопластыря, который вы в бытке найдете у себя в процедурном кабинете.

Шкаф должен закрываться на ключ, доступ к ключу — строго у членов команды. Приемлем и шкаф без замка, с плотно закрытыми непрозрачными дверцами, но только в том случае, если доступ в ваш кабинет строго ограничен. А это в наших реалиях недостатка помещений — большая редкость. Даже если это ваш личный кабинет, в ваше отсутствие для уборки приглашается соответствующий персонал, там могут проходить рабочие совещания. Другими словами, возникает множество ситуаций с расширением доступа. Поэтому шкаф все-таки должен закрываться на ключ.

Комната, где хранится препарат, должна быть кондиционирована, иначе невозможно поддерживать оптимальный температурный режим в летний период. Даже в северных широтах бывают жаркие дни. Если возможности кондиционировать нет, необходимо запросить разрешение монитора помещать препарат в холодильник с учетом разрешенного режима хранения. Но тогда в центре должно быть достаточное число холодильников.

Когда говорят о доступе к чему-либо в клинических исследованиях, часто упоминается правило «двух замков». Первый замок — это ваша входная дверь, а второй — шкаф. Или холодильник для «холодового» препарата. Вам, вероятно, приходилось видеть у коллег висящий на холодильнике замок. Обычно это вызывает улыбку. Но данная конструкция является ярчайшей иллюстрацией правила «двух замков».

Что касается холодильника. Помимо того, что к нему не должно быть доступа у других сотрудников, в нем еще не должны находиться посторонние вещи, а именно — и прежде всего — продукты питания. В связи с этим понятно, что для клинических исследований не годится холодильник ни в общей ординаторской, ни в процедур-

ном кабинете. Но если ситуация складывается так, что единственный свободный холодильник находится в процедурном кабинете, необходимо приступить к поиску холодильника для клинических исследований. А лучше двух.

Несмотря на то, что все современные холодильники оборудованы системами, не позволяющими намораживать заднюю стенку (или попросту «no frost»), есть определенные сроки, когда мы все-таки должны размораживать и мыть холодильник. Обычно вся процедура (размораживание + помывка) занимает не более двух-трех часов. В этом случае можно поступить двумя способами. Аккуратно переложить препарат в резервный холодильник или в термобокс с достаточным количеством хладоэлементов.

### *3.2. Температурный контроль и ведение температурного журнала*

Здесь мы обсудим требования к температурным датчикам и к температурным журналам.

Термометр или температурный датчик должен показывать по меньшей мере 3 температуры: минимальную, максимальную и актуальную; чаще его так и называют — «мин/макс термометр». Это не экзотическая вещь и продается во многих бытовых магазинах. В России термометры обычно не поверяются и не калибруются, так что их необходимо использовать строго в рамках гарантийного срока. Поэтому, покупая такой термометр, обязательно проследите, чтобы продавец на гарантийном талоне поставил свою печать и дату продажи. И сразу же внесите себе в «планировщик» метку, что в это время через год (как правило, гарантия действует именно один год) вы должны заменить термометры. Часто при старте нового исследования компании предлагают прислать свои термометры — не отказывайтесь, так вы у себя в центре сформируете определенный запас. Да и всегда должны быть 1-2 запасных термометра не столько на случай поломки уже имеющихся, сколько для максимально быстрой организации нового места хранения. В любом центре рано или поздно возникнет ситуация, когда уже привезенный препарат некуда класть.

Классический термометр состоит из считывающего устройства (выносные датчики) и информирующего устройства (коробочка с экраном и

соответствующим набором кнопок). Мы рекомендуем датчики закреплять внутри шкафа или холодильника, а информирующую часть — снаружи. Зачем делать именно так, разберем чуть позже, когда будем обсуждать требования к сотрудникам, ведущим соответствующий контроль.

Крайне важно правильно позиционировать термометр в холодильнике. Датчик не должен прилегать к задней стенке (там холоднее) и не должен быть на двери (там теплее). Желательно размещать его внутри упаковки с препаратами, примерно посередине. Тогда вы получите целостную и достоверную информацию.

Температурный журнал, или, как принято его называть, лог — это документ, на основании которого спонсор будет делать выводы о том, насколько правильно вы храните его препарат. Потому мало того, что надо правильно хранить, но и, что не менее важно, необходимо правильно документировать. Это, правда, относится практически к каждому разделу в клинических исследованиях. Только правильно сделать — мало.

Образец температурного лога вы всегда можете найти в любом файле исследователя. Они могут отличаться по дизайну, форме, но суть всегда одна. Как минимум, должны быть указаны: дата/время измерения; актуальная, минимальная и максимальная температура; номер термометра, его локация (этаж, кабинет, шкаф); подпись или инициалы человека, проводившего измерение.

Оригинал лога — это первичная документация, и поэтому требования к нему такие же, как ко всем остальным документам, в которые запись делается впервые. В связи с этим на вопрос, сколько же должно быть температурных логов, логичен ответ: столько, в какое число документов можно сделать запись впервые, т. е. один.

Таким образом, если в одном шкафу лежат препараты по пяти исследованиям и один термометр, то и лог должен быть только один. Вы только один раз можете внести информацию впервые. А если кратко: одно место хранения (шкаф, холодильник, коробка и т. д.) — один термометр — один журнал.

Поэтому мы рекомендуем создавать в центре свой образец лога, в котором в обязательном порядке будет присутствовать вся вышеуказанная информация.

Как описано выше, в логе должна быть указана информация о его номере и локализации (этаж/кабинет/ шкаф/полка/коробка и т. д.). Однако логично возникает еще одна задача: учет не только температуры, но и самих термометров, ибо на протяжении одного исследования могут даже в одном шкафу поменяться два-три термометра. Учитывая их короткий срок эксплуатации (не более года) и необходимость предоставлять информацию (сертификаты) обо всем оборудовании, используемом на протяжении всего исследования, каждый используемый термометр необходимо нумеровать любым удобным образом. И в отдельном журнале вести учет по принципу: «дата — номер — дата введения в эксплуатацию — дата замены». Нумерация может быть как простая сквозная (1, 2, 3, 4...), так и соответствующая году (2015/1, 2015/2...). Второй способ удобней тем, что при взгляде на термометр сразу можно предположить его ресурс.

В конце каждого месяца соответствующий лист лога нужно откопировать в необходимом количестве (по числу исследований), на каждой копии помимо стандартной фразы «копия верна» подписать номер протокола и вложить ее в соответствующий раздел файла исследователя. Хорошей практикой является и одновременный скан лога с пересылкой монитору, чтобы тот тоже мог поместить его у себя в раздел, посвященный вашему центру.

### *3.3. Кто и как часто ведет температурный журнал*

Кто же может и должен вести температурный лог? Чаще называют члена команды, которому делегирована данная обязанность. Получается, что при нескольких исследованиях мы должны ответственного человека включать во все команды, собирать обилие нужных и не очень документов, проводить тренинги только затем, чтобы он имел право проводить термометрию?

Вот здесь на помощь и приходят термометры с датчиками внутри и информацией снаружи, т. е. доступ к препарату мы сохраняем ограниченным, поскольку шкаф либо холодильник закрыты.

Каждое утро ответственный сотрудник обходит все термометры (места хранения), отмечая температуру (минимальную, максимальную и актуальную), после чего сбрасывает показатели. Ло-

ги могут храниться как в отдельной папке, с которой обход и совершается, так и около каждого термометра.

Есть и другой вариант — делегировать эту функцию члену команды. Но ведь наша цель — не только сделать правильно, но и оптимизировать работу, освободив докторов для решения преимущественно врачебных задач.

Частота температурного контроля определяется производителем препарата и напрямую зависит от стабильности молекулы и формы выпуска. В подавляющем большинстве случаев контроль проводится по рабочим дням: пять дней из семи. Сложнее, когда требуется контроль ежедневный, невзирая на праздники и выходные. Тогда на помощь приходят современные электронные термометры, содержащие в памяти показания датчиков за несколько дней.

Особняком стоят длинные праздничные дни, особенно в начале года. И тут уж ничего не поделаешь, контролировать температуру необходимо хотя бы раз в три дня. Но на практике врачу редко удается вместе со страной забыть обо всем на 10 дней: то дежурства, то тяжелые больные. А если врач активно вовлечен в исследование, то и визиты.

Аудиторы любят внимательно разглядывать температурный лог, параллельно ведя беседу о том, как ответственный за его заполнение человек любит отдыхать, как часто бывает на конференциях и редко ли болеет. И да, иногда получают ответ, что «доктор М. посетил в прошлом месяце прекрасную научную конференцию, которая продолжалась 3 дня, а полгода назад в течение недели сплавлялся на байдарках». Но вот незадача — в логе только его подпись. Как вы понимаете, такого быть не может, и, соответственно, не должно. Как этого избежать — полагаю, понятно.

### *3.4. Что же делать, если при соблюдении температурного режима произошел сбой?*

Сбой происходит по ряду причин. Наиболее частые — отказ оборудования и человеческий фактор: перестал работать кондиционер, и в комнате повысилась температура до неприемлемых значений; сломался холодильник или кто-то случайно его выключил либо повернул реле на максимум, и температура опустилась ниже четырех градусов. Вариаций много.

На нашей памяти монитор на визите попросил закрыть все окна в мониторинговой комнате и принести обогреватель, т. к. у него сильно болело горло, что в совокупности к 8 часам вечера привело к показателям датчика 26,2, которые радостно и были им же зафиксированы. В итоге половину имеющегося препарата (того, который хранится в режиме до +25, включая препарат по проверяемому исследованию) пришлось ставить в карантин. Для центра это послужило хорошим уроком.

Но нарушение произошло, что же делать? В первых — информируем монитора, главного исследователя и других врачей, которые могут в ближайшее время планировать визиты пациентов. Следующим шагом помещаем препарат в карантин. Попросту упаковываем в отдельную коробку, на которой большими буквами пишем: «карантин». Идеально, конечно же, и переписать, какие киты туда помещены. И... оставляем там же или перекладываем в другое место, но все равно в условиях температурно-контролируемого хранения. В ряде исследований есть возможность поставить препарат «в карантин» в системе IVRS, что не позволит ошибочно выдать его пациенту.

Дальше остается только ждать. В подавляющем большинстве случаев в короткий срок придет ответ от центральной команды о том, что данный препарат использовать можно. После чего обратными действиями препарат снимается с карантина.

#### **Этап 4. Выдача исследуемого лекарственного препарата пациентам**

Исследуемый препарат был правильно доставлен в центр, корректно зарегистрирован, хранился с соответствующим контролем, и теперь может быть выдан пациенту.

Существует несколько принципов/систем рандомизации и выдачи препарата. Но в основном их условно можно разделить на ручные и автоматические. К ручным относятся такие, как метод конвертов, выбор наименьшего из имеющихся номеров флаконов, звонок в компанию с определением группы лечения непосредственно специалистами компании и др. А однажды нам предложили, чтобы пациент закрыл глаза, опустил руку в коробку с препаратом и сам вытащил «свой» флакон.

Другим видом распределения препарата является использование автоматических систем рас-

пределения — IVRS/IWRS. Данные системы позволяют в точности соблюсти заслепление, свести к минимуму вероятность выдачи препарата с истекшим или истекающим сроком годности, не нарушить дозовый режим.

В зависимости от типа исследования или сценария, описанного в начале главы, доступы могут быть предоставлены как основной (заслепленной) команде, так и расслепленной. Коды активации (их еще называют «доступы») могут прийти как по электронной почте, так и в виде рандомизационных конвертов. Получив доступ, исследователю следует как можно быстрее его активировать, при необходимости пройти тренинги и крепко-накрепко запомнить свое имя пользователя и пароль.

Количество необходимых доступов обычно определяется на подготовительном этапе, но, как минимум, он должен быть у главного исследователя и у всех соисследователей, которые собираются распределять препарат. Если все-таки препарат выдает расслепленная команда, то такая возможность должна быть хотя бы у 2 человек.

Передавать свой доступ и, соответственно, работать и выдавать препарат под чужим доступом, конечно же, запрещено.

Итак, врач вошел (или позвонил) в нужную систему, получил номер коробки. Далее рекомендуем не спешить и все-таки дождаться документального подтверждения, распечатать его и уже с распечатанным листом идти искать препарат. Почему именно с распечатанным листом? Потому что по телефону крайне легко неправильно услышать и перепутать какую-то цифру, при переписывании с экрана компьютера тоже может закрасться ошибка, особенно если наборов несколько. Все это может привести к неправильной выдаче препарата, и, соответственно, угрозе безопасности пациента.

Подтверждение распечатано, препарат найден, но отдаем ли мы его пациенту? Нет, не отдаем. Еще раз внимательно сверяем все номера флаконов, смотрим на сроки годности, расписываемся в листе подтверждения, а затем просим своего коллегу (конечно же, члена команды) перепроверить за вами, все ли правильно сделано. Перепроверил, подписался, и вот только после этого препарат с соответствующим инструктажем может быть отдан в руки пациенту.



Первый инструктаж должен быть предельно подробным и включать в себя информацию о способах хранения (место, условия, температура), способе введения (таблетки, свечи, ингаляторы, инъекции), частоте приема и о том, что делать, если доза была пропущена. Доктор должен убедиться, что пациент понял его правильно, и зафиксировать данный факт в первичной документации. В дальнейшем на протяжении всего исследования на каждом визите рекомендуется напоминать основные моменты. Выдав пациенту препарат, убедитесь, что он прямо сразу помещен в соответствующие температурные условия. Если это препарат холодого хранения, то должна быть термосумка с хладоэлементом.

В каждом исследовании есть свои особенности обращения с препаратом. К примеру, если это инъекционная форма, и первое введение необходимо сделать непосредственно в центре, обычно требуется в течение 20-30 минут продержать препарат при комнатной температуре. В связи с чем крайне важно обстоятельно читать соответствующий раздел протокола.

Как же мы документируем выдачу препарата? Выдача препарата обычно записывается в несколько документов: в амбулаторную карту, индивидуальный лог и общий лог. Часто бывает, что запись в общий, или мастер-лог по препарату не требуется. Это значительно упрощает работу. Ведь чем больше мы дублируем-переносим информацию, тем выше риск случайной ошибки. Из всего перечисленного первичной документацией в истинном понимании будет только один документ — именно тот, куда вы договоритесь вписывать информацию в первый раз. Это необходимо для того, чтобы при разночтении документов в номерах, количестве таблеток и т. д. знать, что именно мы принимаем за эталон.

Несколько иначе строится процесс при наличии отдельной расклепленной команды. И здесь возможны варианты в зависимости от условий протокола. Препарат может распределяться как непосредственно лечащим врачом, так и расклепленной командой.

При отборе центра для проектов с функционированием двух команд большое внимание уделяется условиям и планам заслепления. Во-первых, препарат должен храниться в отдельном помеще-

нии, без доступа «заслепленных» специалистов, с отдельным термометром и температурным журналом. Во-вторых, в подавляющем большинстве случаев расклепленная команда принимает участие в исследовании, в котором препарат должен готовиться непосредственно перед введением. Т. е. должны быть созданы соответствующие условия не только для отдельного хранения препарата, но и для приготовления конечного раствора и его заслепления. Заслепление обычно проводится путем надевания темного пакета на флакон с наклейкой с необходимой информацией для исследователей. У расклепленных специалистов, как правило, свои журналы, своя первичная документация, ИРК и даже свой контролирующий монитор.

Кто же вводит приготовленный раствор? И тут начинающие центры часто допускают одну и ту же ошибку. Кто вводит препарат в рутинной практике? Тот же, кто и разводит, чаще всего — процедурная медсестра. Но здесь все — строго наоборот. Контакт расклепленного специалиста с самим пациентом запрещен в принципе, также заслепленный специалист не должен иметь доступ к первичной документации наблюдаемого. Поэтому после приготовления готовой формы, раствор или шприц передается заслепленной команде, которая и обеспечивает его введение. И, конечно, помним о двойном контроле, который не отменяется и в этом случае. Ведь именно поэтому мы вначале договаривались, что должно быть не менее двух расклепленных исследователей.

Еще одна важная деталь, на которой надо остановиться — часы. Конечно, будет хорошо, если в разных кабинетах будут висеть синхронизированные электронные часы, но, к сожалению, такое можно наблюдать исключительно в отделениях первой фазы. Поэтому хотя бы наручные часы сотрудников должны биться в унисон. Зачем все это? А затем, к примеру, что специалист, который подготовил раствор, указал время его приготовления по своим часам, а заслепленный специалист, который начал введение, зафиксировал время старта по своим. И все эти интервалы должны быть не только точными и правильными, но еще и соответствовать протоколу. И, конечно, понятно, что ситуация, когда препарат начал вводиться еще до его официального разведения, не допустима.

Приведем пример. В центре две команды работают хорошо и слаженно, находятся не только в разных кабинетах, но и на разных этажах. У каждого своя документация, регистрационная карта, к ним приезжают разные мониторы, все всем довольны, все по протоколу и GCP. Но в конце исследования один из мониторов, который имел доступ к объединенной ИРК, замечает, что с определенного момента вначале препарат вводится, а только потом распределяется. Как же такое может быть? И не один раз, а системно. Оказалось, что доктор, распределяя препарат в электронной системе, фиксировал время распределения, глядя на часы компьютера. Но компьютер — больничный, время — серверное, в какой-то момент часы были ошибочно переведены (когда в стране уже был отменен переход) и стали показывать время, отличное от актуального ровно на час. А так как сотрудники работали независимо друг от друга, то и открылось это не сразу, и то — случайно. Поэтому в протоколах, где крайне важна последовательность процедур, проводимых разными специалистами, лучше всего использовать наручные часы, предварительно убедившись, что они у всех показывают одинаковое время.

Подытожим результаты данного этапа. Итак, не важно, по какому сценарию идет протокол, но после того, как: 1) препарат выдан в системе распределения, 2) найден, 3) проведена двойная проверка соответствия распределенного и найденного, 4) вы убедились, что сроки годности не подходят к концу, 5) внесены соответствующие записи в первичную документацию, 6) проведен и задокументирован подробный инструктаж о хранении и введении (при необходимости) или 7) препарат передан расслепленной команде (сценарий №2) — данный этап можно считать окончанным.

#### **Этап 5. Возврат исследуемого лекарственного препарата пациентом**

Довольно скоро в исследовании наступает тот момент, когда первый пациент вернет первый выданный ему препарат. Что же должен сделать врач? Вначале удостовериться, что препарат возвращен в полном объеме, если выдано 4 флакона — то 4 должны быть и возвращены. Обратит внимание на номера флаконов, те ли они самые, которые выдавались, а также еще раз проверить сроки годности — не истекли ли они за время, прошедшее с прошло-

го визита. После чего препарат аккуратно пересчитывается, лучше не один раз, и количество оставшихся капсул/таблеток в каждой упаковке документируется. Запись ведется в тех же документах и в той же последовательности, как и при выдаче препарата.

Частый вопрос: когда же мы пересчитываем препарат — во время визита или после того, как отпустим пациента? Ответ здесь только один: пока пациент не ушел с новым препаратом. Не обязательно это делать непосредственно доктору, можно доверить и координатору (если, конечно, ему официально делегированы эти обязанности). Но на момент визита мы должны знать и понимать, соблюдает ли пациент режим приема препарата (комплаенс).

Что же такое это страшное слово «комплаенс»? «Комплаенс» происходит от английского глагола «to comply» — соответствовать, и буквально означает «действие в соответствии с указанием, или повиновение». Мы же используем данный термин, чтобы описать приверженность пациента к лечению или его способность четко следовать инструкциям врача. Рассчитывается комплаенс по простой формуле. Это процентное соотношение числа принятых таблеток/капсул/доз препарата и количества, которое должно было быть принято.

$$\text{Комплаенс} = \frac{\text{Принято}}{\text{Должно быть принято}} \cdot 100\%$$

Классически не комплаентным пациентом считается больной, принявший менее 80 и более 120%. Другими словами, тот, кто пропустил каждую пятую таблетку, или принял на 20% больше. Но есть препараты, для которых критичен пропуск даже одной дозы, а что уж говорить о двух-трех дозах подряд. Мы можем в лучшем случае просто не увидеть желаемый эффект терапии. И есть препараты, для которых прием первой дозы, так же, как и возобновление после двух-трех пропущенных, нуждается в тщательном контроле безопасности.

Или — другая крайность. Когда критична передозировка, т. е. принятая лишняя таблетка. Зачастую каждую «лишнюю» таблетку приходится документировать в определенных формах. Поэтому любое несоблюдение комплаенса необходимо обсудить с пациентом: понять причины и, по возмо-

жности, предотвратить их в будущем. А в ряде случаев и поставить под сомнение целесообразность дальнейшего участия пациента в исследовании.

