



А О К И

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, офис 5, +7 (495) 699-41-98
E-mail: info@acto-russia.org

18 февраля 2019 г.

[О стандартных операционных
процедурах локальных этических
комитетов]

Членам локальных этических комитетов
и главным исследователям

Уважаемые коллеги!

Не первый год АОКИ проводит кампанию за корректное репортирование данных по безопасности исследуемых лекарственных препаратов в ходе клинических исследований. Так, в мае 2017 г. мы опубликовали открытое письмо ЛЭК и главным исследователям¹. Не раз освещали эту тему в своих публикациях² и выступлениях. В результате несколько ведущих ЛЭК уже провели ревизию своих стандартных операционных процедур (СОП). Однако, как показывает практика, пока это капля в море.

Последние месяцы мы разбираем СОПы отдельных этических комитетов и готовим по ним адресные обращения. При этом мы видим, что большинство СОП содержат однотипные проблемные фрагменты. Формулировки в них не совпадают с принятой терминологией, а требования расходятся с международными стандартами и российским законодательством. Деятельность в соответствии с положениями некоторых СОП в принципе невозможна.

Все это могло бы остаться частной проблемой конкретных этических комитетов. Но есть факторы, которые усложняют дело.

Во-первых, некорректное репортирование данных по безопасности, как мы убедились, — практика не только чрезвычайно распространенная, но и часто ведущая к негативным последствиям для участников процесса, включая медицинские организации и отдельных исследователей. Среди последствий: замечания при аудитах и проверках регуляторных органов, административные штрафы и даже судебные разбирательства.

Во-вторых, после вступления в силу Приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» проблемы деятельности отдельных ЛЭК попали в зону ответственности компаний-спонсоров и CRO. Так, согласно пункту 27 правил, если в учреждении есть ЛЭК, *«организатор клинического исследования должен получить подтверждение того, что данный независимый этический комитет организован и действует в соответствии с настоящими Правилами»*. То есть как минимум спонсор должен убедиться, что ЛЭК декларирует в

¹ Открытое письмо Ассоциации организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) локальным этическим комитетам (ЛЭК) и главным исследователям URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=346

² 1) Краснодарский случай // Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 13. С. 26-30. URL: http://acto-russia.org/files/bulletin_13.pdf#page=26&zoom=100,0,57

2) Нежелательные явления vs. нежелательные реакции: опасно схожие термины // Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 15. С. 30-32. URL: http://acto-russia.org/files/bulletin_15.pdf#page=30&zoom=100,0,57

своих документах готовность работать в соответствии с Приказом № 200н. Как максимум, он должен провести анализ СОП ЛЭК на соответствие приказу Минздрава. Наличие противоречий теперь является нарушением не только со стороны ЛЭК, но и со стороны спонсора, который, в соответствии с Приказом, обязан был «получить подтверждение».

Приказ № 200н регламентирует в том числе репортирование данных по безопасности. Изучая СОПы, мы убедились, что в части репортирования данных по безопасности многие из них не соответствуют требованиям Приказа № 200н.

Мы подготовили обзор типичных расхождений СОП по безопасности с принятыми стандартами проведения исследований (см. приложение). Чаще всего это смешение терминов «нежелательные реакции» и «нежелательные явления». Многие СОПы их объединяют и предписывают для них одинаковый порядок репортирования, что неверно. Регулярно встречается требование сообщать в ЛЭК о серьезных нежелательных явлениях в срочном порядке, что тоже не согласуется ни с какими действующими нормами. Нашлись и сроки предоставления информации, в которые невозможно уложиться.

В рамках кампании за корректное репортирование данных по безопасности мы планируем в будущем, когда изучим больше СОП, публиковать на своем сайте два обновляемых списка: (1) список локальных этических комитетов, чьи СОП, по нашей оценке, соответствуют международным стандартам репортирования данных по безопасности, и (2) список комитетов, чьи СОП им не соответствуют.

Просим вас познакомиться с приложением к этому письму и проверить, не содержат ли ваши СОП потенциально проблемных фрагментов. Если они найдутся, просим рассмотреть возможность пересмотра СОП.