В щекотливой ситуации оказывается исследователь, когда ему необходимо не только пересчитать препарат, но и вернуть оставшиеся таблетки или капсулы пациенту. Мы бы советовали всеми силами избегать такой ситуации. Многим людям неприятно принимать препарат после того, как его касались чьи-то руки. Пациент может ничего не сказать, но прекратить после этого прием препарата, дожидаясь нового флакона. Но если уж спонсор настаивает, то лучше призвать на помощь пациента. Маленькую процедурную ванночку, в какую сестры складывают наполненные шприцы перед тем, как идти в палаты, застилаем бумажным полотенцем. Высыпаем оставшиеся таблетки, пациент рядом с вами аккуратно их пересчитывает — так, чтобы вы не касались препарата руками. Документируем, следом аккуратно возвращаем препарат во флакон.

Есть свои особенности работы с инъекционным препаратом. Что же возвращаем — пустые шприцы с иглами, без иглолок, коробки от шприцов? Все процедуры должны осуществляться в соответствие с санитарными правилами и нормами №2.1.7.2790-10 от 12 декабря 2010 «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к обращению с медицинскими отходами» и требованиями протокола. Сохранять иглы от шприцов достаточно опасно, можно пораниться. Для этих целей часто предоставляются так называемые шарп-контейнеры с желтыми пакетами, куда пациент и сбрасывает все иглы. Требования некоторых протоколов к сохранению использованных шприцов, вскрытых ампул и т. п. иногда могут отличаться от требований локальной практики к обеззараживанию, уничтожению и утилизации шприцев. Но, практика показывает, что всегда можно достичь полного взаимопонимания между исследователем и представителем спонсора, при этом не нарушая локальные требования, обеспечить полноценный подсчет комплаенса. Если шприцы упакованы каждый в отдельную коробку, то можно попросить разрешения сохранять только эту коробку. Что касается сохранения ампул, то здесь проектная команда часто неумолима. «Сдавать пустые». Значит, наша основная задача — защитить свой же персонал от неудобств: порезов и ранений. Использованные ампулы упаковываем в

толстые полиэтиленовые мешки, на которых подписан номер пациента. К сожалению, порезы бывают не только у медсестер с врачами, но и у мониторов при пересчете. Предотвратить это можем путем выдачи мониторам плотных перчаток для пересчета, а если все-таки произошло неприятное происшествие, то иметь в кабинете минимальную аптечку с пластырем и йодом.

Препарат забрали у пациента, пересчитали, рас считали комплаенс, определили, что он удовлетворительный или — если не удовлетворительный, но еще не требующий исключения из исследования — провели беседу с пациентом, подсчет задокументировали в логи и первичную медицинскую документацию пациента, выдали новый препарат, отпустили пациента домой. Что же дальше?

Дальше мы должны сохранить возвращенный и пересчитанный препарат. Главное — этот препарат хранится всегда ОТДЕЛЬНО, в отдельной коробке и уже без соблюдения и регистрации температурного режима.

#### **Этап 6. Подсчет препарата монитором и возврат спонсору**

На очередном мониторинговом визите ваш монитор попросит показать использованный препарат и даже захочет его пересчитать. Если вы для каждого пациента препарат разложите по отдельным пакетам, то очень поможете этим своему монитору. А если монитор после пересчета «опечатает» проверенные пакеты/банки/коробки, то он в свою очередь окажет услугу и себе, и своим коллегам, которым, возможно, в будущем придется принимать после него сайт. И если будет непонятно, что посчитано, а что — нет, все делать заново.

После окончательного подсчета мы откладываем препарат в сторону, не теряем, и ждем, пока спонсор не даст отмашку на его вывоз.

При получении препарата, как вы помните, мы подписывали всякие разные документы: накладные, бумаги со склада т. д. При отправке препарата делаем все то же самое. Только документы уже готовит центр. Распечатываем минимум в трех экземплярах, подписываем, два из них вкладываем в коробку с препаратом, один оставляем у себя и помещаем в файл. Впоследствии вы получите подписанный со стороны склада документ, подтверждающий, что складом препарат был получен в целостности и сохранности, и замените им свой экземпляр в файле.

## Глава 7. ДОКУМЕНТООБОРОТ

### ДОКУМЕНТООБОРОТ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА

*Смолярчук Елена Анатольевна* — к.м.н., заведующая отделом внедрения новых лекарственных средств НИИ фармации, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)



**Документация клинического исследования**  
**Основные документы** — это документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных. Эти документы необходимы для доказательства соблюдения исследователем и КИО/спонсором правил надлежащей клинической практики и действующих регуляторных требований.

В дальнейшем они являются объектом изучения аудита/инспекции для подтверждения правомерности проведения клинического исследования и полноты собранных данных. Правильное оформление документации исследований способствует успешному завершению клинических исследований и экспертизе материалов уполномоченным органом, если применимо.

Список документов определен в инструкциях, которые обычно предоставляются КИО/спонсором для каждого исследования. Этот список (TMF Index) регулирует, на каком носителе (бумажный или электронный) и в каком виде (оригинал или копия) должен находиться тот или иной документ. Документы должны храниться в папках со специальной маркировкой, содержащей код исследования и номер центра, а также ФИО главного исследователя. В случае отсутствия в файле ис-

следователя того или иного документа по списку, необходимо приложить в соответствующий раздел объяснительную записку с описанием причины отсутствия документа или места его фактического нахождения.

Минимальный перечень включает в себя следующие документы:

- протокол исследования и все поправки к нему;
- брошюру исследователя;
- информационный листок пациента и форму информированного согласия;
- индивидуальную регистрационную карту пациента.

Документы клинического исследования могут быть разделены на три категории в зависимости от того, на какой стадии исследования их необходимо создавать (Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005):

- до начала клинического исследования;
- во время проведения клинического исследования;
- после завершения или прекращения исследования.

#### **Обращение с первичной документацией клинических исследований**

Первичной документацией считаются оригинальные медицинские записи и их заверенные ко-

пии, содержащие результаты клинических наблюдений, обследований, позволяющие воссоздать ход клинического исследования и оценить его.

Цель создания и хранения первичной документации — документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных.

Форма первичной документации, принятая для ведения в медицинской организации, утверждает ее руководителем.

Данные по каждому субъекту исследования следует хранить в отдельной папке/файле (в соответствии с хронологией проведения процедур исследования), состоящей из следующих разделов:

- информационный листок пациента и форма информированного согласия;
- копия полиса обязательного страхования жизни и здоровья субъекта;
- копии документов с данными анамнеза жизни и заболевания, проведенных диагностических и лечебных мероприятиях;
- история болезни / амбулаторная карта с данными об участии в клиническом исследовании;
- результаты лабораторных тестов и инструментальных обследований;
- записи и заметки о консультациях специалистов;
- дневники и опросники по исследованию;
- копии любых записей, относящихся к участию субъекта в клиническом исследовании;
- в отдельных случаях — документы, удостоверяющие личность субъекта (копия паспорта, медицинского полиса, водительского удостоверения);

Первичные данные должны быть соответствующими, тождественными, точными, одновременными и четкими.

**Соответствие** означает, что необработанные данные должны быть заверены подписью (или инициалами) лица, которое вело учет, и датированы. Если такие данные учитывались более чем одним лицом, это также должно отображаться в учетных записях. В автоматизированной системе сбора данных (ЭИРК) лицо, ответственное за непосредственное внесение информации, должно указать логин и дату внесения информации.

**Тождество и точность** означают, что необработанные данные отражают первичные наблюдения.

**Четкость** означает, что необработанные данные должны быть разборчивыми для чтения.

Первичная документация должна организовано храниться, при необходимости учитываться в журналах/логах или в предустановленных формах, специально разработанных для записи определенных наблюдений. Записи должны вестись тщательно, с учетом всех данных, указанных в протоколе исследований. Если есть основания для дополнительных наблюдений, такие наблюдения также должны учитываться.

### **Внесение исправлений**

Если необходимо скопировать часть необработанных данных, эта копия должна быть заверена, причина копирования — письменно объясняться, подписываться и датироваться лицом, которое делает копию. В таких случаях документ, его копия и объяснения хранятся вместе в документации исследований. Любое исправление в документах, написанное от руки, необходимо выполнять после зачеркивания неправильного фрагмента прямой линией, таким образом, чтобы этот фрагмент можно было прочитать. Исправление должно датироваться и подписываться лицом, его совершившим, а также сопровождаться описанием причины изменений.

### **Хранение документации исследований**

Документация исследований должна надежно храниться, защищаться от повреждения, уничтожения, фальсификации или намеренного вреда.

*Хранение документации на бумажных носителях*

Документы должны храниться в запирающемся помещении с ограниченным доступом только для персонала, указанного в журнале распределения обязанностей. Данное помещение должно быть оборудовано всеми необходимыми системами для защиты документации от повреждения/уничтожения (противопожарная сигнализация, защита от затопления, защита от грызунов и т. п.). Любые документы исследования, используемые членами исследовательской команды в повседневной работе, должны быть помещены в помещение для хранения в конце каждого рабочего дня.

*Хранение документации на электронных носителях*

Хранение документации в электронной системе должно гарантировать соответствующие

методы записи, позволяющие сохранять как минимум такой уровень уверенности, который обеспечивает бумажный учет. Каждая новая версия документа, каждое внесение информации, включая изменения, должны иметь электронную подпись лица, которым они вносились, а каждое изменение, сделанное в сохранившихся на электронных носителях данных, необходимо учитывать для аудита, чтобы защитить достоверность и целостность электронных записей.

Всю документацию исследований необходимо хранить в течение времени, определенного соответствующими регуляторными ведомствами. Любая документация исследований должна быть доступной для мониторинга, инспекции, аудита или проверки по обеспечению качества.

Индивидуальная регистрационная карта — это документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения в него всей предусмотренной протоколом исследования и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту.

Информация в ИРК должна подтверждаться записями и результатами обследований и анализов, находящимися в первичных медицинских документах субъекта.

Обязанность по заполнению ИРК должна быть делегирована главным исследователем и задокументирована в журнале распределения обязанностей.

Для уменьшения числа запросов к введенным данным рекомендованы следующие меры:

1. Перенос информации из первичных медицинских документов в ИРК должен производиться обученным персоналом, имеющим опыт обращения с данными.

2. До начала клинического этапа персонал, отвечающий за ввод данных, должен ознакомиться с образцом ИРК и руководством по вводу данных (если применимо) и обсудить вопросы с монитором/спонсором исследования.

3. Ввод данных должен производиться независимым специалистом (не связанным с заполнением первичной документации).

4. Специалисту по вводу данных необходимо обсуждать все возникшие вопросы с лицом, отвечающим за заполнение первичной документации.

5. ИРК первого субъекта в исследовании должна быть проверена монитором исследования с детальным обсуждением всех спорных моментов.

### **Архивное хранение документации**

Исследовательский центр сохраняет документацию, обеспечивает порядок хранения и возможность легкого поиска документов. Место хранения документации исследований и ее заверенных копий должно определяться в конечном отчете по исследованиям. Все основные документы клинического исследования обычно хранят не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного препарата или не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата, или до тех пор, когда ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок. Документы должны храниться более длительный срок в том случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или договором со спонсором (Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005).

Хранение документов по исследованиям должно осуществляться отдельно, не допускается хранение документации нескольких исследований совместно (на одной полке шкафа, в одной коробке).

Если хранение осуществляется в коробке, то она должна быть подписана и запечатана. На коробке должна быть указана следующая информация:

- номер (название) исследования;
- спонсор исследования, если применимо;
- компания, осуществлявшая мониторинг исследования (КИО);
- ФИО главного исследователя;
- ответственный за хранение (главный исследователь или координатор);
- порядковый номер коробки (например, 1 из 5);
- срок хранения;
- контактные данные на случай вопросов по хранению.

Не допускается хранение документации исследований на полу, без подложенных палет, в сырых непроветриваемых помещениях, в помещениях, не имеющих огнетушителей, в помещениях с грызунами, плесенью. Помещение должно запира-

ся, должно быть ответственное за хранение документации лицо.

В помещении архива должен находиться журнал регистрации сданных в архив материалов, в котором указаны информация, идентифицирующая исследование, а также дата помещения в архив и место хранения (№ полки, шкафа, стеллажа).

Порядок расположения документов в архивохранилище определяется планом (схемой) их размещения.

Все помещения архива, а также стеллажи, сейфы, шкафы и полки нумеруются.

Помещение должно быть оборудовано термометром и гигрометром.

---

## ДОКУМЕНТЫ И ОСНАЩЕНИЕ ЦЕНТРА. ОГРАНИЧЕНИЕ ДОСТУПА

---

**Кириллова Наталья Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России  
**Куликов Евгений Сергеевич** — д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России  
**Федорова Ольга Сергеевна** — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России  
**Деев Иван Анатольевич** — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 прописывает следующую обязанность исследователя:

*Исследователь должен располагать достаточным количеством квалифицированных сотрудников и материальных ресурсов (помещения, оборудование) в период исследования для того, чтобы провести это исследование надлежащим и безопасным образом (4.2.3).*

Для обеспечения данного требования целесообразно еще до начала участия в КИ подготовить помещения и оборудование для работы. Одно из основных требований к помещению — ограниченность доступа. Желательно, чтобы помимо места для приема пациентов (кушетка, письменный стол, стулья), в наличии были холодильник и шкафы (предпочтительно железные с замками) для хранения препаратов и документации. Идеально, если помещение, в котором планируется хранить препарат, будет оборудовано системой климат-контроля. К минимальному перечню оборудования, которое может потребоваться при работе в КИ, относятся: термометр, тонометр, весы, ростометр, холодильник с морозильной камерой на -

20°С, однако перечень оборудования может меняться в зависимости от специфики каждого протокола и изучаемой нозологии. Для работы в КИ оборудование должно быть поверено и сертифицировано (если применимо). Целесообразно все документы (поверки и сертификаты) иметь в электронном виде (скан-копии) для оперативного использования.

В процессе работы в клинических исследованиях приходится сталкиваться с большим количеством документации.

Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 дает следующее определение:

*Документация (documentation): Все записи в любой форме (включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы и т. п.), которые описывают либо регистрируют методы, организацию и/или результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры (1.6).*

Основные документы клинического исследования — это те, которые:

- вместе или по отдельности позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных;
- служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором стандартов надлежащей клинической практики (GCP) и нормативных требований;
- являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченных органов, как части процесса подтверждения законности проведения исследования и достоверности собранных данных.

Документы, относящиеся к каждому конкретному исследованию, обычно компонуется в

**файлы исследования.** Файлы исследования должны быть созданы в начале исследования как в месте нахождения исследователя/организации, так и в офисе спонсора. Своевременное помещение основных документов в файлы исследователя/организации и спонсора является обязательным условием успешного выполнения в рамках КИ своих функций исследователем, спонсором и монитором. Исследование можно считать завершенным только после того, как монитор проверит файлы исследователя/организации и спонсора и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих файлах.

**Таблица 4. Документы, которые подписывает исследователь**

Название	Комментарий
Биографии исследователей (CV исследователей)	Данный документ представляется на каждого члена команды, принимающего участие в конкретном клиническом исследовании, и должен периодически обновляться с учетом изменения квалификации, специализации и других данных. Целесообразно иметь заготовки биографий членов исследовательской команды на каждого участника КИ в электронном виде на русском и английском языках для оперативного представления данных документов спонсору на этапе отбора центра, а также для удобства обновления информации и файла исследователя в длительных протоколах. Форма русскоязычного CV рекомендована Минздравом (Рисунок 4), а англоязычные версии разнятся в зависимости от требований спонсора, но обычно содержат примерно схожий перечень данных: ФИО, контактная информация, сведения об образовании, специализации, опыте и месте работы, участии в клинических исследованиях
Копии дипломов и сертификатов	Представляются на каждого члена команды в соответствии с его биографией, подтверждают его квалификацию и специализацию. Данные документы также рационально иметь в электронном формате (скан-копии) для оперативного использования
Согласие с протоколом (Protocol Signature Page)	Подписывается главным исследователем после получения и ознакомления с актуальной версией протокола клинического исследования (Рисунок 5)
Форма FDA 1572	(если применимо) Подписывается каждым членом команды, участвующим в клиническом исследовании лекарственного средства, медицинского изделия и т. п., которое спонсор планирует подавать на регистрацию в США в FDA
Форма раскрытия финансовой заинтересованности	Подписывается каждым членом исследовательской команды
Соглашение о конфиденциальности	Подписывается главным исследователем и другими членами команды



Естественно, что на каждом этапе проведения клинического исследования и в зависимости от специфики исследования список документов будет варьироваться. Однако можно выделить ряд регуляторных документов исследовательского центра, без которых начало исследования не правомочно.

Со стороны исследователя должны быть подготовлены и подписаны документы, указанные в Таблице 4.

Со стороны медицинской организации должны быть подготовлены и подписаны документы, указанные в Таблице 5.

**Рисунок 4. Биография исследователя (CV исследователя)**

F0020CT

Приложение 2

**РЕЗЮМЕ**

1. Фамилия: Петров
2. Имя, Отчество: Иван Иванович
3. Дата рождения: 31 августа 1946
4. Ученая степень, звание: Д-р мед. наук, профессор
5. Телефон служебный: +7 (8122) XX XX XX
6. Телефон мобильный: +7 XXX XXX XX XX
7. Факс: +7 (8122) XX XX XX
8. Адрес эл. почты: xxxxx@mail.ru
9. Знание иностранных языков (1 – плохо, 5 – отлично):

Иностранный язык	Разговор	Чтение	Письмо
Русский		родной	
Английский			

10. Опыт работы (в обратном хронологическом порядке, в т.ч. указать место работы по совместительству в последние 5 лет):

Должность	Дата (месяц/год)		Название учреждения (Подразделение (отделения) Адрес
	с	до	

11. Стаж работы: Общий: XX по специальности: XX
12. Высшее образование, интернатура, ординатура, аспирантура, докторантура и курсы повышения квалификации, сдача сертификационных экзаменов (в обратном хронологическом порядке):

Квалификация	номер диплома, сертификата, дата выдачи	Дата (месяц/год)		Название учреждения (Фактумет (отделение) Адрес
		с	до	

13. Участие в семинарах, тренингах, курсах по вопросам проведения клинических исследований (в обратном хронологическом порядке):

Название	Дата (месяц/год)		Название учебного заведения/организации, адрес (город)
	с	до	

14. Участие в клинических исследованиях (в обратном хронологическом порядке, в том числе в настоящее время):

Код, номер исследования	Область исследования	Фаза исследования	Роль (главный исследователь, соисследователь, координатор, фармацевт и т.п.)	Дата (год)	
				с	до

15. Количество публикаций: \_\_\_\_\_
16. Научные работы (перечень монографий, статей и т.п. по профилю клинического исследования, которое планируется проводить):

№	Перечень научных работ
1	
2	
3	
4	
5	

ПОДПИСЬ: \_\_\_\_\_ ДАТА: \_\_\_\_\_

Проведение клинического исследования требует следующих документов от локального этического комитета:

- список членов комитета (необходимо постоянно актуализировать);
- стандартные операционные процедуры комитета;
- письмо-утверждение о его соответствии ICH GCP;
- утверждение/одобрение проведения клинического исследования.

Все перечисленные документы не должны противоречить друг другу, и в них должен использоваться одинаковый перевод/транслитерация всех имен, адресов и названий центров, лабораторий и т. д. Так, например, будет ошибкой, если в CV будет указано имя «Natalia», а в согласии о конфиденциальности — «Natalya».

Помимо регуляторных документов при работе в клиническом исследовании образуется массив данных, которые принято называть первичными. Согласно определению ГОСТ Р 52379-2005, *первичные данные (source data) — вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях) (142).*

К первичной документации относятся истории болезни, больничные записи, лабораторные отчеты, дневниковые записи, опросники участников,

журнал выдачи медикаментов, данные, зафиксированные автоматическими приборами, рентгеновские снимки, негативы фотографий.

В связи с тем, что первичная документация пациента, участвующего в КИ, не должна отличаться от медицинских документов других пациентов данного лечебного учреждения, возможны следующие варианты ее ведения:

- все записи, относящиеся к проводимому КИ, ведутся в уже существующем документе (история болезни/амбулаторная карта);
- для записей, относящихся к КИ, заводится отдельный документ, в котором обязательно должна быть перекрестная ссылка между данным документом и историей болезни/амбулаторной картой (например, шаблон).

С целью облегчения ведения первичной документации, относящейся к отдельному КИ, допускается использование шаблонов (Рисунок ). При этом необходимо знать, что шаблон первичной документации должен быть утвержден руководи-

телем медицинской организации, и на него распространяются все требования к первичной документации.

Первичная документация должна содержать всю полноту данных о пациенте, необходимых для предоставления спонсору, аудиторам, регуляторным органам, и подтверждать, что все, происходившее с пациентом с момента включения его в исследование, соответствует требованиям протокола и правилам GCP.

Основными принципами ведения первичной документации являются хронологическая последовательность, полнота представления информации и правило «чего не написано — того не существует».

При внесении исправлений в первичную документацию необходимо помнить о необходимости сохранять **документальный след** (audit trail — документация, позволяющая восстановить ход событий (1.5)). Это обеспечивается внесением исправлений путем зачеркивания неправиль-

**Рисунок 5. Согласие с требованиями протокола (Protocol Signature Page)**

конфиденциально

#### СОГЛАСИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ С ПРОТОКОЛОМ

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

##### Я согласен (согласна):

- Проводить исследование в соответствии с данным протоколом, любыми последующими поправками и всеми другими процедурами проведения исследования, предоставляемыми координатором исследования.
- Не вносить в протокол исследования никаких изменений, за исключением тех случаев, когда возникает необходимость устранить непосредственную опасность для пациентов.
- С тем, что я подробно ознакомлен (ознакомлена) с протоколом исследования.
- С тем, что я знаком и согласен с правилами «Good Clinical Practice» (GCP) и всеми соответствующими локальными нормативными требованиями, и обязуюсь строго соблюдать их.
- Я знаю, что я являюсь ответственным лицом за проведение исследования в целом. Я согласен лично выполнять или контролировать описанное клиническое исследование.
- Я подтверждаю, что все мои сотрудники и коллеги, участвующие в проведении исследования, информированы о своих обязанностях. В моем исследовательском центре используются процедуры, обеспечивающие получение сотрудниками исследовательского центра необходимой информации в течение исследования.

Фамилия, имя, отчество исследователя:

\_\_\_\_\_  
Подпись исследователя

\_\_\_\_\_  
Дата

**Таблица 5. Документы, которые готовит медицинская организация**

<b>Название</b>	<b>Комментарий</b>
Лицензия на медицинскую деятельность медицинской организации	Организация должна быть лицензирована по профилю клинического исследования; в адресах, указанных в лицензии, должен присутствовать адрес, по которому планируется проведение клинического исследования
Аккредитация на право проведения медицинской организацией клинических исследований	Необходимо указать фазы и требуемые адреса
Договор на проведение исследования	Заключается между спонсором и медицинской организацией
Сертификат лаборатории и локальные нормы	Должны быть актуальны на момент их предоставления, а также необходимо регулярно обновлять их в ходе работы при возникновении каких-либо изменений
Извещение в Минздрав России о начале клинического исследования	Извещение подается в течение 3 дней с момента начала клинического исследования на базе медицинской организации ( <b>Приложение 1</b> ). При этом, поскольку в нормативных документах не оговорено, что считать датой начала клинического исследования, медицинская организация вправе выбрать одну из дат: или дату издания приказа о назначении главного исследователя, или день инициации центра, или дату подписания информированного согласия первым пациентом
Приказ о назначении главного исследователя и начале клинического исследования на базе медицинской организации	<b>Приложение 2</b>

ных данных одинарной линией таким образом, чтобы можно было прочесть зачеркнутую информацию.

При внесении исправлений запрещено использовать корректор, ластик, лезвие. Верные данные должны быть написаны рядом с зачеркнутыми. Все исправления должны быть датированы с указанием подписи/инициалов исследователя.

Внесение дополнений производится с «чистого листа», без вклеек, вставок, датируется текущей датой и подписывается инициалами исследователя, их оформляющего.

Первичные документы или их копии, направляемые спонсору, с целью обеспечения конфиденциальности субъекта должны быть обезличены путем закрашивания черным маркером или заклеивания наклейкой.

Во избежание потери информации и результатов проведенных исследований документы на

свето-/теплочувствительной бумаге должны быть скопированы, при этом копия должна быть датирована и подписана сертифицированным исследователем и храниться вместе с оригиналом.

Все документы, относящиеся к конкретному КИ, должны храниться в безопасном, постоянном (в процессе КИ) месте с ограниченным доступом.

В Национальном стандарте Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 определено, что основные документы по клиническому исследованию должны храниться не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в России или стране — участнице ICH и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет найдена на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого продукта. Документы дол-

**Рисунок 6. Шаблон документа (пример)**

**ВИЗИТ ПРЕСКРИНИНГА**

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_ г. \_\_\_\_\_ час \_\_\_\_\_ мин

Данные пациента взяты из базы данных исследовательского центра. Пациент по телефону приглашён на визит в клинику. Предварительно, учитывая анамнез и данные медицинской документации, пациент подходит для участия в исследовании XXXXXXXX.

Пациент пришел на визит в клинику.  
Пациенту предложено участвовать в клиническом исследовании XXXXXXXX.  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX. Спонсор исследования - компания XXXXXXXX,  
(да/нет) \_\_\_\_\_

Пациенту предложено ознакомиться с Информационным листком пациента, Формой письменного информированного Согласия на участие в клиническом исследовании XXXXXXXX, включая Согласие на участие в генетической части клинического исследования по XXXXXXXX, русская версия № X от 30 апреля 2014 года на основе английской версии 02 от 24 апреля 2014 года на 32 страницах (да/нет) \_\_\_\_\_  
Информированное согласие выдано на руки для ознакомления в \_\_\_\_\_ час \_\_\_\_\_ мин.

В ходе обсуждения информированного согласия пациент задал следующие вопросы (если применимо):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Исследователем были даны следующие ответы (если применимо):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Пациент задал все возникшие вопросы исследователю и получил исчерпывающие ответы в доступной форме (да/нет) \_\_\_\_\_

Пациенту присвоен скрининговый номер \_\_\_\_\_

В Полис обязательного страхования жизни и здоровья пациента внесен индивидуальный идентификационный номер пациента, сгенерированный с помощью электронного регистрационного журнала ИНГОССТРАХа \_\_\_\_\_

В \_\_\_\_\_ час \_\_\_\_\_ мин пациент собственноручно подписал Информационный листок пациента, Форму письменного информированного Согласия на участие в клиническом исследовании XXXXXXXX, включая Согласие на участие в генетической части клинического исследования по XXXXXXXX, русская версия № 2 от 30 апреля 2014 года на основе английской версии 02 от 24 апреля 2014 года на 32 страницах, в двух экземплярах (да/нет) \_\_\_\_\_  
Один экземпляр информированного согласия выдан пациенту на руки (да/нет) \_\_\_\_\_

Пациенту выдан на руки Полис обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата серия \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

**Рисунок 7. Пример внесения исправлений в первичную документацию**

2011  
29 сентября 2010 г.  
ЕНК 29.09.2011

Пациентке присвоен радиомизационный номер 14 711, и распределен номер контейнера исследуемого препарата 10 2244. Получено факсовое подтверждение. Пациенто факсовое подтверждение. "Открытой" исследователь проинформирован о необходимости подготовки исследуемого препарата для пациента. 16.09.2010

таким образом, максимальное значение ОФВ<sub>1</sub> после приема Эпикорта зарегистрировано после приема 400 мг вентолина и составило 1,860 л;  
ФЖЕЛ = 2,950 л  
ПСВ =  $\frac{415,2 \text{ л/мин}}{424,4}$   
Обратимость бронхиальной обструкции составила 5,682% и 0,10

жны храниться более длительный срок в том случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или договором с заказчиком исследования. Средний срок хранения по условиям спонсора — 15 лет. Ответственностью заказчика является информирование исследователя/организации об истечении срока хранения документации. В случае если исследователь намерен пе-

редать архив документации третьей стороне или изменить место хранения, он должен заранее известить об этом спонсора и получить его письменное согласие.

Грамотное и своевременное ведение документации КИ обеспечивает надлежащее качество данных и способствует выполнению своих обязательств исследователем.

**Приложение 1. Пример сообщения «О начале клинического исследования  
лекарственного препарата для медицинского применения»**

Фирменный бланк медицинской  
организации

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
  
Департамент государственного  
регулирования обращения лекарственных  
средств  
  
Директору Департамента  
Цындымееву А. Г.

127994, ГСП-4, г. Москва,  
Рахмановский пер, д. 3

С О О Б Щ Е Н И Е

О НАЧАЛЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящим Медицинская организация информирует о начале проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу XXXXXXXX: «Многоцентровое, национальное, рандомизированное исследование Фазы III в параллельных группах с целью сравнения эффективности и безопасности XXXXXXXX и XXXXXXXX».

Клиническое исследование проводится на основании разрешения, выданного Министерством здравоохранения Российской Федерации от XX xxxxxxxx 2014 г. №XXXXX.

Приказ по XXXXXX от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. №\_\_\_\_\_, главный исследователь  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.

Главный врач \_\_\_\_\_ *подпись* \_\_\_\_\_ И. О. Фамилия

П Р И К А З

\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

г. XXXXXX

*О проведении клинического исследования*

В связи с подписанием XXXXXX договора на выполнение клинического исследования с XXXXXXXX приказываю:

1. Утвердить программу клинического исследования по протоколу XXXXXXXX.
2. Провести клиническое исследование XXXX в соответствии с утвержденным протоколом исследования в Медицинской организации.
3. Назначить исследователем, ответственным за проведение клинического исследования по протоколу XXXXXXXX, XXXXXXXX.
4. Возложить персональную ответственность за проведение клинического исследования XXXX на XXXXXXXXXX.
5. Назначить по предложению XXXXXXXXX соисследователей из числа сотрудников Медицинской организации: XXXXXX, XXXXXX, XXXXXX.

Главный врач \_\_\_\_\_ *подпись* \_\_\_\_\_ И. О. Фамилия

---

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

---

**Возжаев Александр Владимирович** — к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов»

**Фитилев Сергей Борисович** — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов», клинический фармаколог ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы»

**Шкрбнева Ирина Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов», клинический фармаколог ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы»

**Якушев Вадим Александрович** — к.фарм.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов»

Значение первичной медицинской документации в практике клинических исследований (КИ) сложно переоценить. Существенные отклонения от правил ведения первичной медицинской документации ставят под сомнение не только качество, но и в ряде случаев — правомочность проведенного КИ.

В соответствии с п. 1.52 ICH GCP, первичными медицинскими документами пациентов считаются оригинальные документы, данные и записи, являющиеся первым носителем, на котором зафиксировано сделанное врачом наблюдение или полученная от пациента информация. Безусловно, данное понятие включает широкий диапазон носителей информации, выходящий далеко за пределы основных медицинских документов пациентов — истории болезни и амбулаторной карты, — которые используются в рамках обычной медицинской практики в Российской Федерации. Тем не менее, именно в этих документах содержится 90% информации о первичных данных пациентов, которые имеют принципиальное значение для КИ.

Формы истории болезни и амбулаторной карты утверждены Министерством здравоохранения РФ и имеют определенные требования к их ведению в условиях рутинной медицинской практики, которые по определению никогда не должны нарушаться. Сложность вопроса заключается лишь в том, насколько участие пациента в КИ усложняет и дополняет общепринятые стандарты ведения больных.

Для исследователей, имеющих достаточный опыт участия в КИ, ответ очевиден: от 60 до 80% информации и процедур в КИ являются специфическими для конкретного исследования и не используются в рутинной медицинской практике.

В таком случае возникает естественный вопрос. Почему для обеспечения качества медицинской помощи необходима четкая структуризация процесса обследования и ведения пациента в виде утвержденных форм истории болезни и амбулаторных карт, а обеспечение качества КИ с учетом специфики протокола отдается на откуп каждому исследователю и является предметом головной боли для монитора, пытающегося вынудить в произвольную последовательность описания ключевых процедур и событий, изложенных в большинстве случаев неразборчивым почерком?

Из опыта КИ известно, что в ряде случаев некоторые исследователи предпочитают использовать в качестве первичных медицинских документов специальные формы, разработанные для конкретного исследования (trial-specific forms). Однако данный подход пока воспринимается аудиторией профессионалов неоднозначно и имеет своих сторонников и противников.

Основываясь на собственном опыте, а также опыте общения с аудиторскими компаниями, авторы попытались всесторонне оценить правомочность, методические аспекты и перспективу такого подхода в практике клинических исследований с участием пациентов и здоровых добровольцев.

### **Понятие специальных форм (шаблонов) при проведении КИ**

Специальные формы (шаблоны) являются фактически информационным каркасом исследования, соответствующим требованиям и дизайну протокола, и состоят из повизитных модулей, ассимилированных в структуру рутинного медицинского документа — амбулаторной карты и/или истории болезни.

Они созданы таким образом, что фиксируют внимание врача не только на общепринятых для практики процедурах обследования пациента, но и на специфических для КИ вопросах, которые

необходимы на данном визите пациента/добровольца. При этом необходимая информация фиксируется в специально отведенных полях в строго определенной последовательности.

### **Структура специальных форм (шаблонов) при проведении КИ**

Специальные формы (шаблоны) должны в обязательном порядке содержать все анамнестические, физикальные, диагностические и лабораторные данные в строгом соответствии со сложившейся медицинской практикой, и, как минимум, информацию, изложенную в Таблица 6. Структура специальных форм (шаблонов) при проведении КИ.

**Таблица 6. Структура специальных форм (шаблонов) при проведении КИ**

<b>Вид данных</b>	<b>Комментарий</b>
Trial-specific данные	<ul style="list-style-type: none"><li>• номер и версия протокола;</li><li>• номер сайта;</li><li>• номер и дата версии шаблона (располагаются, как правило, в верхнем колонтитуле на всех листах амбулаторной/стационарной карты)</li></ul>
Данные о пациенте/добровольце	<ul style="list-style-type: none"><li>• демографические данные, позволяющие идентифицировать пациента;</li><li>• описание процесса получения информированного согласия;</li><li>• присвоение скринингового номера;</li><li>• присвоение Индивидуального идентификационного кода пациента (ИИКП), выдача формы информированного согласия и полиса обязательного страхования жизни и здоровья пациента/добровольца, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата, карточки участника исследования (если предусмотрено протоколом);</li><li>• медицинский анамнез;</li><li>• лекарственный анамнез;</li><li>• аллергологический анамнез;</li><li>• факт и дата окончания участия в предыдущем клиническом исследовании;</li><li>• отношение к донорству;</li><li>• наличие вредных привычек;</li><li>• прием ксантинсодержащих продуктов, наличие/отсутствие особенностей питания (вегетарианство, неупотребление свинины, молочных продуктов и т. п.) (для исследований I фазы — в обязательном порядке, для более поздних фаз — при наличии специфических требований протокола);</li><li>• способы контрацепции и факт получения согласия на использование адекватных мер по предупреждению беременности у женщин — участниц исследования и у половых партнерш мужчин</li></ul>
Данные физикального осмотра	<ul style="list-style-type: none"><li>• рост, вес, индекс массы тела (с учетом возможных требований протокола, например: вес измеряется сразу после опорожнения мочевого пузыря, без верхней одежды и обуви);</li><li>• показатели жизненно важных функций, правила измерения которых предписываются протоколом (в положении сидя/лежа/стоя, через 2-5-10 минут;</li></ul>



<b>Вид данных</b>	<b>Комментарий</b>
Данные физикального осмотра	измерение температуры в подмышечной области/в ротовой полости/в слуховом проходе и т. п.); <ul style="list-style-type: none"> <li>• данные осмотра по органам и системам (в этом разделе, помимо традиционного, рутинного осмотра, должны учитываться требования конкретного протокола);</li> <li>интерпретация полученных результатов (норма/клинически незначимо/клинически значимо)</li> </ul>
Данные инструментальных и лабораторных методов исследования	Интерпретация их клинической значимости
<i>Диагноз</i>	
Анализ критериев включения/невключения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• подтверждение наличия всех критериев включения;</li> <li>• подтверждение отсутствия критериев невключения;</li> <li>• заключение о способности/неспособности продолжать исследование</li> </ul>
Факт рандомизации	Рандомизационный номер (если таковой предусмотрен протоколом), распределение в исследуемую группу и т. п.
Исследуемый лекарственный препарат (ИП) и сопутствующая терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сведения о выдаче (номер, доза, количество) ИП;</li> <li>• сведения о приеме (время, доза, способ приема, объем воды для запивания ИП);</li> <li>• сведения о дате последнего приема, возврате исследуемого препарата (номер ИП, его количество);</li> <li>• сведения о переносимости и регулярности приема препарата, подсчет комплаентности (если применимо);</li> <li>• хронометраж отбора фармакокинетических проб (при фармакокинетических исследованиях);</li> <li>• информация об изменении сопутствующей терапии</li> </ul>
Прочее	<ul style="list-style-type: none"> <li>• факт и время контакта с интерактивной системой (IXRS — IWRS или IVRS) (если данная система предусмотрена протоколом);</li> <li>• все сведения о НЯ;</li> <li>• информация о дополнительных методах оценки состояния: дневники, опросники, шкалы и т. д.;</li> <li>• дата текущего визита;</li> <li>• дата следующего визита;</li> <li>• рекомендации, касающиеся требований следующего визита; диетические рекомендации, рекомендации относительно физических нагрузок (если таковые предусмотрены протоколом) и пр.;</li> <li>• факт и дата завершения участия в исследовании;</li> <li>• подпись врача-исследователя и, в ряде случаев, главного исследователя</li> </ul>

### **Рекомендации по созданию специальных форм (шаблонов)**

Объем информации должен быть оптимальным и достаточным, чтобы достичь цели исследования и не пропустить любое клинически значимое событие для медицинской практики.

В отличие от ИРК, при создании шаблонов используется преимущественно последовательная, а не параллельная, структура. Редко применяются или не рекомендуются: принцип формализации ответов, употребление глаголов и градация симптомов, а также — принцип кодирования. Кроме

того, должно быть предусмотрено достаточное количество полей для произвольного изложения текста согласно сложившейся медицинской практике.

Очень важно, чтобы шаблоны по дизайну напоминали скорее подробную историю болезни, а не чек-лист или ИРК.

#### **Кто создает специальные формы (шаблоны)?**

Специальные формы (шаблоны) создает наиболее опытный член исследовательской команды, имеющий достаточный опыт участия в КИ, до начала набора пациентов/добровольцев по поручению главного исследователя. Ответственность за качество разработанной формы несет главный исследователь.

#### **Согласование специальных форм (шаблонов)**

Принципиальным моментом является необходимость первичного согласования шаблонов со спонсором исследования с последующим утверждением этого документа руководителем клиники в приказе о начале исследования. Только после

этого использование шаблонов можно рассматривать как рабочую процедуру для данного исследования в данной клинике.

Новая, доработанная версия шаблона (куда, как правило, вносятся непринципиальные изменения), одобряется главным исследователем.

#### **Резюме**

При условии соблюдения в шаблонах всех принципов сложившейся медицинской практики и стандартов ведения пациентов, дополнение специфической для исследования информации имеет только плюсы. С одной стороны, исследователь уверен, что не забудет обратить внимание на вопросы, к которым он не привык в каждодневной практике. С другой стороны, подобная структуризация и определенная последовательность ключевых положений позволяет монитору наиболее эффективно контролировать заполнение первичной документации, что в результате способствует повышению качества КИ.

Изложенные выше соображения не претендуют на методические рекомендации, а являются лишь точкой зрения авторского коллектива.

## Глава 8.

# ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛОКАЛЬНЫМ ЭТИЧЕСКИМ КОМИТЕТОМ

---

### ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛОКАЛЬНЫМ ЭТИЧЕСКИМ КОМИТЕТОМ

---

**Бодяева Елена Викторовна** — к.м.н., технический секретарь независимого этического комитета, Смоленская государственная медицинская академия (2004-2007)

**В**заимодействие с независимым этическим комитетом (НЭК) — одна из основных обязанностей исследователя, которая будет занимать немалую часть вашего времени. Обязательно ли наличие НЭК в организации, проводящей клинические исследования? Нет. Обязательно ли наличие НЭК для конкретного исследовательского центра? Да.

Итак, **вы планируете участвовать в клиническом исследовании, но в вашей организации нет своего НЭК.** Что делать? В данной ситуации возможны следующие варианты.

1. Обратитесь в альтернативный НЭК.

Если в медицинской организации работают другие главные исследователи, вы можете уточнить у них, какой НЭК осуществляет надзор за ходом исследования в их центрах и на каких условиях (например, они могут обращаться в НЭК другого учреждения в вашем городе (больницы, медицинской академии или университета)). Кроме того, компания-спонсор и/или контрактная исследовательская организация (КИО), проводящие исследование, могут предложить вам воспользоваться услугами альтернативных (коммерческих) этических комитетов (ЭК). Это, пожалуй, самый легкий путь. У альтернативных этических комитетов есть свои преимущества: как правило, они имеют сотрудников, для которых работа в ЭК является

основной, у них четкие отлаженные процессы коммуникации, отработанные механизмы заключения договоров на проведение экспертизы, большой опыт этической экспертизы, возможны варианты подачи документов в электронном виде. Часть вопросов взаимодействия с таким ЭК, возможно, возьмут на себя представители компании-спонсора или КИО (финансовые аспекты, вопросы подачи документов).

Есть ли подводные камни в работе с альтернативными НЭК?

Если альтернативный НЭК соответствует всем требованиям ICH GCP, а все документы в ходе исследования были поданы в срок и рассмотрены/утверждены в соответствии с требованиями ICH GCP, то замечаний от аудиторов/инспекторов быть не должно. О качестве работы НЭК и удобстве взаимодействия с ним можно справиться и у других исследователей с большим опытом, представителей компании-спонсора или КИО. Однако, если вспомнить основное назначение НЭК, всегда возникают сомнения, насколько эффективно может защищать права пациентов и наблюдать за их благополучием комитет с большими потоками документов, расположенный зачастую в другом городе, регионе и даже часовом поясе. Поэтому, несмотря на то, что работать с альтернативным НЭК часто проще и спонсору, и исследовате-

лю, наличие НЭК в учреждении, которое занимается/планирует заниматься проведением клинических исследований, крайне желательно.