**Типичные расхождения
с принятой в отрасли терминологией,
международными стандартами проведения клинических исследований
и требованиями законодательства,
касающиеся репортирования информации по безопасности,
обнаруженные АОКИ в СОП ЛЭК**

Расхождения, касающиеся репортирования данных по безопасности

1. В СОП повсеместно встречается **смещение терминов «нежелательные реакции» и «нежелательные явления».**

Согласно принятой терминологии³ и порядку репортирования данных по безопасности⁴, нежелательными явлениями называют такие медицинские события, которые могут и не иметь связи с исследуемым продуктом. Это все события, еще не прошедшие квалифицированную оценку связи с приемом препарата. Нежелательными реакциями называют такие медицинские события, для которых была произведена квалифицированная оценка связи с исследуемым продуктом, и было установлено, что такую связь нельзя исключить.

Терминологическое различие реакций и явлений имеет прямые практические следствия: для них предусмотрен разный порядок репортирования. Ряд СОП игнорирует терминологические различия, что приводит к смешению уже не терминов, а порядков репортирования данных.

Основные способы смешения терминов выглядят так:

- **Объединение реакций и явлений под одной аббревиатурой или одним термином** (здесь и далее приводятся реальные цитаты из рассмотренных нами СОП):

«С учетом задач данного СОПа далее в данном документе нежелательная реакция, нежелательное явление и непредвиденная нежелательная реакция будут обозначаться аббревиатурой НЯ, а серьезное нежелательное явление и/или серьезная нежелательная реакция – СНЯ».

В итоге СОП предписывает один и тот же порядок репортирования для реакций и явлений, а следование такой СОП не соответствует стандартам GCP и требованиям российского законодательства.

³ ICH GCP п 1.1 «Adverse Drug Reaction - all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e., the relationship cannot be ruled out».

Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика", п. 1.26: «Нежелательная реакция - все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин "связанные с применением лекарственного продукта" означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена».

ICH GCP п. 1.2 «Adverse Event - any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment».

Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика", п. 1.27: «Нежелательное явление - любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением».

⁴ См. Приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», ICH E6 (R2), E2A, ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и др.

- **Использование формулировок, ядром которых является термин «явление», хотя дополнения, входящие в именную группу, заставляют интерпретировать фразу как высказывание о реакциях:**

«СНЯ на данный препарат», «серьезные нежелательные явления, связанные с проведением данного клинического исследования», «серьезные и непредвиденные нежелательные явления, связанные с проведением исследования или исследуемым продуктом», «СНЯ, связанные с применением лекарственного средства», «серьезные нежелательные явления, расцененные как возможно связанные с исследуемым препаратом», «серьезные нежелательные явления исследуемого препарата», «серьезные и непредвиденные нежелательные реакции и явления, связанные с проведением клинического исследования или исследуемым продуктом», «информация о нежелательных явлениях/реакциях, возникших при применении лекарственных продуктов в клинических исследованиях».

Во всех процитированных фрагментах упоминается связь с исследованием и/или препаратом, а значит, исходя из базовых определений, во всех случаях могут подразумеваться только и исключительно реакции. Процитированные формулировки создают плодородную почву для недопониманий и, как следствие, - нарушений порядка репортирования.

- **Использование собственной терминологии, не согласующейся с общепринятой и отрывающей простор для интерпретаций, способных привести к нарушениям порядка репортирования:**

«серьезные негативные проявления», «серьезные случаи нежелательных явлений», «серьезные непредвиденные побочные эффекты» и т.п.

2. В ряде СОП встречается **требование экспресс-отчетности в ЛЭК при возникновении серьезных нежелательных явлений**. Например,

- *«сообщения о серьезных нежелательных явлениях предоставляются исследователем в ЛЭК в срочном порядке»,*
- *«исследователь обязан извещать ЭК обо всех СНЯ, случившихся в данном (своем) исследовательском центре, в течение 24 часов после того, как оно произошло»,*
- *«сообщение о серьезных нежелательных явлениях, случившихся в исследовательских центрах ХХХ, требуют уведомления ЛЭК в срочном порядке в течение 4 рабочих дней после получения исследователем полной информации о событии»,*
- *«сообщения о серьезных нежелательных явлениях, произошедших в центре, подаются в Комитет не позднее 15 (пятнадцать) календарных дней с момента получения информации о конкретном серьезном нежелательном явлении»,*
- и т.п.

При этом ни российское законодательство, ни международные стандарты обмена данными по безопасности в клинических исследованиях не требуют от исследователя сообщать ЛЭК в порядке экспресс-отчетности сведения о серьезных нежелательных явлениях. Это требование распространяется только на информацию о реакциях.