2. Создайте НЭК в вашей медицинской организации.

Создание НЭК «с нуля» и налаживание его работы — непростой процесс. Прежде всего, требуется согласовать инициативу с администрацией медицинской организации, найти членов комитета, в том числе независимых и не связанных с медициной и смежными специальностями, которые согласны будут выделять время для работы в комитете, согласовать роли (председатель, секретарь), создать документы, которыми будет руководствоваться в своей работе комитет (положение/устав, стандартные операционные процедуры). Нужно будет организовывать заседания комитета, передавать материалы исследований членам комитета на экспертизу, вести протоколы заседаний, оформлять выписки, общаться с исследователями/представителями спонсора, хранить как поданные в НЭК материалы, так и всю документацию комитета, быть готовыми к инспекциям Министерства здравоохранения (МЗ) и аудитам спонсора. Большое внимание следует уделить выбору председателя и секретаря — именно они являются «лицом» комитета. На секретаре, как правило, лежит вся работа с документами, а председателю предстоит руководить группой очень разных людей, быть ответственным за общую атмосферу в комитете. При выборе следует избегать ситуации, когда руководитель медицинской организации является одновременно председателем НЭК — формально это не запрещено, но создает потенциальный конфликт интересов.

Да, работы будет много, но соответствующий ICH GCP грамотный НЭК — это всегда плюс учреждению и всем исследовательским центрам в медицинской организации. Членство в этическом комитете — это еще и очень интересно. Найдите правильных, неравнодушных людей, подумайте о приглашении в состав комитета лиц, чьи интересы лежат в области этики и/или смежных специальностей, и кому участие в комитете может быть интересно с профессиональной точки зрения (например, преподаватели этики и деонтологии в медицинских учебных заведениях, социологи, философы), священников и лиц, не связанных с

медициной. Обсуждая на заседаниях материалы исследований, вы удивитесь, насколько мы разные, как отличается восприятие одних и тех же вещей медиками и лицами, не связанными с медициной, насколько разнообразны этические проблемы, и как иногда трудно найти для таких проблем однозначное решение. Работа в этическом комитете — это непрерывное образование, так как она постоянно будет ставить перед вами вопросы, на которые нужно искать ответы. А создать НЭК, разработать его основные документы и наладить его работу вам помогут различные рекомендации для этических комитетов, которые есть в свободном доступе в сети Интернет.

Итак, вы нашли НЭК. Прежде чем начать процесс одобрения исследования в этическом комитете, исследователь должен убедиться, что комитет соответствует принципам ICH GCP. Запросите заранее состав и стандартные операционные процедуры НЭК и проанализируйте их (возможно, при участии представителя спонсора). Если комитет не соответствует ICH GCP, у вас будет время обсудить это с его председателем и/или секретарем, а у них — внести коррективы в состав и процессы работы, либо у вас будет время найти другой НЭК. Подавайте исследование на первичное одобрение в НЭК, только убедившись заранее, что его состав, процедуры соответствуют ICH GCP. Иначе есть риск узнать об этом на этапе рассмотрения документов или при получении заключения НЭК (например, несоответствие состава членов НЭК заявленному, отсутствие кворума). А это может сделать решение НЭК недействительным, привести к задержке начала исследования в вашем центре, а при коротких сроках набора может вообще поставить под вопрос участия вашего центра в исследовании.

Наличие соответствующих ICH GCP одобрений материалов исследования НЭК в каждом отдельно взятом центре критично для всего исследования. Нарушения требований ICH GCP в материалах исследования аудитам расцениваются как major или critical и могут привести к тому, что данные, полученные у пациентов вашего центра, будут исключены из статистического анализа; при определенных условиях (например, при небольшом числе пациентов в исследовании, малом числе центров, относительно большей доле пациентов в

вашем центре по отношению к общему числу набранных пациентов, при проведении исследования только в вашем центре) статистический анализ может оказаться вообще невозможным.

Ряд материалов клинических исследований в России не требует одобрения МЗ (например, материалы для пациентов, дневники, вопросники, информированные согласия, не связанные с поправками к протоколу), не все исследования требуют одобрения МЗ (например, наблюдательные исследования без исследуемого препарата), но они должны одобряться независимыми этическими комитетами, поэтому так важно иметь соответствующее ICH GCP одобрение.

Итак, как оценить НЭК? Все основные критерии, которым должен соответствовать независимый этический комитет, изложены в разделе 3 ICH GCP. До момента первичной подачи исследования запросите у НЭК его текущий состав (обязательный документ), устав/положение/приказ о создании (если есть), стандартные операционные процедуры (СОП) (обязательный документ), подтверждение о работе в соответствии с принципами ICH GCP (если есть отдельный документ) и изучите эти документы.

#### **Рекомендации по оценке состава НЭК**

1. Убедитесь, что состав — текущий, что четко указана дата утверждения состава, название НЭК и его адрес, ФИО членов комитета (полностью), их образование и место работы, а также отмечены их функциональные роли (председатель, секретарь).

2. Убедитесь, что в составе не менее 5 человек, что есть как минимум один независимый член комитета и как минимум один член комитета, чьи интересы лежат вне сферы медицины и смежных специальностей (non-scientific member) (один и тот же член комитета может быть как независимым, так и non-scientific). Если состав не соответствует хотя бы одному из этих базовых требований, все решения, вынесенные таким комитетом, будут недействительными. В таком случае обсудите с председателем/секретарем НЭК необходимость внести изменения в состав или ищите альтернативный НЭК.

3. Если вы планируете проведение исследования у несовершеннолетних, то, в соответствии с ICH E11, **обязательно** либо в состав НЭК должен

входить постоянный член, обладающий знаниями в области этических, клинических и психологических особенностей детей, либо к рассмотрению материалов исследования должен быть привлечен эксперт, обладающий данными знаниями (в качестве таких специалистов могут выступать врачи, имеющие педиатрическое образование, или врачи с опытом лечения детей, врачи общей практики, если они действительно занимаются лечением детей в рутинной практике, или врачи, работавшие в детских клинических исследованиях). Такой член НЭК/эксперт должен рассматривать все материалы исследования у несовершеннолетних, которые требуют одобрения (первичное одобрение исследования, поправки к протоколу, информированные согласия, материал для пациентов и т. д.). Заранее обсудите с председателем/секретарем НЭК необходимость внести изменения/привлечь эксперта в состав или ищите альтернативный НЭК.

В идеале вы должны на протяжении всего исследования периодически убеждаться, что НЭК по-прежнему соответствует требованиям ICH GCP (например, проверять актуальный состав комитета). Как минимум, это нужно делать каждый раз при выходе материалов исследования, требующих одобрения НЭК.

#### **Как оценить заключение НЭК?**

1. Убедитесь, что указана дата заседания, название НЭК, перечислены все присутствовавшие члены комитета (из текущего состава), указаны рассматривавшийся вопрос, перечень рассмотренных документов (должен совпадать со списком поданных документов, включая их даты и версии, а также номер исследования), результат голосования и сформулированное решение, вынесенное в результате голосования, указаны члены НЭК с конфликтом интересов, не участвовавшие в голосовании (если применимо). Выписка должны быть подписана представителем НЭК.

2. Убедитесь, что был кворум (в соответствии с СОП комитета). Минимальные требования к кворуму: на заседании должно присутствовать большинство членов НЭК, включая как минимум одного члена, чьи интересы лежат вне сферы медицинской науки и смежных специальностей (45 CFR 46.108(b); 21 CFR 56.108(c)). ЭСО/НЭК может иметь более строгие требования к кворуму. Все

документы, требующие присутствия независимого члена НЭК на каждом заседании, носят рекомендательный характер. FDA считает, что присутствие независимого члена НЭК на каждом заседании не обязательно, но с оговоркой, что в случае частого отсутствия независимого члена на заседаниях порядок работы и решения НЭК ставятся под сомнение (при этом не указано, как оценить, часто или нет независимый член НЭК отсутствовал). Следует помнить, что к решениям, принятым в отсутствие независимого члена НЭК, часто возникают вопросы и у аудиторов. Для исследований с несовершеннолетними кворум невозможен, если на заседании отсутствовал член НЭК, обладающий знаниями в области этических, клинических и психологических особенностей детей, или материалы не рассматривал эксперт, обладающий данными знаниями (ICH E11).

Если в заключении НЭК обнаружены значимые отклонения от требований GCP/ СОП (не соблюдение кворум, было голосование заинтересованных лиц, отсутствовал специалист по лечению/правам несовершеннолетних для исследований с несовершеннолетними пациентами, отсутствовал non-scientific member), то требуется проведение повторного рассмотрения документов.

#### **Важность своевременной подачи в НЭК документов к сведению**

В ходе исследования непрерывно создаются документы, которые необходимо подавать в НЭК к сведению: новые версии брошюры исследователя, отчеты по безопасности, отклонения от протокола, сообщения о нежелательных явлениях в центре и пр. Эти документы не вносят изменения в протокол, не требуют подписания у пациентов, поэтому иногда исследователи не уделяют должного внимания к их своевременной подаче в НЭК. Однако своевременная подача материалов, касающихся безопасности, в НЭК является критичной для обеспечения одной из основных функций комитета — наблюдения за безопасностью пациентов. При подготовке к исследованию подробно выясните у сотрудников компании, организующей исследование, какие документы подаются в НЭК к сведению и запастись шаблонами писем, которые вам нужно будет создавать. Это поможет сэкономить время.

Также сейчас активно развиваются технологии прямой доставки отчетов по безопасности в эти-

ческие комитеты (электронная почта), так что, возможно, часть сведений будет доставляться в НЭК напрямую.

#### **Основные материалы, касающиеся безопасности, которые необходимо подавать в НЭК:**

- документы, получаемые от спонсора: новые версии брошюры исследователя и дополнения к ней, отчеты по безопасности (например, SUSAR, периодические отчеты по безопасности, Dear investigator letters);
- сообщения, касающиеся безопасности в вашем центре: сообщения об НЯ/СНЯ и об отклонениях от протокола в вашем центре, периодические отчеты об исследовании в вашем центре.

До начала исследования ознакомьтесь с требованиями НЭК о том, когда и как подавать указанные выше документы. Если НЭК не оговаривает сроки подачи документов к сведению (например, нет конкретных указаний, что все отклонения от протокола необходимо подавать списками один раз в год в рамках ежегодного отчета), подавайте информацию в НЭК в максимально короткие сроки (в течение не более чем двух недель) после получения документов от спонсора и получения информации об НЯ/СНЯ/ или выявлении отклонения от протокола. Замечаний аудиторов, связанных с поздней подачей документов с НЭК, по-прежнему много, и все они, как правило, относятся к категории major или critical. Отдельный вклад в проблему вносят этические комитеты, которые уходят в отпуск на 1-2 летних месяца, в течение которых исследователь не может получить подтверждение о получении НЭК документов. В таких случаях комитету необходимо разработать механизмы/процедуры, которые позволят исследователям передавать документы своевременно даже в отпускной период.

Если вы занимаетесь клиническими исследованиями, вам не обойтись без НЭК. Общение с НЭК нужно начинать еще на этапе планирования исследования и заканчивать уже после закрытия центра (и после получения финального отчета по исследованию). Ответственно относитесь к вопросам взаимодействия с НЭК и ведению соответствующей секции в файле исследователя. Храните в файле все составы НЭК с момента первичного одобрения и до момента закрытия центра, а также

всю переписку с НЭК. Наладьте общение с председателем и секретарем, активно спрашивайте, не произошли ли изменения в составе НЭК или СОП. Всегда читайте полученные заключения НЭК — бумажной работы в комитете много, и ошибки в оформлении — не редкость. Поучаствуйте в работе комитета в качестве постоянного члена или эксперта — это неоценимый опыт. Уважайте труд членов НЭК — они делают большую и важную работу и, чаще всего, бесплатно. Приходя на заседания комитета, чтобы представить свое исследова-

ние, хорошо ознакомьтесь с протоколом, чтобы ответить на возможные вопросы. Не считайте работу комитета формальностью. Помните, что согласно ICH GCP, взаимодействие с НЭК — обязанность и ответственность главного исследователя, и от качества этого взаимодействия зависит безопасность пациентов в клинических исследованиях и качество результатов исследования, а также безопасность и эффективность тех препаратов, которыми вы будете лечить своих пациентов в будущем.

### **Материалы для самостоятельного изучения**

1. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации под общей редакцией член-корр. РАМН проф. Ю. Б. Белоусова, Россия, Москва, апрель 2005 г. Первое издание. <http://www.rusmedserv.com/etmanual.pdf>
2. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации под общей редакцией член-корр. РАМН проф. Ю. Б. Белоусова, Россия, Москва, апрель 2006 г. Второе издание (дополненное). <http://www.labclinpharm.ru/164.html>
3. Руководства для работы комитетов по этике, проводящих экспертизу биомедицинских исследований. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2000. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66429/3/TDR\\_PRD\\_ETHICS\\_2000.1\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66429/3/TDR_PRD_ETHICS_2000.1_rus.pdf)
4. Руководство №1 по созданию комитетов по биоэтике, ЮНЕСКО 2005. <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001393/139309r.pdf>
5. Руководство №2 Деятельность комитетов по биоэтике: правила, процедуры и принципы политики, ЮНЕСКО 2005. [http://www.unesco.kz/publications/shs/bioethics\\_media\\_2\\_ru.pdf](http://www.unesco.kz/publications/shs/bioethics_media_2_ru.pdf)
6. Руководство №3 Образовательная работа с комитетами по биоэтике, ЮНЕСКО 2007. <http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001509/150970r.pdf>
7. Руководство для членов Комитетов по этической экспертизе исследований. Руководящий комитет по биоэтике. Совет Европы, ноябрь 2011. <http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/GUIDE%20EN%20RUSSE.pdf>

## Глава 9.

# МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

### МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

**Донюш Елена Кронидовна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии №2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля ФГБУ РДКБ Минздрава России

**Тиганова Ольга Александровна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии №2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, врач-гематолог Морозовской ДГКБ г. Москвы, главный детский онколог г. Москвы

Для исследователя непреложным приоритетом является обеспечение безопасности пациентов/участников исследования.

*Кто отвечает за безопасность пациента/участника исследования?*

Мониторинг безопасности при проведении клинического исследования является совместным процессом, в котором участвуют исследователи, спонсор, уполномоченные органы и этические комитеты:

- от исследователей требуется внимательность и настороженность, а также клиническое мышление с учетом особенностей индивидуального пациента и известной информации по фармакологии и безопасности исследуемого препарата, своевременная и полная регистрация всей информации по безопасности (нежелательных явлений и других случаев по безопасности, таких как беременность, передозировка исследуемого препарата, отклонения лабораторных показателей и других параметров) при проведении исследования;

- спонсор отвечает за обработку, анализ, оценку и своевременное предоставление имеющейся

информации по безопасности исследуемого препарата исследователям, уведомление уполномоченных органов (срочные сообщения и периодические отчеты), дизайн исследования, общий надзор и управление;

- уполномоченные органы осуществляют общий надзор, анализ и регулирование проведения клинических исследований;

- независимый (локальный) этический комитет ответственен за этический контроль и защиту прав, безопасности и благополучия участников исследования.

**Со стороны исследователя** для обеспечения безопасности пациентов важно:

- соблюдение протокола, Хельсинской декларации, национального законодательства с надлежащим отражением в документации клинического исследования;

- квалифицированный медицинский (врачебный) контроль за состоянием пациента;

- обеспечение сбора максимально точных и полных данных по безопасности и эффективности исследуемого препарата, которые затем пред-



ставляются в регулирующий орган и спонсору для дальнейшей обработки и анализа.

Процессы, которые контролирует исследователь, и которые имеют целью обеспечить безопасность пациентов:

1. Подробный и корректный сбор данных о пациенте и аккуратное ведение всех первичных записей, включая записи о нежелательных явлениях (Adverse Events/AE) и серьезных нежелательных явлениях (Serious Adverse Events/SAE), а также остальных данных, которые могут быть представлены (но не исчерпываются) следующими категориями:

- даты и сроки посещения и приема исследуемого препарата;
- соответствие пациента критериям включения и исключения;
- результаты осмотров и физикальных и инструментальных исследований, лабораторные данные и расшифровка результатов тестов;
- данные о сопутствующей медикаментозной и немедикаментозной терапии;
- описание сопутствующих заболеваний;
- оценка эффективности лечения;
- и т. п. в зависимости от дизайна протокола и принятой в центре практики.

2. Обсуждение с пациентом участия в клиническом исследовании и, в случае принятия положительного решения, получение информированного согласия пациента в соответствии с нормами надлежащей клинической практики. Проверка того, что именно данный вариант информированного согласия является текущим и одобрен этическим комитетом (ЭК).

3. Обеспечение использования актуальных версий протокола исследования, брошюры исследователя, наличия одобрения ЭК и разрешительных документов по исследованию.

4. Хранение исследуемого препарата и других клинических материалов в соответствии с одобренными требованиями, мониторинг условий хранения. Аккуратное соблюдение и документирование распределения/возврата исследуемого лекарственного препарата.

5. Обеспечение четкости и точности заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК), своевременного внесения данных.

6. Для обеспечения контроля со стороны спонсора, этического комитета, одобрявшего проведе-

ние исследования в медицинской организации, а также уполномоченного органа исследователь должен:

- наладить взаимодействие с представителями спонсора (сотрудниками фармкомпании или контрактной организации, действующей от лица спонсора), иметь контакты представителя спонсора на случай согласования клинических или операционных вопросов проведения исследования (монитора, медицинского монитора/советника, руководителя проекта и пр.);

- обеспечить доступ для проверки первичной документации и документов по исследованию представителям спонсора, а также аудитору/инспектору в случае соответствующих проверок;

- знать и исполнять требования спонсора по регистрации и представлению информации о нежелательных явлениях (в частности, формат, способы и сроки подачи сообщений, резервный процесс в случае, если что-то сломалось и недоступен основной механизм передачи информации спонсору);

- обеспечить представление информации о ходе клинического исследования и данных по безопасности в этический комитет в соответствии со стандартными операционными процедурами данного этического комитета и национальным законодательством. Как правило, в этический комитет необходимо подавать отчет о ходе данного исследования на ежегодной основе, срочно уведомлять о развитии серьезных нежелательных явлениях и их последующем течении/разрешении и уведомлять об отклонениях от протокола, если таковые случаются. Необходимо предоставлять в этический комитет текущую информацию по безопасности исследуемого препарата по мере получения ее от спонсора (новые версии брошюры исследователя, все дополнения к ней в виде различных видов и форматов отчетов, письма спонсора к исследователям, содержащие информацию по безопасности), новые версии информированного согласия пациента и поправки к протоколу в случае их создания;

- уведомление уполномоченного органа (Минздрава) о первом визите первого пациента в конкретном исследовании является ответственностью администрации медицинской организации (при содействии и под контролем исследователя).

Резюмируя вышесказанное, деятельность исследовательского центра должна соответствовать положениям надлежащей клинической практики, требованиям национального законодательства и протоколу; а врачебные процедуры, оценка результатов обследований и принятие решений в отношении медицинской тактики в лечении пациентов/участников исследований должны выполняться квалифицированными специалистами.

**Со стороны спонсора** проверка первичной документации, ИРК и других документов по исследованию позволяет контролировать получение объективных научных данных, а также защищает права и безопасность всех участников исследования. Так, монитор (представитель спонсора) проверяет, что:

- информированное согласие было получено до начала каких-либо исследовательских процедур или приема исследовательского препарата;
- в ИРК и других документах содержится полная, четкая и точная информация в соответствии с первичными документами;
- в первичной документации содержится **вся информация**, относящаяся к пациенту, участвующему в исследовании (демографические данные, прием сопутствующей терапии, наличие интеркуррентных заболеваний, случаи нежелательных явлений).

Для возможности обеспечивать безопасность пациентов необходимо располагать информацией по безопасности исследуемого препарата, которая содержится:

- для незарегистрированных препаратов — в брошюре исследователя;
- для зарегистрированных препаратов — в инструкции по применению препарата. В рамках исследования зарегистрированных препаратов по новому показанию/у новой группы пациентов, информация по безопасности для данного исследования может быть в брошюре исследователя для нового показания/группы/популяции пациентов;
- также спонсор предоставляет дополнительные данные по безопасности (письма исследователям, список подозреваемых серьезных непредвиденных нежелательных реакций (SUSAR, INDSR)). С ними необходимо ознакомиться, они могут быть полезны при ведении пациентов. Все сообщения

по безопасности должны храниться в файле исследования. Документация по безопасности проверяется в ходе аудита / инспекции;

- для пациентов информация по безопасности исследуемого препарата находится в информированном согласии.

Регистрация всех нежелательных явлений во время участия пациента в исследовании — один из важнейших механизмов обеспечения безопасности пациентов.

Сообщения о нежелательных явлениях регистрируются на основании самостоятельных сообщений пациента, наблюдений исследователя или медицинского персонала, а также ответов на направляющие вопросы исследователей.

При каждом визите пациенту задаются вопросы относительно любых неблагоприятных явлений, которые произошли с момента последнего визита, например, «Как изменилось самочувствие?», «Появилось ли что-либо необычное или неожиданное?». Сбор информации о неблагоприятных явлениях начинают с момента подписания информированного согласия.

**Определения** из Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, как из последнего актуального законодательства:

Нежелательная реакция (Adverse reaction) — *непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного средства/исследуемого препарата, предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата/исследуемого препарата.*

Нежелательное явление (Adverse event) — *любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, которому введен лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением.*

Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (например, отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата.

В соответствии со стандартами Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS1 Working group) и Международной конференции по гармонизации (руководство E2A), среди развившихся нежелательных явлений (НЯ) выделяются серьезные нежелательные явления, нежелательные реакции (если исследователь расценил нежелательное явление как то, в развитии которого нельзя исключить прием лекарственного препарата) и непредвиденные нежелательные реакции.

**Серьезное нежелательное явление (СНЯ) и/или серьезная нежелательная реакция (СНР) — serious adverse event (SAE) or serious adverse drug reaction (serious ADR)** — нежелательное медицинское событие, которое

- приводит к смерти;
- представляет угрозу для жизни (с точки зрения исследователя, подвергает испытуемого непосредственному риску смерти на момент существования этого события (это не относится к явлению, которое теоретически могло бы привести к смерти, если бы протекало в более тяжелой форме));
- требует госпитализации пациента или ее продления;
- приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности;
- приводит к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний;
- может представлять собой любое другое важное с медицинской и научной точки зрения событие, которое, по мнению заказчика/спонсора исследования и/или исследователя, может подвергать испытуемого риску или требовать вмешательства с целью предотвращения одного из указанных выше исходов (например, сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность, требующая интенсивной терапии в отделении неотложной помощи/интенсивной терапии).

**Непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse drug reaction)** — нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации в действующей общей характеристике лекарственного препарата либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата.

*Оценка связи развившегося НЯ с исследуемым препаратом исследователем*

Очень важный момент для последующего анализа информации по безопасности и сообщения уполномоченным органам со стороны спонсора.

Информация в брошюре исследователя/инструкции по применению для исследуемого препарата может помочь оценить связь развития явления с приемом препарата. При возникновении НЯ для определения связи с исследуемым препаратом необходимо оценить:

- даты приема исследуемого препарата и развития НЯ;
- фармакологические свойства исследуемого препарата;
- клинические и лабораторные проявления НЯ и их динамику;
- ответную реакцию на отмену и повторное назначение препарата;
- другие возможные причины НЯ у пациента (интеркуррентные заболевания, сопутствующая терапия, другое).

Скорее всего, оценку связи впоследствии будет необходимо обосновать. Например, если оценка была произведена как «не связано» для явления, которое в брошюре исследователя указано как нежелательная реакция на препарат (и наоборот). Нужно быть к этому готовым или сразу обосновать свое мнение в описании случая.

Сбор НЯ зависит от протокола (в том числе). Нужно знать, что собирается под категорией «НЯ/СНЯ» или других событий в конкретном протоколе. В частности, протокол может определять отдельные значимые с медицинской точки зрения явления, подлежащие регистрации в качестве СНЯ в обязательном порядке, НЯ особого интереса, конечные точки, ожидаемые явления у данной группы пациентов. Протокол может содержать дополнительные инструкции касательно регистрации обострений основного заболевания, случаев беременности. Возможны определения протокола, поясняющие, какие клинические явления не требуют регистрации как СНЯ (возможные, но не единственные примеры — прогрессия основного изучаемого заболевания, хирургические вмешательства, запланированные до начала исследования).

### *Если у пациента случилось НЯ*

Если пациент нуждается в медицинской помощи на момент визита/сообщения об НЯ, необходимо ее оказать, если она применима к ситуации. Бывает, что об НЯ исследователь узнает ретроспективно. Могут быть ситуации, когда исследуемый препарат необходимо отменить, или пациент будет нуждаться в дополнительном наблюдении/обследовании, и от исследователя потребуется оказать или организовать медицинскую помощь пациенту/участнику исследования.

Необходимо собрать максимально полную информацию об НЯ, заполнить первичную документацию, ИРК и в необходимые сроки сообщить спонсору.

Для «заслепленных» исследований существует процесс экстренного вскрытия кода, который необходимо знать. Инициировать вскрытие кода следует, когда велика вероятность того, что информация о наличии или отсутствии воздействия исследуемого препарата на пациента принесет непосредственную пользу для лечения или диагностики значимого НЯ у пациента. Необходимость вскрытия кода следует тщательно взвесить. Например, после разрешения НЯ необходимость вскрытия кода для лечения НЯ у пациента сомнительна.

### *Сбор дополнительной информации о случаях и учет НЯ и СНЯ*

Информация обо всех НЯ, возникающих после подписания информированного согласия, фиксируется в первичной документации и передается спонсору с описанием основных параметров:

- название (термин(ы)) и краткое описание НЯ. Дата начала НЯ: появление первых симптомов (а не когда НЯ приобрело более тяжелую степень или критерий серьезности);
- дата разрешения НЯ или стабилизации состояния (когда явление разрешилось с последствиями или улучшилось) — если произошло;
- серьезность НЯ и критерий серьезности (для каждого СНЯ);
- степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая). Следует различать понятия «серьезность» и «степень тяжести» НЯ;
- связь с исследуемым препаратом(-ами);
- лечение НЯ;
- меры, принятые в отношении исследуемого

препарата в связи со случаем НЯ/СНЯ (никаких, приостановка применения, отмена, другое, не применимо). Исход НЯ (например, возможные варианты: разрешение, неполное разрешение, выздоровление с последствиями, без улучшения, летальный исход).

Если исследователь может поставить пациенту диагноз, то регистрации подлежит только диагноз, но не признаки и симптомы. При отсутствии диагноза на момент получения информации спонсору сообщается имеющаяся информация/симптом/признак.

### *Оценка исхода SAE*

Если явление относится к SAE, исход SAE должен оцениваться исследователем и регистрироваться в форме для регистрации SAE.

Возможны следующие категории исхода (терминология может отличаться у различных спонсоров):

- полное разрешение — испытуемый полностью выздоровел, все симптомы заболевания регрессировали;
- неполное разрешение — состояние испытуемого улучшается, но симптомы еще сохраняются;
- выздоровление с последствиями — испытуемый выздоровел, но некоторые симптомы сохраняются (например, инсульт с неврологическим дефицитом, перелом с последующей деформацией, осложняющей ходьбу, другое);
- без улучшения — состояние испытуемого не улучшилось, и симптомы сохраняются;
- летальный исход (именно СНЯ). Для СНЯ, бывших на момент летального исхода, но ставших результатом других причин — исход «не разрешились», например, у пациента с инфарктом миокарда и пневмонией смерть наступила от осложнения инфаркта миокарда (исход инфаркта — летальный), а пневмония не разрешилась.

### *Рекомендации по получению дополнительной информации о случае (С)НЯ*

Все НЯ должны быть отслежены до их разрешения или до того момента, когда пациент потерян для наблюдения. Может потребоваться уточнение исхода даже после формального окончания исследования, если случай (С)НЯ не разрешился на момент окончания исследования. Случаи беременности отслеживаются до разрешения беременности.

### *Период сбора сведений о НЯ/СНЯ в клиническом исследовании*

Сбор информации об НЯ/СНЯ начинается после того, как пациент подписал форму ИС, и продолжается в течение всего исследования. Могут потребоваться данные и после последнего визита пациента по протоколу, например, для незавершившихся СНЯ — до разрешения случая или потери пациента для наблюдения.

По истечении этого срока отчетность об СНЯ спонсору представляется только в том случае, когда исследователь предполагает непосредственную связь СНЯ с применением исследуемого продукта или с процедурами, предусмотренными протоколом.

**Форму для репортирования спонсору НЯ/СНЯ** следует заполнять исследователю/члену команды исследователей с врачебным образованием и в соответствии с утвержденным главным исследователем распределением обязанностей/функций между членами исследовательской команды в рамках данного проекта. Форма может заполняться другим персоналом (менеджером по документации), но перед отправкой спонсору она должна быть проверена исследователем/ авторизованным членом команды исследователей, в том числе для оценки связи явления с препаратом, достаточности и логичности информации.

Правильно и вовремя заполненная форма сообщения об (С)НЯ уменьшает количество запросов и просьб о разъяснении и экономит время исследователя. Если какая-то информация не получена или не может быть получена — лучше написать об этом сразу в форме с указанием причины.

### *Случаи беременности во время приема исследуемого препарата*

Беременность сама по себе не является случаем НЯ, но информация о таких ситуациях собирается как относящаяся к безопасности препарата. Необходимо получение информации об исходе беременности.

Как правило, собирается информация не только о беременности участницы исследования, но и о беременности партнерш участников исследования (на предоставление подобной информации требуется согласие партнерши).

### *Отчеты по безопасности при проведении клинического исследования*

Требования к сбору информации по безопасности исследуемых препаратов исторически устанавливались и отражались в разных международных стандартах и нормативных документах. Впервые стандарты к подаче сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций были сформулированы 1 рабочей группой CIOMS в 1990 г., в 1994 появилось соответствующее руководство международной конференции по гармонизации (E2A ICH, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expediting Reporting), определившее требования к срочной подаче подозреваемых серьезных непредвиденных нежелательных реакций (СННП/SUSAR, INDSR) в уполномоченные органы, исследователям и этическим комитетам.

Для представления информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций в компетентные органы используется формат ICH E2A, например, формы CIOMS-1 и MedWatch и другие, если применимо. Данные формы используются спонсором также для передачи исследователям сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций (СННП/SUSAR, INDSR).

При проведении клинических исследований рекомендуется придерживаться последних национальных рекомендаций. Ниже приведены рекомендации для исследователя и спонсора (в соответствии с приложением 11 ЕАЭС Правил надлежащей клинической практики и с учетом процедур ЭК).

#### 1. От исследователя спонсору и в ЛЭК

- исследователь направляет спонсору информацию об (С)НЯ.
- исследователь направляет в ЛЭК данные по безопасности (например, информацию об (С)НЯ, которые развились у пациентов в исследовательском центре), если это требуется стандартными операционными процедурами конкретного ЛЭК;
- исследователь подает в ЛЭК копии сообщений по безопасности от спонсора, если есть такое требование ЛЭК.

#### 2. От спонсора исследователям

- индивидуальные случаи серьезных непредвиденных нежелательных реакций (СННП/SUSAR), если это предусмотрено процедурами спонсора;
- периодические отчеты — списки случаев СННП/SUSAR в «заслепленном» виде за период с обобщенным заключением по безопасности препаратов;

- могут быть срочные письма о новой значимой информации по безопасности, которая может повлиять на соотношение польза-риск исследуемого препарата. Обычно после таких сообщений следуют изменения протокола и информированного согласия.

Копии сообщений, направленных исследователем спонсору и в ЛЭК, сохраняются в файле исследователя, копии сообщений, полученных

исследователем от спонсора, подаются в ЛЭК.

3. От спонсора в компетентные органы

- спонсор подает срочные сообщения по индивидуальным СННП/SUSAR в уполномоченные органы и ЭК, если это предусмотрено процедурами ЭК;
- спонсор создает и подает периодические ежегодные отчеты по безопасности разрабатываемого (исследуемого) препарата в уполномоченные органы и ЭК, если это предусмотрено процедурами ЭК.

---

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

**Костенко Виктор Авенирович** — руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ СПб НИИСП им. И. И. Джанелидзе, член совета директоров ООО «Институт медицинских исследований», врач-кардиолог высшей квалификационной категории



Контроль безопасности пациента — бесспорно, один из важнейших разделов любого клинического исследования. По сути, именно вопросам обеспечения безопасности обязаны своим появлением на свет правила надлежащей клинической практики, и именно эта проблема является краеугольным камнем всех современных регуляций в сфере любых исследований, связанных с человеком, входя основным компонентом в международные и национальные этические документы, начиная с Нюрнбергского кодекса и заканчивая последней редакцией Хельсинкской декларации и отечественными стандартами.

Начиная с первых, еще доклинических, фаз исследований два основных вопроса волнуют разработчиков и исследователей: эффективность и безопасность исследуемого препарата. Конечно, первая чрезвычайно важна, но без второй она невозможна и бессмысленна. В этом вопросе нет мелочей и нет места небрежности, неточности или халатности. Слишком велика цена даже малозначительной на первый взгляд ошибки.

Как же осуществляется мониторинг безопасности на современном этапе и что вкладывается в это понятие?

Первый шаг к адекватному контролю безопасности — правильное планирование исследования на этапе разработки лекарственного средства, максимально подробный сбор информации об осо-

бенностях действия препарата, возможных осложнениях и рисках и соответствующее описание их в брошюре исследователя. Это является обязанностью спонсора, как и формирование оптимального дизайна исследования. Кроме того, протоколом должен быть предусмотрен достаточный клинический, лабораторный и инструментальный контроль за состоянием пациента, который касается как частоты, так и полноты предполагаемых визитов и тестов. Важно наладить прочный психологический контакт с пациентом с возможностью круглосуточной обратной связи с ним.

Обратимся к официальному документу, каким является Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Пункт 4.3.2 прямо требует: *«во время и по завершении участия субъекта в исследовании исследователь/организация должны обеспечить субъекту оказание необходимой медицинской помощи в случае любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/организация обязаны информировать субъекта о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи».*

Чрезвычайную роль играет здесь профессиональная компетентность и этическая подготовка исследователя. Контроль безопасности — тема,

красной нитью проходящая с первых минут после отбора пациента в исследование и продолжающая играть важную роль даже тогда, когда оно формально завершено. С первых минут контакта с пациентом, с самого начала процедуры подписания информированного согласия, которая в некоторых случаях может растянуться на часы и даже дни, исследователь несет ответственность за участника исследования.

Пункт 4.3.3: *«Исследователю рекомендуется сообщить лечащему врачу, если таковой имеется, об участии субъекта в исследовании при условии, что последний не возражает против информирования лечащего врача».*

Это важный момент, также имеющий отношение к контролю безопасности. Уходя в обычную, «амбулаторную» жизнь, пациент обращается к врачам поликлинического звена и другим специалистам. Контакт с лечащим врачом амбулаторного этапа, участковым, семейным или частным, с согласия пациента и либо путем отправки или передачи информационного письма, либо (что, на мой взгляд, эффективнее) при личной беседе, позволит, с одной стороны, отдать пациента в руки профессионала, хорошо осведомленного о том, что за лечение получает больной, и настроенного к этому позитивно, реально осуществив преемственность оказания медицинской помощи, а с другой — создаст условия комфорта для пациента и улучшит психологическую составляющую лечебного процесса.

Пункт 4.3.4: *«Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь должен попытаться установить эти причины, проявляя при этом полное уважение к правам субъекта».* И этот пункт также имеет прямое отношение к проблеме безопасности: пациент может отказаться от участия вследствие развития какого-либо нежелательного явления, о котором он по неким причинам не всегда хочет сообщить исследователю. Цель последнего — постараться выяснить, что же на самом деле лежит в основе отказа, убедиться, что причина его действительно не угрожает безопасности пациента. В одном из исследований больной отказался принимать исследуемый препарат без объяснения причин и на какой-то срок был недоступен контакту. Через некоторое время все

же удалось с ним связаться и выяснилось, что при обследовании в поликлинике у него обнаружили миелолейкоз, из-за чего пациент и прекратил участие в исследовании. Ему оказали дополнительную консультативную помощь, спонсор был проинформирован о серьезном нежелательном явлении.

Контроль безопасности в процессе исследования максимально полно описывается в протоколе, но не исчерпывается им. Дополнительный контроль безопасности, если он продиктован некой неясной или опасной для пациента клинической проблемой, всегда уместен и оправдан, даже если не уместается в рамки протокола. В случае непосредственной угрозы субъектам исследования исследователь может отклоняться от протокола без согласия спонсора и предварительного рассмотрения и одобрения локальным этическим комитетом.

Для выявления нежелательных явлений необходим подход «следователя», скрупулезность и настроенность на выявление даже незначительных, по мнению пациента, жалоб. Даже, казалось бы, несущественные поначалу признаки могут быть дебютом значительно более серьезного заболевания (например, синдром «малых признаков», к которым относятся слабость, плохой аппетит, легкая диспепсия, может быть предвестником рака желудка). Вопросы, предполагающие бинарный вариант ответа (да или нет), подробный опрос по системам и органам помогут выявить слабо выраженные симптомы и направить мысль исследователя в сторону правильной формулировки соответствующего этиологического (желательно) или синдромного (при невозможности поставить точный диагноз), или симптомного (если нет никаких дополнительных уточняющих данных) формулирования нежелательного явления.

В пункте 4.3.1 Национального стандарта «Надлежащая клиническая практика» говорится о том, что врач-исследователь или соисследователь несет ответственность за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера.

Считается — и в этом, надо признать, есть рациональное зерно, — что, попав в «орбиту» клинического исследования, пациент должен оставаться под контролем врача-исследователя и иметь возможность при необходимости обратиться за помощью. Это один из вариантов пролонгированного контроля безопасности исследуемого препарата.

## Глава 10.

# АУДИТ И ИНСПЕКЦИЯ: ВИДЫ, ПОДГОТОВКА, ПРОВЕДЕНИЕ, КОРРЕКТИРУЮЩИЕ И ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ

---

### ИНСПЕКЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

---

*Рогов Евгений Сергеевич* — к.м.н., руководитель департамента образовательных программ в области GCP/GLP ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России

Надлежащая клиническая практика (Good clinical practice — GCP) является международным «золотым стандартом» по планированию и проведению клинических исследований с участием пациентов или здоровых добровольцев (субъектов исследования).

Поскольку при всем развитии современной науки пока что невозможно отказаться от проведения исследований с привлечением людей, так как экспериментальное изучение разрабатываемого лекарственного средства на животных не может в полной мере воспроизвести воздействие лекарственного препарата на человеческий организм. В настоящее время клинические исследования с участием пациентов или здоровых добровольцев являются единственным инструментом получения доказательств эффективности, безопасности и переносимости потенциальных лекарственных средств.

Таким образом, соблюдение требований надлежащей клинической практики призвано гарантировать не только соблюдение прав, безопасности и благополучия субъектов исследования, но и качество, и достоверность данных, полученных в ходе клинических исследований. В более широком смысле, изучение и разработка лекарствен-

ных средств для лечения человека подлежит контролю со стороны уполномоченных регуляторных органов для подтверждения того, что все аспекты разработки, производства и проведения клинических исследований соответствуют стандартам качества, более известным как надлежащие практики: GLP, GCP, GMP, GDP.

Так, в соответствии с определением Национального стандарта «Надлежащая клиническая практика. ГОСТ Р 52379-2005» (идентичен международному стандарту проведения клинических исследований «Качественная клиническая практика» Международной конференции по гармонизации, International Conference Harmonization Good Clinical Practice - ICH-GCP),

*1.11. Инспекция (inspection) — действие уполномоченных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию.*



Согласно статье 23 Директивы Европейской Комиссии 2005/28/ЕС от 08.04.2005, *«Инспекции качественной клинической практики могут осуществляться в любой из указанных ниже ситуаций: до, во время или после проведения клинических исследований; в качестве составной части верификации заявок на регистрацию лекарственных средств; в качестве контрольного наблюдения после регистрации»*. Схожие положения закреплены в 21 разделе американского свода федеральных нормативных актов (Code of Federal Regulation, CFR).

Инспекция уполномоченных регуляторных органов может быть осуществлена на любом этапе жизни лекарственного препарата. Процесс инспекции и состав инспекторов разных регуляторных органов могут несколько отличаться друг от друга. Так, например, американское Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration - US FDA) имеет в своем штате собственных инспекторов, а Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств (European Medicines Agency - EMA) не имеет собственного инспектората и пользуется услугами регуляторных агентств стран-участниц Европейского Союза. Следует принимать во внимание, что в этих агентствах встречаются русскоговорящие инспекторы, которые могут направляться для инспекции EMA в российские центры. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) также имеет собственных инспекторов центрального аппарата или территориальных органов Росздравнадзора, а также экспертов, аккредитованных Росздравнадзором для проведения контрольных мероприятий. Инспектор FDA может проводить проверку единолично, в отличие от европейских и российских инспекторов, которые действуют в составе комиссии (как правило, вдвоем).

В Российской Федерации имеются свои особенности государственного контроля за проведением клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, который в соответствии с Постановлением правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323, возложен на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения. Государственный конт-

роль осуществляется в соответствии с требованиями Федерального закона от 26.12.2008 № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» в форме проведения проверок соблюдения субъектами обращения лекарственных средств правил клинической практики. Проверочные мероприятия, в свою очередь, подразделяются на плановые и внеплановые, документальные и выездные.

Следует отметить, что отличительной особенностью контрольных мероприятий Росздравнадзора является непосредственный предмет проверки, а именно: в соответствии с положениями статьи 38 Федерального закона от 12.04.20 10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Росздравнадзор проводит проверочные мероприятия в отношении субъектов обращения лекарственных средств, осуществляющих организацию и/или проведение клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения, к которым относятся разработчик лекарственного препарата или уполномоченное им лицо, образовательные организации высшего образования, организации дополнительного профессионального образования, научно-исследовательские организации и медицинские организации, на предмет соблюдения правил качественной клинической практики. Проверки FDA направлены преимущественно на подтверждение качества проведения конкретного клинического исследования лекарственного препарата на всех этапах. Безусловно, проверки зарубежных регуляторных органов могут проводиться и в отношении исследовательского центра в целом, но это относится к центрам, проводящим исследования биоэквивалентности, где огромную роль в обеспечении качества клинического исследования играют сами процессы (процедуры), принятые в центре. Впрочем, Росздравнадзор осуществляет проверки медицинских организаций также на примере проведения ими конкретных клинических исследований. Инспектор Росздравнадзора может выбрать для проверки любое исследование, проходившее или находящееся на стадии проведения в настоящее время в проверяемом исследовательском центре.

Как уже было отмечено ранее в Российской Федерации проверочные мероприятия подразделяются на плановые и внеплановые, при этом план проверок на год согласовывается с другими органами государственной власти, осуществляющими контрольные функции, утверждается органами прокуратуры и в начале января становится доступен на официальных сайтах Генеральной прокуратуры Российской Федерации <http://www.genproc.gov.ru> и Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru> в сети Интернет.

Имеются существенные различия между контрольными мероприятиями Росздравнадзора и инспекциями зарубежных регуляторных агентств в сроках оповещения центра о предстоящей инспекции. В соответствии с требованиями Федерального закона от 26.12.2008 № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля», проверяемая организация должна быть извещена о предстоящей плановой проверке минимум за три дня до ее начала. Исключение составляют внеплановые проверки, которые организуются Росздравнадзором при поступлении в орган государственного контроля информации о фактах причинения вреда жизни, здоровью граждан или возникновения угрозы такого причинения. В данном случае, проверочное мероприятие осуществляется с учетом особенностей, установленных частью 5 статьи 9 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», согласно которому предварительное согласование с органами прокуратуры сроков проведения внеплановой проверки субъектов обращения лекарственных средств, а также предварительное уведомление юридических лиц, индивидуальных предпринимателей о начале проведения этой проверки не требуется. Органы прокуратуры в последующем извещаются о проведении данной внеплановой проверки посредством направления соответствующих документов в течение трех рабочих дней с момента окончания проведения указанной внеплановой проверки.

Зарубежные регуляторные агентства также уведомляют о своих инспекциях заранее - не менее чем за два месяца исследователь должен получить официальное письмо с указанием имен инспекто-

ров и названия клинического исследования, которое будет подвергнуто проверке, а ближе к дате начала инспекции, как правило, высылается подробный план проверки с указанием того, какие подразделения в ходе проверки будут обследованы, с кем из членов исследовательской команды будет проведено интервьюирование и т. д. Опыт показывает, что если в указанные даты исследователь не может быть в центре по веским причинам (например, запланированная ранее поездка, которую невозможно отменить), то можно попросить проверяющих перенести даты инспекции, однако злоупотреблять этим правом не стоит.

Как правило, при инспекциях FDA и EMA компании, осуществляющие организацию проведения клинического исследования, обеспечивают присутствие в ходе инспекции монитора данной медицинской организации/исследовательского центра, менеджеров по обеспечению качества и переводчиков для инспекторов.

Таким образом, вне зависимости от того, кем проводится проверка — Росздравнадзор или зарубежное регуляторное агентство, после получения соответствующего уведомления о предстоящей проверке лучше сразу приступать к активной подготовке к ней. Обратите внимание, на перечень документов, представление которых необходимо для достижения целей и задач проведения проверки, содержащемся в приказе о проведении плановой/внеплановой проверки, в том случае если Вас будет проверять Росздравнадзор. В случае если проверка Росздравнадзора проводится в плановом порядке о месяце ее проведения вы можете узнать в первых числах января каждого года и, соответственно, у вас будет время для подготовки.

В том случае, если Вас будет проверять зарубежное регуляторное агентство в соответствующем уведомлении о проведении проверки необходимо обратить внимание на описание того, что именно будет проверяться и план предстоящей инспекции.

Главным условием успешного прохождения любой проверки, является проведение клинического исследования в соответствии с требованиями Качественной клинической практики (GCP) с самого начала исследования и на всем его протяжении.

Перед инспекцией/проверкой целесообразно перечитать протокол исследования, инструкции,

которые высылал вам спонсор в ходе исследования, требования ICH-GCP, а также проверить хранение документов исследования, в том числе первичной документации, и убедиться в том, что они будут доступны для предоставления инспектору. Полезно составить план подготовки к проверке, а также определить ответственных за его выполнение. Ниже приведен краткий перечень документов, которые как правило необходимо предоставить для инспекции/проверки:

- общий файл исследования, распределение полномочий между членами исследовательской команды, их коммуникация между собой;
- первичная документация;
- документы, относящиеся к обращению с исследуемым препаратом, начиная от документов, подтверждающих его качество, и заканчивая документированием условий его хранения, распределения и уничтожения возвращенного и неиспользованного препарата исследования;
- документы, подтверждающие получение вами от субъектов исследования информированных согласий и выдачи им на руки полисов страхования (автор советует при выдаче полиса получать от застрахованного лица датированный автограф на копии, которую вы оставляете себе: эта небольшая процедура поможет вам в случае возникновения разногласий);
- информированные согласия пациентов;
- индивидуальные регистрационные карты;
- переписка с комитетом по этике;
- переписка с монитором исследования, отражающая полноту разрешения взаимных вопросов;
- руководство по обращению с биообразцами, переписка с лабораторией.

Любая проверка начинается с представления и подтверждения инспекторами своих полномочий — предъявления ими служебного удостоверения, которое происходит во время первой встречи инспектора с исследовательской командой. При проверке Росздравнадзора удостоверение сотрудника Росздравнадзора и свидетельство об аккредитации эксперта (в случае его привлечения к контрольным мероприятиям) должны быть предъявлены руководителю проверяемой организации или его уполномоченному представителю.

Также в ходе первой встречи инспектор рассказывает о целях, задачах и порядке проведения

инспекции и знакомится с командой исследователей. Крайне важно, чтобы в момент проведения инспекции весь персонал, задействованный в проведении клинического исследования, включая сотрудников, выполняющих лабораторные и инструментальные обследования, был на своих рабочих местах. Ответственный исследователь помимо представления команды исследования должен рассказать инспектору о структуре исследовательского центра и порядке организации работы. В ходе встречи инспектор может провести с со-исследователями более углубленное интервью, целью которого является, с одной стороны, знакомство с исследователями и работой центра, а с другой — начало активной проверки знания и понимания исследователями положений протокола исследования и правил качественной клинической практики. В ходе интервью инспектор должен оценить, насколько ответственный исследователь контролирует проведение исследования и какова его персональная вовлеченность в исследование; как осуществляется набор субъектов исследования и происходят процедуры получения информированного согласия от пациентов; выполняют ли исследователи те функции, которыми их наделил ответственный исследователь; как осуществляется выявление и сообщение о нежелательных явлениях; какие существуют проблемы в центре и т. д. Интервью могут быть коллективными или, чаще, индивидуальными, с отдельными членами исследовательской команды: в этом случае инспектор может сравнить показания интервьюируемых и представить себе более полную картину происходящих в центре процессов (например, как происходит набор субъектов исследования, как взаимодействуют исследователи с другими подразделениями, задействованными в исследовании).

Итак, отвечая на вопрос о том, что же должен оценить инспектор непосредственно в ходе проверки исследовательского центра разумно обратить Ваше внимание на руководство по Надлежащей клинической практике, выпущенной в 2005 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)<sup>3</sup>, где подробно описываются 15 основных типов мероприятий, которые должны быть запланированы, проведены и, следовательно, проконтролированы в рамках клинического исследования, начиная от процесса планирования ис-

следования и заканчивая публикацией его результатов. Соответственно, в рамках инспекции будут проверяться те аспекты исследования, которые относятся непосредственно к исследовательскому центру. Исследователь должен знать, что в случае инспекции работает «презумпция недобросовестности», то есть, изначально предполагается, что исследование сфальсифицировано, и вам придется убедить вашего проверяющего в обратном. Это логично проистекает из основного правила проведения клинических исследований: «Что не задокументировано — то не было сделано».

Цель работы инспектора при проверке исследовательского центра — ответ на следующие вопросы:

- могло ли исследование быть осуществлено на данной клинической базе, обладает ли для этого центр достаточными ресурсами;
- были ли включены в исследование пациенты, соответствовавшие критериям включения протокола и не имеющие критериев исключения;
- было ли включено достаточное количество испытуемых для достижения целей, поставленных протоколом;
- подтверждает ли первичная документация испытуемых выполнение в полном объеме обязательных процедур протокола;
- подтверждает ли первичная документация испытуемых, а также документация по учету препаратов исследования целевое расходование медикаментов и их хранение в соответствии с требованиями, изложенными в протоколе исследования;
- осуществлялся ли перенос данных из первичной документации пациентов в индивидуальные карты без искажений;
- производилось ли включение пациентов в исследование на основании их добровольного информированного письменного согласия, своевременно ли доводилась до участников исследования новая информация по безопасности;
- осуществлялось ли полноценное информирование пациента о целях, задачах исследования, свойствах исследуемых лекарственных средств, условиях страхования жизни и здоровья и пр.;
- доводилась ли до участников исследования информация об обращении и хранении в исследовании их персональных данных;

- соответствовали ли квалификация и опыт исследователей целям и задачам исследования;
- соответствовала ли деятельность исследователей их функциональным обязанностям в рамках исследования;
- как осуществлялось взаимодействие с лабораторией, как хранились биологические образцы пациентов;
- осуществлялось ли в установленные сроки сообщение о серьезных нежелательных явлениях у пациентов исследования;
- осуществлялся ли мониторинг клинического исследования со стороны спонсора, как оформлялись результаты мониторинговых визитов;
- проводилось ли этическое сопровождение клинического исследования независимым этическим комитетом;
- как хранится архив исследования?

Поскольку нарушения прав субъектов исследования являются критичными, то в ходе инспекции обязательно проверяется соблюдение этических принципов при привлечении субъектов исследования, а именно:

- как правило, для всех участников исследования проверяется факт подписания информированного согласия пациентами и членами исследовательской команды, уполномоченными для проведения этой процедуры;
- процедура получения информированного согласия должна быть задокументирована в первичной медицинской документации с указанием временных точек для того, чтобы, во-первых, отразить наличие у пациента достаточного времени для ознакомления с информацией об исследовании, а во-вторых — подтвердить, что согласие было получено раньше, чем начались процедуры, предусмотренные протоколом исследования;
- дата и подпись пациента должны быть сделаны рукой пациента (для того, чтобы в этом убедиться, инспектор может сравнить подпись пациента на информированном согласии с его подписями в других документах, например, в копии паспорта или согласия на госпитализацию);
- в информированном согласии должен быть заполнен раздел с указанием контактных лиц и их телефонов. Это лица, с которыми пациент может связаться при возникновении у него вопросов о

своих правах как участника исследования, и в случае возникновения каких-либо экстренных жалоб в отношении своего здоровья;

- экземпляр информированного согласия, подписанный и датированный обеими сторонами, пациентом и врачом, выдается на руки пациенту (и это должно быть зафиксировано в первичной документации). Второй экземпляр должен храниться в файле исследования.

В ходе исследования форма информированного согласия может (и должна) пересматриваться организатором исследования с целью внесения в нее новых данных, влияющих на соотношение риск-польза для пациента. В таком случае при получении новой версии информированного согласия исследователь должен получить одобрение на ее использование в исследовании со стороны этического комитета, осуществляющего наблюдение за его ходом. Данное одобрение обязательно должно существовать в письменном виде и содержать дату решения и дату ознакомления исследователя с этим решением (т. е. дату изготовления выписки из протокола заседания комитета по этике). Врач-исследователь должен довести эту информацию до сведения субъектов исследования, т. е. предоставить новую версию информированного согласия пациенту для ознакомления и подписания (с соблюдением тех же правил, что применяются к «основной» версии согласия). Ознакомление пациента с новой версией информированного согласия должно быть осуществлено на очередном визите, если спонсор исследования не указал иное (в отдельных случаях может потребоваться внеплановый визит пациента именно для целей подтверждения его согласия на продолжение участия в исследовании).

Инспектор проверяет работу локального этического комитета (далее — ЛЭК) на основании имеющихся в исследовательском центре документов и/или при личном посещении комитета. Проверяется наличие стандартных операционных процедур ЛЭК (далее — СОП), их соответствие требованиям, предъявляемым ICH-GCP к таким процедурам; оцениваются СОП, в которых описывается состав ЛЭК, частота заседаний и кворум, при котором решения ЛЭК считаются легитимными; информирование исследователей в случае изменения состава ЛЭК; порядок подачи документов

в этический комитет для рассмотрения; ведение протоколов заседаний и их хранение; возможные варианты принятия решений и их документирование; частота повторного рассмотрения документов по данному исследованию (и принятые решения). Проверяется наличие и доступность документации, подтверждающей рассмотрение этическим комитетом данного исследования (письмо-представление, протокол заседания, письмо-одобрение или выписка из протокола заседания, переписка с ЛЭК). При этом будет оцениваться не только сам факт наличия этих документов, но и то, что в них отражено: например, нарушением будет являться отсутствие на заседании ЛЭК члена комитета, не аффилированного к данной медицинской организации, участие в голосовании члена ЛЭК, имеющего конфликт интересов, нарушения кворума и так далее.

Инспектор в обязательном порядке проверяет соблюдение процедур обращения с исследуемым препаратом (получение, распределение, возврат) и назначения его субъектам исследования (дозы, график приема). Если препарат требует особых условий/процедур подготовки перед его применением, возможно, инспектор попросит персонал исследования продемонстрировать эти процедуры. Все этапы обращения с исследуемым препаратом должны быть тщательно задокументированы. Возможны ситуации, когда форма, предоставленная спонсором для этих целей, кажется вам не очень удобной в применении. В таком случае это необходимо обсудить с монитором исследования еще до начала исследования. Если вопросы возникли уже в ходе исследования, их также нужно обсудить устно и письменно с организатором исследования как можно раньше, чтобы, во-первых, работать с удобными, помогающим вам в работе документами, а во-вторых, избежать возможного недопонимания во время инспекции. Переписку по данному вопросу следует хранить в соответствующих разделах основного файла исследовательского центра.

В клинических исследованиях нужно использовать поверенное и откалиброванное оборудование, периодически проходящее техническое обслуживание — и это должно быть задокументировано. Это особенно важно для оборудования, неисправность которого способна оказать суще-

ственное влияние на результаты исследования в целом (например, оборудование, используемое для оценки микроклимата в местах хранения исследуемого препарата).

Мы уже говорили о том, что при инспекции особое внимание уделяется вопросам безопасности лекарственного средства, в том числе и процедурам репортирования о серьезных нежелательных явлениях (далее — СНЯ). Естественно, проверяются как первичная медицинская документация пациентов и их индивидуальные регистрационные карты (ИРК), так и сами отчеты об СНЯ. Помимо проверки данных на их точность и полноту, инспектор должен удостовериться в соответствии информации о степени тяжести нежелательного явления, его взаимосвязи с исследуемой терапией, отраженной в первичной документации, в отчете о СНЯ и в ИРК. Проверяется соблюдение исследователем процедуры сообщения о СНЯ: сроки сообщения (для большинства СНЯ — 24 часа с момента получения исследователем информации об СНЯ или в течение последующего рабочего дня), наличие в документации клинического исследования списка контактных лиц (с указанием номера телефона и факса), кому должна передаваться информация о СНЯ, описание порядка репортирования и т. д. Инспектор обязательно проверит, насколько хорошо знает эти правила персонал, ответственный за выявление и репортирование СНЯ.

Во время инспекции обязательно проводится проверка заполненных ИРК пациента и ответов на вопросы (если таковые имеются к моменту проверки) в сравнении с данными, содержащимися в первичной медицинской документации. Идет повторная проверка того, что ранее уже проверял монитор исследования, т. е. осуществляется процедура верификации данных. Процент проверяемых ИРК варьируется в зависимости от степени сложности протокола, количества пациентов и состава инспекторской команды, продолжительности инспекции, уровня владения инспектором языком первичной медицинской документации и т. д. Как правило, проверяются ИРК первых включенных пациентов (первый опыт работы по протоколу предусматривает наибольшую вероятность ошибки); особое внимание уделяется документации пациентов, у которых были

зарегистрированы СНЯ и/или отклонения от протокола.

В ходе инспекции обязательно проверяются лабораторные службы, привлеченные для целей исследования; нормальные значения лабораторных показателей (и факт ознакомления с ними исследователей), лицензии, сертификаты участия лаборатории в программах внешнего контроля качества, факт оценки исследователем результатов лабораторных обследований (исследователь должен поставить дату своего ознакомления с данными и свою подпись на бланке лабораторного отчета).

В ходе инспекции также проверяется, как осуществляется мониторинг клинического исследования: частота посещений монитором исследовательского центра, документирование статуса исследования, факта проверки соответствующей документации и фиксирования монитором выявленных проблем (по результатам своих находок монитор обязан оформлять соответствующие уведомления для исследователей), их последующего разрешения и т. д., то есть, выясняется, должным ли образом контролировалось исследование со стороны его организатора. Важным моментом является четкое документирование всех тренингов, проведенных монитором с исследователями. Недостаточность (отсутствие или частичное отсутствие) такой документации в исследовательском центре является подтверждением неадекватного мониторинга клинического исследования.

Завершается инспекция встречей инспектора с командой исследователей, на которой инспектор оглашает выявленные нарушения и классифицирует их по степени тяжести.

Например, в ЕМА принята следующая классификация нарушений (находок, findings) в зависимости от степени их влияния на результаты исследования:

1. Критическое несоответствие правилам ICH GCP, повлекшее неблагоприятные последствия для прав, безопасности или благополучия субъектов исследования, на качество или достоверность данных (critical findings) — данные такого исследования не могут быть приняты, и требуются меры со стороны регулятора для их разрешения. Примером может служить умышленное искажение данных, отсутствие разрешений этического

комитета на проведение клинического исследования или отсутствие первичной документации пациентов, включение пациента без подписания информированного согласия и т. д.

2. Значительное несоответствие правилам ICH GCP и существенные ошибки в данных исследования, которые могут оказать влияние на права, безопасность или благополучие субъектов исследования, на качество или достоверность данных (major findings) — данные такого исследования могут быть приняты, однако требуются меры со стороны регулятора для их разрешения. Примером может служить отсутствие части первичной документации пациентов, отсутствие подтверждения соответствия пациента какому-либо из критериев протокола на момент его включения в исследование, многочисленные мелкие замечания, невалидные результаты и т. д.

3. Незначительные ошибки, которые вряд ли могут негативно повлиять на права, безопасность или благополучие субъектов исследования, на качество или достоверность данных (minor findings) — требуются меры для их разрешения. Примером таких нарушений может служить отсутствие даты подписания научной биографии персонала исследовательской команды, нарушения при проведении процедуры верификации данных (например, неточная дата назначения препарата из ряда сопутствующей терапии) и т. д. Однако несколько «minor findings» по совокупности влияния на исследование могут быть классифицированы инспектором как «major».

Кроме этого, как правило, инспектор дает рекомендации по улучшению качества проведения исследования в будущем: например, улучшить какие-либо регистрационные формы, используемые в ходе исследования, подписывать и датировать копии медицинских документов пациентов и т. д.

Все свои находки инспектор классифицирует в соответствии с конкретными пунктами ICH-GCP или иных нормативных актов и документирует. Зарубежные регуляторные органы высылают отчет о проведенной инспекции в течение месяца, инспектор Росздравнадзора должен завершить проверку составлением акта проверки в сроки, согласованные с органами прокуратуры и установленные приказом о проведении проверки, а при выявлении каких-либо девиаций от норм действу-

ющего законодательства — выдать предписание об устранении выявленных нарушений и установить срок их исправления (и, естественно, проконтролировать исполнение предписания). Неполное выполнение в установленный срок законного предписания федерального органа исполнительной власти осуществляющего функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения в соответствии с частью 21 статьи 19.5 Кодекса административных правонарушений Российской Федерации влечет за собой привлечение виновных лиц к административной ответственности.

Как мы видим, процесс инспекции клинического исследования охватывает все аспекты его проведения, поэтому подготовка к исследованию и его проведение в соответствии с требованиями Качественной клинической практики требует самого пристального внимания как со стороны организаторов исследования, так и со стороны исследователей. При проведении исследования важно помнить два основных правила клинических исследований: «То, что не задокументировано — не сделано» и «Если вы что-то сделали — задокументируйте это». В условиях, когда в клинических исследованиях внедряется мониторинг, основанный на оценке рисков (Risk-based Monitoring (RBM)), роль управления исследованиями на уровне исследовательского центра будет возрастать. Соответственно, это требует от ответственного исследователя улучшения своих навыков по управлению клиническим исследованием. В соответствии с п. 4.2.2. Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005, *«исследователь должен иметь достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение оговоренного периода»*. Но, судя по объему этих обязанностей, перечисленных в том же документе, и результатам проверок Росздравнадзора, проведенным в отношении исследовательских центров, время — это как раз то, чего катастрофически не хватает ответственным исследователям. Поэтому последним не обойтись без рационального распределения обязанностей и делегирования своих полномочий. Так, для четкого понимания персоналом исследования своих обязанностей представляется целесообразным внедрение в практику системы менеджмента качества и разработка

стандартных операционных процедур (СОП) исследовательских центров: необходимы разработка и внедрение СОП, регулирующих, как минимум, следующие вопросы работы исследовательского центра: обучение персонала; взаимодействие с ЛЭК; процедура получения информированного согласия пациента; обращение с исследуемым препаратом и препаратами сравнения; обращение с биологическими образцами пациентов; выявление и репортирование нежелательных явлений; ведение документации клинического исследования. Безусловно, персонал исследовательского центра должен пройти обучение этим СОП и периодически повышать свою квалификацию в этих вопросах (и это должно быть задокументировано).

Много времени и сил ответственному исследователю позволит сэкономить назначение такого специалиста, как координатор исследования (study coordinator) - специалист с медицинским

или фармацевтическим образованием, знанием иностранного языка, опытом участия в клинических исследованиях и, что самое важное, наличием управленческих навыков. Ответственный исследователь может делегировать координатору практически все свои обязанности за исключением общего контроля за выполнением исследования в центре и обращением исследуемого препарата.

Представляется, что четкое знание исследователями правил проведения клинических исследований, назначение координатора исследования вкупе с системой менеджмента качества проведения клинических исследований в исследовательском центре даст определенную гарантию того, что исследование будет проведено должным образом, подготовка к предстоящей инспекции займет минимальное количество времени, а сама проверка пройдет для исследовательского центра без замечаний.

---

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА К ИНСПЕКЦИЯМ FDA

---

**Попов Владимир Васильевич** — д.м.н., заведующий лабораторией профессиональной клинической фармакодинамики НУЗ «НКЦ ОАО РЖД», Москва, clinpharmcb6@mail.ru

**Исакова Юлия Алексеевна** — ведущий научный сотрудник лаборатории профессиональной клинической фармакодинамики НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД», Москва

Обеспечение качества всех этапов клинического исследования является фундаментальным принципом его проведения. При этом контроль и обеспечение качества клинического исследования осуществляются спонсором клинического исследования, контрактной исследовательской организацией, исследователем, независимыми аудиторами и регуляторными органами.

Инспекция — это действие регуляторных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследова-

тельской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию.

В Соединенных Штатах Америки Агентство по контролю качества лекарственных средств, пищевых продуктов и изделий медицинского назначения (US Food and Drug Administration — FDA) является основным регуляторным органом, контролирующим обращение лекарственных средств и осуществляющим инспекции клинических исследований (в рамках программы мониторинга биомедицинских исследований (BIMO)) не только на территории США, но и в любой стране, где проходит международное клиническое исследование, по результатам которого планируется регистра-



ция препарата на территории США. Деятельность FDA регулируется законодательными актами (Федеральным законом о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметике — Federal Food, Drug and Cosmetic Act).

FDA проводит 2 вида инспекций: плановые (routine) и внеплановые (directed). Плановая инспекция проводится в том случае, если центр выбирается без конкретной причины ее проведения (исследования, организованные для получения маркетинговых разрешений: New Drug Application (NDA), Biologics License Application (BLA), — или разрешения на исследования: Investigational New Drug (IND) Application (препарат), investigational device exemption (IDE, мед. изделие)); центры выбираются в произвольном порядке (чаще всего — набравшие большое количество пациентов), если нет определенных подозрений на нарушения в ходе исследования. Целенаправленная (внеплановая) проверка, или проверка, «вызванная определенной причиной», происходит, когда существует конкретная проблема — причина для инспекции (например, связанная с фармаконадзором, отклонениями от протокола исследования: жалобы или другие источники информации вне центра (спонсор, этический комитет, пациенты) о нарушениях в работе исследовательского центра; полученные

в исследовании данные не реалистичны или подозрительны; негативный прошлый опыт инспекций FDA в данном центре и т. д.).

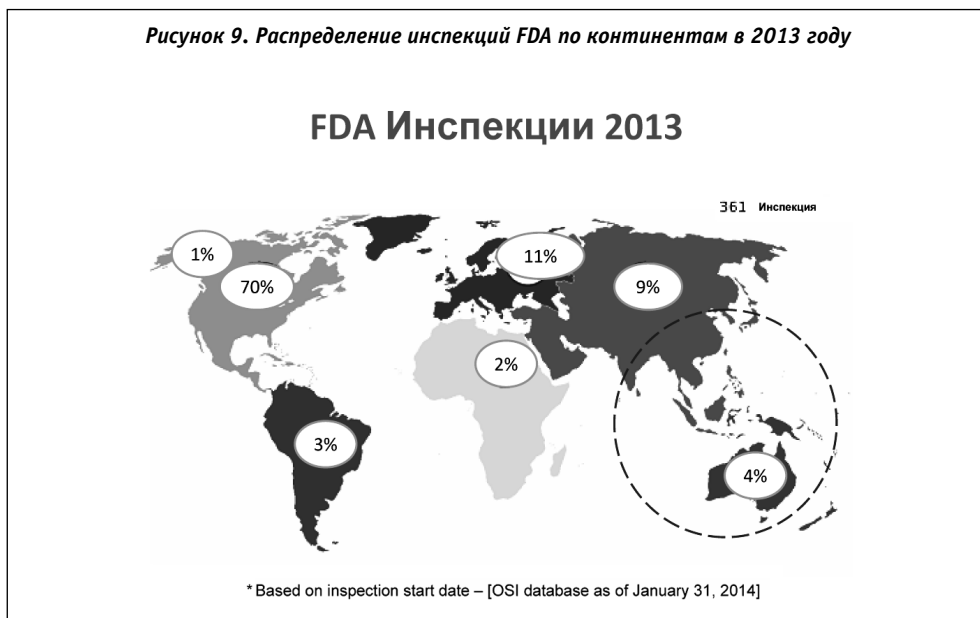
Недавно были опубликованы результаты инспекций клинических исследований FDA за 1977-2009 годы. Всего за этот период FDA было проведено 9481 инспекций. 88% всех проверок касались «планового аудита по результатам исследования», 12% инспекций относились к внеплановым. Число проверок ежегодно достоверно растет ( $P < 0,0001$ ) и составляет в последние 10 лет в среднем 350 инспекций в год. Ниже представлено распределение инспекций FDA за период с 1995 по I полугодие 2015 года: Европа — 683, Россия — 100, Украина — 26, Азия — 149, Африка — 52, Австралия — 17, Южная Америка — 128, Северная Америка — 7 376 инспекций.

#### Цели инспекции FDA

1. Оценить, что:

- права, безопасность и благополучие пациентов — участников исследования защищены;
- представленные в FDA данные для регистрации лекарственного средства и проведения клинического исследования являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией;
- исследование проведено в соответствии с регуляторными требованиями FDA.

Рисунок 9. Распределение инспекций FDA по континентам в 2013 году



2. Оценить на месте распределение обязанностей в исследовательском центре и выполнение процедур протокола клинического исследования (например, кто оценивал критерии включения и исключения при отборе пациентов, кто получал информированное согласие, кто и как собирал данные о нежелательных явлениях и т. д.), процедуры делегирования полномочий (например, как главный исследователь осуществляет контроль за исследованием).

3. Установить, где и как проводились конкретные процедуры исследования.

4. Установить, где и как осуществлялся сбор данных.

5. Проверить, как осуществлялся учет и документирование обращения исследовательского препарата.

6. Проверить адекватность и качество мониторинга и контроля клинического исследования на всех его этапах со стороны спонсора.

Поскольку инспекции FDA обычно проводятся в связи с регистрацией лекарственного препарата в США — а это долгий процесс, и, более того, производитель может осуществлять его в разное время после окончания клинических исследований и регистрации препарата в Европейском Союзе или России, — исследователь должен быть готов к тому, что инспекция FDA состоится через годы после окончания проекта. Данный факт определяет крайнюю важность наличия архива, в котором материалы клинического исследования будут храниться долгие годы и смогут быть предоставлены инспекторам.

Обычно инспектор FDA получает контакты исследователя у спонсора исследования и самостоятельно официально уведомляет исследователя о предстоящей инспекции путем отправки факса и письма по электронной почте. В связи с этим исследователь должен быть готов к тому, что именно он является первым лицом, узнавшим о предстоящей инспекции. В теории ни спонсор, ни контрактная исследовательская организация не могут каким-то образом влиять на контакты и организацию логистики инспекции. В связи с этим очень важным является своевременное извещение спонсора и клинического монитора о предстоящей инспекции и поступающих запросах, чтобы представители спонсора были готовы, если

потребуется, представить исследователю и инспектору необходимую дополнительную информацию.

Исследователь обязан самостоятельно вести переписку с инспектором, уведомить об инспекции администрацию клиники и локальный этический комитет. Кроме этого, исследователь должен подготовить к инспекции свой исследовательский центр: найти в архиве документацию по исследованию; распределить обязанности команды во время инспекции; назначить сотрудника, ответственного за копирование документов и помощь инспектору; организовать встречу инспектора в клинике и согласовать время для вводной встречи с инспектором (на нее приглашаются обычно все соисследователи); обеспечить адекватное рабочее место для инспектора — желательно отдельную комнату (обязательно с доступом к интернету, факсом и копирующим аппаратом). Часто инспекторы привлекают независимого переводчика. Клинический монитор или представитель спонсора также могут присутствовать и давать пояснения инспектору.

По существующей практике инспекций FDA в РФ, спонсор исследования обычно осуществляет помощь центру в подготовке к инспекции, часто проводит аудит или ко-мониторинг центра до инспекции (волнения спонсора объяснимы: часто от результатов инспекции одного центра зависит возможность регистрации или нерегистрации лекарственного препарата в США).

#### **Подготовка к инспекции FDA**

Подготовка к инспекции должна начинаться сразу же с того момента, как исследователь согласился на участие в исследовании, подписал форму 1572 (<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM074728.pdf>), и продолжаться после того, как исследование закончилось. Одна из самых простых вещей, которые можно сделать — содержать все касающиеся исследования документы, включая медицинскую документацию, в порядке и в доступности. Весь персонал, который задействован в исследовании, должен быть ознакомлен с протоколом и процедурами исследования.

Нужно также понимать, что, подписав форму 1572, главный исследователь принял на себя полную ответственность за все аспекты клиническо-

го исследования в исследовательском центре, в том числе за качество данных. Основное предназначение данной формы — сбор контактной информации об исследователе, соисследователях, клинической базе, используемых лабораториях и т. д. Подписывая эту форму, исследователь обязуется проводить клиническое исследование в соответствии с требованиями FDA.

FDA имеет право изучать, копировать, и прodelывать все необходимые процедуры для того, чтобы убедиться, что все записи и отчеты касаются процедур исследования, исследуемого препарата и историй болезни пациентов в наличии и оформлены по правилам ICH GCP.

В ходе проверки инспектор часто просит предоставить ему ксерокопии следующих документов:

- положение об этическом комитете;
- список членов этического комитета;
- выписка из протокола одобрения клинического исследования;
- подтверждение деятельности этического комитета в соответствии с принципами ICHGCP;
- журнал скрининга и рандомизации пациентов;
- журнал учета визитов в центр;
- журнал учета отклонений от протокола;
- автобиография главного исследователя и т. д.

Необходимо помнить, что ксерокопии документов нужно обязательно делать в двух экземплярах (первый — для инспектора, второй — для архива исследователя), подписывать и датировать.

#### **Документы, которые проверяет инспектор FDA**

Вы можете ожидать проверки инспектором FDA следующих документов:

- протокол клинического исследования и все поправки к нему;
- информированное согласие и его пересмотренные версии;
- одобрения этического комитета: начало исследования, поправки, периодические отчеты;
- резюме исследователей и их сертификаты ICHGCP тренингов;
- список других клинических исследований, в которых участвовал исследователь в течение последних 3 лет (особенно интересуют проекты, которые находились под надзором FDA);
- форма 1572;

- список всех использованных в исследовании лабораторий, сертификаты аккредитации и внешнего контроля качества и лабораторных норм;
- список всего персонала исследовательского центра, участвовавшего в исследовании, журнал делегирования обязанностей;
- название, адрес локального этического комитета, ФИО председателя локального этического комитета;
- журнал мониторинговых визитов, отчеты о телефонных переговорах, переписка с монитором, спонсором исследования, этическим комитетом;
- информация и контакты по работе с eCRF, отчеты IVRS;
- формы информированного согласия пациентов;
- даты подписания согласия каждым пациентом, при этом параллельно проверяются дата скринингового визита, на котором уже проводились медицинские манипуляции, связанные с исследованием, дата и время забора биологических образцов для лабораторного анализа на подтверждение соответствия пациента критериям включения/исключения (дата подписания информированного согласия не должна быть позже даты скринингового визита, забора крови у пациента);
- если версий информированного согласия в исследовании несколько, проверяются: 1) наличие одобрения этическим комитетом новых версий и 2) наличие подписей и дат на новых версиях информированного согласия для соответствующих пациентов. Обращается внимание на количество подписанных информированных согласий в день и частоту набора пациентов. Инспектором тщательно изучается текст информированного согласия, который должен содержать следующие данные: утверждение о том, что клиническое исследование — это прежде всего эксперимент/научное исследование/научная исследовательская работа; процедуры протокола; возможность случайного распределения в группу лечения или плацебо; добровольность участия и возможность отказа от участия или прекращения участия в нем в любое время без объяснения причин; условия конфиденциальности информации о пациенте с указанием того, что инспекция FDA в том числе может иметь доступ к медицинским записям с персональными данными пациента; длительность исследования и т. д.

FDA может проверить не только материалы непосредственного исследования, но и медицинские записи, отчеты, которые использовались на этапе прескрининга до того, как исследование было начато. Инспектор FDA также проводит верификацию данных выборочных пациентов (четных/нечетных или по заранее подготовленному списку), сравнивая информацию, которая находится в файлах центра и ИРК (индивидуальной регистрационной карте пациента), с той информацией, что имеется у спонсора или FDA.

Инспекция FDA обычно ограничена проверкой определенного клинического исследования, другие исследования, текущие или проведенные ранее, не проверяются. Представители FDA не проводят контроль соблюдения стандартов лечения пациентов и качества медицинской помощи, профессиональных навыков врача, а также финансовых вопросов исследования: распределения исследовательского гранта и выплат исследователю и соисследователям.

#### **Что изучает во время инспекции инспектор FDA?**

Во время инспекции инспектор FDA изучает:

- общее состояние первичной документации (принцип ALCOA — attributable, legible, contemporaneous, original and accurate);
- соответствие пациентов критериям включения;
- сравнение первичной документации, индивидуальной регистрационной карты и отчетов по безопасности (нежелательные явления/серьезные нежелательные явления);
- медицинское состояние пациентов при включении в исследование и на протяжении исследования.

Инспектор обращает внимание в первую очередь на данные, отображающие параметры, которые используются для оценки эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата.

Если протоколом предполагается наличие отмычного периода, инспектор проверяет соблюдение временных условий, описанных протоколом исследования.

Если исследователь использует специально созданные под исследование формы-шаблоны для заполнения по каждому визиту, необходимо удостовериться, что все формы заполнены полностью и не

содержат пропусков и пустых мест («галочки» или «крестики» стоят везде, где необходимо), так как из первичной документации данные переносятся в ИРК, и если в первичной документации отсутствует или пропущена какая-то информация, которая при этом имеется в ИРК, это ведет к заключению, что в качестве первичной документации использовались и другие документы, которые или утеряны, или по какой-то причине отсутствуют.

Данные о сопутствующей терапии или ее изменениях должны быть в записях по каждому визиту. Если сопутствующая терапия не изменялась, допустима ссылка на последний визит, в котором есть список принимаемых лекарственных препаратов.

- количество скринированных, рандомизированных и досрочно выбывших из исследования пациентов;
- дата первого и последнего визита пациентов;
- информированные согласия, полученные у всех пациентов (все версии), дата подписания первого информированного согласия;
- одобрения этического комитета, переписка с исследователем, отчеты, сообщения о начале и завершении исследования, письма-уведомления обо всех отклонениях, сообщения о серьезных нежелательных явлениях;
- все случаи смерти пациентов, серьезные нежелательные явления, отчеты по безопасности, представленные в этический комитет;
- переписка со спонсором и контрактной исследовательской организацией;
- адекватно ли проводилось мониторингирование клинического исследования спонсором;
- процедуры по учету исследуемого препарата: получение, выдача, правильный расчет дозы, правильный прием пациентом, хранение.

Обращается внимание на важность учета исследователем комплаентности пациентов. Исследователь обязан оценивать комплаентность своих пациентов. При отсутствии предоставленных спонсором форм рекомендуется самостоятельно создавать данные формы для внутреннего контроля или, по крайней мере, обязательно документировать эту информацию на каждом визите в первичной документации.

- все случаи отклонений от протокола, процедура их регистрации и уведомления спонсора и этический комитет.

Отсутствие журнала отклонений от протокола исследования в центре не означает необязательность для исследователя документирования отклонений в первичной документации и письменных уведомлений спонсора и этического комитета.

Ключевые даты, которые контролирует инспектор:

- дата одобрения исследования этическим комитетом;
- дата подписания контракта с клиникой и исследователем;
- дата подписания формы 1572;
- дата скрининга 1 пациента;
- дата подписания информированного согласия первым пациентом;
- дата рандомизации первого пациента и назначения исследовательского препарата;
- дата последнего визита последнего пациента.

#### Какие вопросы часто задает инспектор FDA?

Опрашивая исследователя и членов исследовательской команды, инспектор формирует свое впечатление о процессе проведения исследования в центре, существующих рисках отклонений и нарушений, адекватности контроля за исследованием со стороны главного исследователя, спонсора, этического комитета, о защите прав и безопасности пациентов.

Инспектор детально опрашивает исследователя о процессе подбора и скрининга пациентов для участия в исследовании:

- Сколько пациентов было скринировано, рандомизировано, сколько полностью завершили исследование, сколько выбыло?
  - Как пациенты попадали в исследовательский центр, использовалась ли реклама или направления от других врачей?
  - Как происходил скрининговый визит?
- Большая часть вопросов обычно касается процесса получения информированного согласия:
- Когда подписывалось информированное согласие?
  - Брал ли пациент форму информированного согласия и информационный листок домой?
  - Быстро ли пациент соглашался принять участие в исследовании?
  - Кто контактировал с пациентом, информировал его об исследовании и подписывал информированное согласие?
  - Если пациент подписывал информированное согласие в клинике, сколько времени он тратил на ознакомление с ним?

Задаются вопросы касательно хода исследования:

- Осуществлялся ли опрос жалоб пациента, физикальный осмотр, забиралась ли кровь у

Рисунок 10. Возможные вопросы инспектора FDA



пациента (необходимо знать процедуры протокола)?

- Что выполнялось сначала, что после (необходимо помнить, что все манипуляции связываются с процедурой и датой подписания информированного согласия)?

Во время разговора с исследователем инспектор детально расспрашивает о последовательности процесса включения пациента в исследование. Инспектор восстанавливает словесно весь ход исследования для одного пациента.

Отдельная тема — распределение обязанностей между членами исследовательской команды:

- Кто за что отвечал и кто что выполнял практически?
- Как делегирование полномочий задокументировано?
- Кто оценивал критерии включения и исключения при отборе пациентов?
- Кто получал информированное согласие?
- Кто и как собирал данные о нежелательных явлениях?
- Кто вводил информацию в ИРК?
- Как главный исследователь осуществляет контроль за исследованием?
- Квалификация членов исследовательской команды.
- Ведение первичной документации и записей данных: как была получена задокументированная информация — от пациента или из лаборатории, сразу ли данные вводились в ИРК, велись ли какие-то промежуточные записи, если да, то где они (все черновики первичных записей должны быть сохранены и заархивированы с материалами исследования)?

Примеры других вопросов инспекторов FDA представлены на Рисунке 10.

### **Завершающие действия инспектора FDA в клинике**

На завершающей встрече инспектор подытожит общие находки. При отсутствии общих регуляторных отклонений это будет окончанием инспекции.

Отчет по инспекции (Establishment Inspection Report — EIR) в письменной форме будет предоставлен инспектором в FDA. Инспектированный центр получит копию отчета после того, как инспекция будет классифицирована (NAI/VAI/OAI —

см. следующий раздел «Классификация результатов инспекции»).

### **Классификация результатов инспекции**

Возможны следующие результаты инспекции:

- NAI — No Action Indicated (результат, свидетельствующий об отсутствии замечаний);
- VAI — Voluntary Action Indicated (отдельные, некритичные, не требующие вмешательства регуляторных органов замечания, исправление которых возлагается на самого исследователя);
- OAI — Official Action Indicated (серьезные нарушения, требующие вмешательства регуляторного органа).

### **Регуляторные действия FDA по итогам инспекции**

По результатам инспекции возможны следующие действия:

- письма-уведомления;
- письма-предупреждения;
- закрытие центра и остановка исследования или удаление данных, полученных в центре, из общего отчета по исследованию;
- уведомление о начале процедуры дисквалификации исследователя;
- судебное преследование.

После того, как отчет рассмотрен FDA, исследователю высылают одно из трех ниже представленных писем:

- письмо, которое гласит о том, что отклонений не обнаружено. Обычно это письмо от FDA, документирующее факт инспекции. Иногда подобное письмо могут не высылать вовсе;
- информационное письмо с указаниями на недостатки и отклонения, для которых необходимы рекомендуемые корректирующие действия.

Если инспектор выявил отклонения, вы получите Форму 483 «Наблюдения при проведении инспекции», в которой будут указаны ошибки. Вы должны ответить на Форму 483 в письменном виде в течение 15 дней. Исследовательский центр должен провести действия по исправлению любых ошибок или учесть их при планировании будущих исследований. В вашем ответе вы должны описать корректирующие и предупреждающие действия (CAPA). Сообщите FDA о том, что вы сделали/сделаете, чтобы гарантировать, что это больше не произойдет.

Объясните и предоставьте подтверждающую

документацию, если были какие-то ошибки или неправильное понимание со стороны инспектора.

- предупреждающее письмо (Warning Letter), указывающее на грубые, серьезные отклонения. Срочное исправление ошибок и письменный ответ FDA обязательны.

К грубым отклонениям в ходе исследования относятся:

- включение в исследование неподходящего по критериям пациента с нарушением критериев включения/исключения;
- отклонения протокола, допущенные исследователем и несущие непосредственную угрозу безопасности и здоровью пациента;
- большой объем исправлений и корректировок данных в первичной документации и опросниках;
- неадекватный контроль за исследованием со стороны исследователя и спонсора;
- включение в исследование пациентов без подписанного информированного согласия;
- проведение исследования, не одобренного этическим комитетом;
- фальсификация данных;
- оценка эффективности лекарственного препарата проведена неправильно и с нарушениями;
- неинформирование этического комитета, спонсора и регуляторных органов о серьезных нежелательных явлениях.

#### **Результаты инспекций FDA в России**

За период с 1995 по I полугодие 2015 г. в российских исследовательских центрах было проведено 100 инспекций FDA. Результатом 66 инспекций стала оценка NA1. Результатом 33 инспекций стала оценка VA1 и 1 инспекция закончилась результатом OA1.

Наиболее частые находки инспекторов FDA относятся к следующим основным категориям:

- нарушения плана исследования /протокола;
- неадекватные/неаккуратные записи, ошибки при ведении документации, отсутствие первичной документации;
- неадекватный учет исследуемого препарата;
- неправильно полученное или неправильно задокументированное информированное согласие;
- неадекватная отчетность о нежелательных явлениях;
- невозможность главного исследователя адекватно контролировать проведение исследования;

ошибки персонала, недостаточность тренингов.

#### **Советы для успешного прохождения инспекции FDA**

Помните, что первое впечатление играет очень важную роль, поэтому будьте готовы к сотрудничеству с инспектором.

Как только инспектор FDA прибыл в клинику, первое, что необходимо сделать, это попросить его предъявить удостоверение личности. Это формальная, но обязательная процедура по гарантированию конфиденциальности. После того, как вы убедились, что перед вами — инспектор FDA, предоставьте ему/ей необходимые материалы по исследованию.

Обычно инспекция FDA проходит в течение 2-7 дней, поэтому планируйте свое время.

Перед тем, как отвечать на вопрос, убедитесь, что вы его поняли, отвечайте коротко и по факту. Если точные цифры или факты не помните, так и говорите, не старайтесь что-либо придумать.

Вносите поправки немедленно, если это возможно. Не говорите, если вас не спросили; не предлагайте свою точку зрения, не спорьте, не откладывайте ответы на вопросы, и не отвечайте на вопросы за пределами вашей компетенции. Не нужно вдаваться в чрезмерные подробности, т. к. инспектор все записывает, и малейшая неточность может вызвать дополнительные вопросы.

В случае если исследование проводилось больше года назад, исследователь может не помнить важных деталей.

Если инспектор не спрашивает об отклонениях, которые возникли в ходе исследования, можно не рассказывать об этом. Если задали вопрос, то расскажите обо всех отклонениях, о которых было заявлено официально или которые были найдены в процессе предыдущих проверок (мониторинговых визитов, аудитов или инспекций). Помните, что о каждом отклонении должны быть уведомлены спонсор и этический комитет. Если вы не уверены в том, что были заявлены какие-то отклонения, лучше так и сказать, что вы не уверены или не помните.

Всегда внимательно слушайте вопрос инспектора и старайтесь понять, что он пытается выяснить. Не паникуйте и не нервничайте, так как инспектор может подумать, что для этого есть повод.

Не нужно предлагать инспектору FDA отдельное питание, походы в ресторан. Не нужно дарить подарки и сувениры. Достаточно иметь на столе минеральную воду, кофе и чай.

Отвечайте быстро и на все вопросы, который задает инспектор. Старайтесь при этом не говорить «лишнее», т. к. это наводит инспектора на дополнительные вопросы.

Невозможность со стороны исследователя, спонсора предоставить необходимые данные вовремя может повлечь за собой инспекцию контрактной исследовательской организации и спонсора исследования.

Перед инспекцией убедитесь, что вы готовы к ней, что на основании имеющейся в ваших руках документации вы сможете ответить на вопросы инспектора, если ему понадобится уточнить какую-либо информацию, или помочь найти необходимые документы.

После инспекции вы можете получить письменный отчет о результатах инспекции.

В заключение желаем вам удачи в прохождении инспекции FDA, так как наряду с негативной составляющей связанных с инспекцией волнений и переживаний вы получаете уникальную возможность

практического тренинга и повышения профессионализма вашей исследовательской команды.

#### *Ситуационная задача*

Несколько пациентов забыли поставить дату на информированном согласии, остающемся у исследователя. Это было выяснено позже, во время мониторингового визита, и задокументировано монитором в отчете. Таким образом, дата подписания информированного согласия в форме, которая хранится у исследователя, соответствующая той, которая стояла на экземпляре пациента, была проставлена позже. Что необходимо сделать?

Рекомендации инспектора: Сделать ксерокопию экземпляра информированного согласия, хранящегося у пациента, приложить к форме, поставить текущую дату подписания экземпляра информированного согласия и попросить пациента сделать короткую запись рядом о том, что «информированное согласие было подписано мной датой такой-то, однако в тот день я расписаться там забыл/а/», заверенную его/ее подписью.

Главное замечание: Дата в информированном согласии должна быть поставлена текущей датой, когда пациент пришел повторно в клинику, не раньше и не позже.



## Глава 11.

# МОНИТОРИНГ, ОСНОВАННЫЙ НА АНАЛИЗЕ РИСКОВ

---

### МОНИТОРИНГ, ОСНОВАННЫЙ НА АНАЛИЗЕ РИСКОВ

---

*Апарцин Константин Анатольевич* — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинических исследований Иркутского научного центра хирургии и травматологии, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН

Спозиции исследователя, встреча с монитором или аудитором — атрибут рутинной работы, главной задачей которого является повышение качества исследования. Из этого не следует, что для обеспечения высокого качества данных монитор должен постоянно присутствовать в исследовательском центре и проводить полную верификацию исходных данных (source data verification — SDV). Сегодня есть альтернативные способы, и эта глава посвящена одному из них — модному, ресурсосберегающему и сулящему оптимальное соотношение «цена/качество» применительно к добытым данным.

#### **Мониторинг на основе анализа рисков**

Это новая методика мониторинга качества работы в исследовательском центре, основанная на выявлении рисков в работе центра с помощью постоянного центрального мониторинга данных и визитов монитора (как с посещением центра, так и дистанционных) с направленностью на установленные риски.

#### *Предыстория*

За более чем 20-летнюю историю клинических исследований накопились данные, свидетельствующие, что 100% SDV является неэффективным и затратным методом, позволяющим выявить мно-

жество **незначимых** для исследования ошибок, но при этом часто не эффективным для своевременного выявления существенных проблем, связанных с

- безопасностью пациентов;
- целостностью данных;
- достоверностью/подлогом данных.

С начала 2000-х годов регуляторные органы и крупные ассоциации фармкомпаний работали над улучшением качества спонсорского контроля проведения клинических исследований. Например, ретроспективный анализ группы исследований различных спонсоров показал, что:

- в среднем запросы по уточнению данных (data queries), возникшие во время SDV, составляют 7,8% от общего количества запросов;
- только 2,4% из таких SDV-запросов были сгенерированы в отношении критических для исследования данных;
- таким образом, уровень выявленных вследствие SDV ошибок в критических данных демонстрирует незначительное влияние тотального SDV на качество данных.

Регуляторные органы (FDA, EMA) и Transcelerate (некоммерческая организация, объединяю-

щая крупнейшие фармацевтические компании) рекомендуют отойти от 100% SDV и направить усилия на верификацию данных, уровень которой определяется измеренными существующими рисками. Такой подход к мониторингу называется Risk Based Monitoring (RBM).

С рекомендациями можно ознакомиться по ссылкам:

- FDA Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf>
- EMA Reflection Paper on Risk Based Quality Management in Clinical Trials  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf)
- Transcelerate — Position Paper: Risk Based Monitoring Methodology

<http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2013/10/Transcelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf>

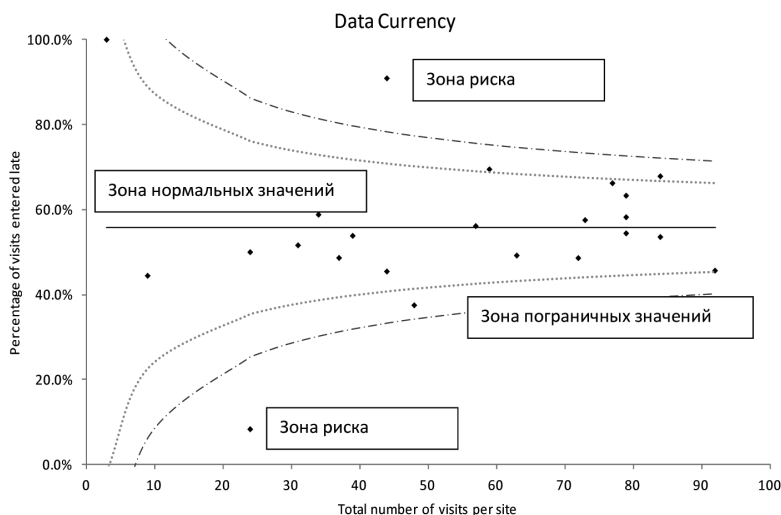
Многие фармакологические компании используют методологию RBM в той или иной форме. Это одна из «горячих» тем журнала Applied Clinical Trials, предлагающего соответствующие материалы онлайн: <http://read.findpharma.com/i/637779-applied-clinical-trials-ebook-2016>

*Как это работает*

На этапе подготовки старта исследования авторы протокола определяют, какие данные и процессы являются критическими, т. е. ошибка в этих данных или процессах может поставить под сомнение или сделает непригодными результаты всего исследования. Как правило, критическими являются следующие данные:

- информация, касающаяся первичных и вторичных конечных точек протокола;
- данные по безопасности пациентов;
- информация, влияющая на выводы об эффек-

**Рисунок 11. Отклонения от зоны «нормальных» значений (зона пограничных значений и зона риска) приведены на примере критического процесса — времени ввода данных в электронную ИРК в зависимости от обобщенного количества совершенных визитов в активных исследовательских центрах.**



*Зона риска уменьшается (сужается) с количеством проведенных визитов.*

*Практическая значимость для исследователя состоит в том, что активный набор пациентов должен сопровождаться регулярным и своевременным вводом данных, иначе монитор все чаще будет приезжать в центр в связи с этим риском, а не проводить визиты дистанционно*

тивности и безопасности исследуемого препарата.

Учитываются также следующие критические процессы:

- те, что влияют на качество данных или
- на безопасность пациентов;
- а также этические аспекты и соблюдение GCP.

Исследовательский центр получает данные в процессе исследования. Эти данные вводятся в различные электронные системы: ИПК, IVRS/IWRS, базы данных лаборатории и пр. Вся информация по критическим блокам данных и процессам анализируется статистической программой, которая определяет данные, лежащие вне зоны «нормальных» значений отклонений. Такие существенно отклоняющиеся данные сигнализируют о риске, о потенциальной проблеме. Причем с увеличением количества накопленных данных и проведенных визитов обе зоны — пограничных данных и риска — сужаются, а, следовательно, возрастают и RBM-требования к «нормальным» данным (Рисунок 11).

Анализируются данные всех центров исследования из всех стран — участник исследования, что позволяет получить репрезентативную выборку для такого центрального анализа. Данные анализа рисков каждого центра доступны всем членам проектной команды. Центральное руководство исследования рассматривает тренды как на уровне центров, так и на уровне всего исследования. Монитор регулярно получает «карту рисков» каждого центра для того, чтобы сфокусировать мониторинговые усилия там, где это действительно нужно. К сожалению, до настоящего времени эта практика не охватывает информирование самого исследовательского центра иначе, кроме как со слов монитора. Между тем существенный интерес для

авторов главы представляют как текущая/итоговая статистика их собственного исследовательского центра, так и обобщенные данные по исследованию. Это прежде всего необходимо для «работы над ошибками» внутри центра.

Преувеличенным, но, тем не менее, отражающим суть обсуждаемого подхода мониторинга, основанного на анализе рисков, с точки зрения исследователя можно считать девиз «больше переписки — чище данные».

Проиллюстрируем примером. Мы участвовали в исследовании III-ей фазы одной из ведущих фармацевтических компаний, причем наш центр был приглашен как топ-рекрутер. Исследование от начала до завершения (до обсуждения коллективной публикации) длилось 4,5 года (53 месяца), при этом переписка с главным исследователем составила 1647 электронных писем, или, в среднем, 30 писем в месяц. Мониторинг в этом исследовании был традиционным. В другом исследовании того же спонсора, выполненного с применением мониторинга, основанного на анализе рисков, за 26 месяцев от начала до завершения было получено 1930 электронных писем, т. е. примерно 75 в месяц. По мнению автора, это закономерно, т. к. электронный документооборот характеризует оптимизацию соотношения «цена мониторинга — качество данных». Количество мониторинговых визитов в каждом из этих исследований мы не анализировали, так как исследования были очень разные по сложности и длительности.

Поскольку данная книга предназначена прежде всего для исследователя, давайте рассмотрим основные положения концепции мониторинга, основанного на анализе рисков, под углами зрения опытного специалиста по клиническим исследо-

**Таблица 7. Углы зрения на основные положения концепции мониторинга**

<b>Взгляд представителя спонсора</b>	<b>Взгляд Исследователя</b>
Роль монитора изменяется. Если при классическом мониторинге она заключалась в проверке данных и выявлении недочетов, что отнимало очень много времени, то при RBM-монитор уже обладает знанием о рисках в центре, и о том, реализовались ли эти риски в реальные проблемы, и его новая задача — найти корневые причины проблем,	«Умное» мониторинговое: для улучшения соотношения «цена/качество». Спонсор снижает количество очных визитов, а монитор ежедневно дистанционно отслеживает проведение исследования в центре и осыпает корреспонденцией сотрудников исследовательского центра, требуя по возможности незамедлительной реакции

<b>Взгляд представителя спонсора</b>	<b>Взгляд Исследователя</b>
обсудить с центром эффективные корректирующие и превентивные меры решения проблемы, а также отслеживать динамику решения	
Монитор может проводить очные и удаленные визиты. Во время удаленных визитов монитор обсуждает с центром возникшие вопросы по телефону или с помощью компьютерных программ	Очных визитов при RBM для центра с низкими рисками по определению меньше, чем при традиционном мониторинге. Но при этом неизбежные несоответствия/недочеты/погрешности в первичной документации могут выявиться позже, что оставляет меньше времени на то, чтобы их исправить и принять меры по недопущению в будущем
Так же, как при очном визите, центр получает от монитора письмо, информирующее о дате, времени визита, списке вопросов для обсуждения и документов, которые следует подготовить и выслать монитору до визита. После визита монитор присылает стандартное письмо с итогами визита и рекомендациями	На практике от координатора исследования может потребоваться сканирование большого количества документов, удаления персональных данных и сертификации копий. Нагрузка на координатора увеличивается, но оплата труда координатора при этом существенно не меняется
<b>Какие изменения может ожидать центр?</b>	
Частота визитов монитора в центр не фиксирована, как при классическом мониторинге. Монитор при принятии решения об очном визите в центр будет руководствоваться выявленными рисками и накопившимся к проверке объемом визитов	Если центр не будет активно сотрудничать в дистанционном мониторинге, монитор будет вынужден приезжать в центр чаще. Объем переписки нарастет
Для случаев, когда проводить очный визит в центр нет необходимости, монитор будет использовать удаленный визит в центр	Если все хорошо, то монитор все равно будет приезжать в центр достаточно часто. Электронная переписка примерно вдвое интенсивнее, чем при исследовании с традиционным мониторингом
<b>Что не изменится при использовании мониторинга, основанного на анализе рисков?</b>	
Главный исследователь должен обеспечивать проведение исследования в соответствии с GCP и протоколом и правильное документирование данных <b>всех</b> участников	Это показатель профессионализма команды исследовательского центра, о необходимости которого мы говорили ранее
Монитор остается основным контактным лицом для центров	Кроме клинического монитора в переписке, вероятно, будут участвовать многочисленные ассистенты или специально назначенное лицо, контролирующее определенный раздел работы
Сохраняются регулярные контакты монитора с исследовательским центром	Несомненный плюс в том, что RBM-монитор будет опытным, т. к. новичку не поручат

<b>Взгляд представителя спонсора</b>	<b>Взгляд Исследователя</b>
	сравнительно новый подход к мониторингу, если он еще не овладел традиционным. Контакты становятся регулярнее примерно в 2-2,5 раза, чаще всего в виде электронной переписки
Будут проверяться все данные ЭИРК (монитором в исследовательском центре и сотрудниками центральной команды исследования удаленно)	Применительно к сайту: еще более регулярные контакты
Внутренние и внешние аудиторы не изменяют свои стандарты оценки клинических исследований	Если сравнивать аббревиатуры GCP и RBM, то первая — несравненно более значима для исследовательского центра. Собственно, она определяет все. А вторая фактически определяет только дополнительные трудозатраты по документообороту для исследователей
<b>Что должен сделать центр, чтобы успешно работать в условиях мониторинга, основанного на анализе рисков?</b>	
Иметь налаженные процессы проведения клинических исследований (например, быстрое внесение данных в ЭИРК, своевременные ответы на запросы по данным, репортирование нежелательных явлений, отслеживание «окон» визитов пациентов и т. д.). Нужно налаживать процессы в центрах и выходить с «любительского» на «профессиональный» уровень	Главный исследователь должен создать команду профессионалов
Научиться работать с монитором удаленно (запросы по почте и телефону, удаленные визиты монитора)	Еще один довод для создания главным исследователем команды профессионалов
Сохранять постоянное качество работы и не работать «авральным методом» к визиту монитора	Именно поэтому команда профессионалов — залог успешной работы центра
Рассмотреть возможность включить в команду «профессионального» координатора	Признак команды профессионалов
Быть активным. Быть готовым к аудиту, не полагаясь на монитора в отношении проверки своей деятельности и решения своих проблем	Именно так поступают исследователи-профессионалы
Не дожидаться визита вашего монитора, чтобы задать вопросы или обсудить проблемы	Свойство исследователей — ответственных профессионалов
Профессионально подходить ко всем аспектам и организации проведения клинического исследования в центре	Авторы полностью согласны

ваниям — представителя спонсора (точка зрения любезно предоставлена Татьяной Витальевной Деграве) и исследователя, конечного адресата в системе мониторинга, основанного на рисках.

### **Резюме**

Авторы убеждены в том, что мониторинг, основанный на анализе рисков, является прогрессивным подходом, поскольку эта методика позволяет спонсору в конечном итоге провести больше исследований и сделать это быстрее. Они готовы выполнять требования Надлежащей клинической

практики, спонсора и следовать протоколу исследования, в чем и расписываются на странице подписей протокола перед началом каждого нового исследования, а следовательно, принимают RBM как неотъемлемую часть работы исследовательского центра.

Вместе с тем мы хотели бы предостеречь от чрезмерной восторженности: этот подход имеет свои положительные и отрицательные стороны, и каждому исследовательскому центру, включенному в RBM, предстоит ощутить их во всей полноте.



**ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ  
АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ  
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Подписано в печать: 21.08.17.

Бумага матовая

Печать офсетная листовая

Тираж 5000 экз.

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10

Тел./факс: (495) 780-34-25

[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)