Согласно пункту 49 Приказа Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», *исследователь сообщает в этический комитет обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными. Что же касается серьезных нежелательных явлений (СНЯ), то, согласно п. 4.11.1 ICH GCP и ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», *исследователь немедленно сообщает обо всех серьезных нежелательных явлениях, за исключением тех СНЯ, которые определены как не требующие немедленного сообщения, спонсору.**

В свою очередь, согласно п. 5.17.1 того же документа, *«спонсор должен в возможно короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям/организациям, ЭСО/НЭК, где это требуется, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые*

одновременно являются серьезными и непредвиденными». При этом п. 5.17.2 там же поясняет нам, что в данном случае речь идет об экспресс-отчетности.

В целом описанная в законодательстве цепочка обмена информацией выглядит следующим образом: исследователь обязан сообщать о серьезных нежелательных явлениях спонсору, спонсор на основе всей имеющейся у него информации устанавливает, является ли серьезное нежелательное явление серьезной непредвиденной нежелательной реакцией (т.е. делает вывод о возможной связи с приемом препарата и статусе «непредвиденная»), и сообщает об этом исследователю. После получения информации от спонсора главный исследователь обязан сообщить о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции в локальный этический комитет.

Требование предоставлять ЛЭК информацию о нежелательных явлениях вызывает особые опасения в связи с другими пунктами рассмотренных нами СОП, в которых речь шла о готовности ЛЭК на основе полученной информации по безопасности «прекратить клиническое исследование» и предпринять иные действия, выходящие за рамки полномочий ЛЭК (см. выше «Расхождения общего характера»). Существует вероятность, что сведения о явлениях ошибочно будут приняты за сведения о реакциях и, соответственно, члены ЛЭК получают искаженное представление об опасности и предпримут неадекватные ситуации меры. Есть также вероятность, что в тех случаях, когда члены ЛЭК истолкуют полученную информацию правильно и не станут предпринимать мер экстренного реагирования, подобного рода ошибку совершат инспектора Росздравнадзора при проверке работы ЛЭК и, как уже случалось⁵, сочтут нарушением как раз то, что экстренные меры не были приняты.

3. В СОПах указаны сроки предоставления информации по безопасности, не согласующиеся с международными стандартами и действующим законодательством. Например,

- *«исследователь обязан извещать ЭК обо всех СНЯ, случившихся в данном (своем) исследовательском центре в течение 24 часов после того, как оно произошло»,*
- *«сообщения обо всех локальных серьезных нежелательных реакциях, выявленных в клинических исследованиях, требуют уведомления в ЛЭК в течение 4 рабочих дней от момента выявления такого события»,*
- *«исследователь обязан извещать ЛЭК обо всех СНЯ, случившихся в данном (своем) исследовательском центре в письменном виде в течение 10 дней после того, как оно произошло»,*
- *«сообщения о серьезных нежелательных явлениях, произошедших в центре, подаются в Комитет не позднее 15 (пятнадцать) календарных дней с момента получения информации о конкретном серьезном нежелательном явлении»,*
- *«информация о несущественных отклонениях от протокола, серьезных нежелательных явлениях, произошедших не в центрах, подведомственных ЛЭК, периодические отчеты по безопасности, новые редакции брошюры исследователя, при условии отсутствия в данных документах информации, способной значительно изменить профиль безопасности исследуемого лекарственного средства, подаются ежеквартально в виде суммарных отчетов по безопасности»,*
- *«отчеты и сообщения о серьезных нежелательных явлениях рассматриваются на заседании Этического комитета с периодичностью, адекватной риску для субъектов исследования, но не реже 1 раз в полгода»,*
- и т.п.

Напомним, что исследователь обязан сообщать обо всех серьезных нежелательных явлениях спонсору (как правило, в 24 часа). Далее для спонсора существует два порядка репортирования (как правило, через исследователя) данных по безопасности (1) экспресс-отчетность (7 дней для SUSAR⁶, приведших к смерти и представлявшие угрозу для жизни пациента, 15 дней для SUSAR с иными критериями серьезности) и (2) периодические отчеты регулятору и обновление информации о препарате по мере появления новой информации, но не реже 1 раза в год. Последнее, в частности, означает, что сроки обновления информации о препарате в пределах года определяются спонсором.

⁵ См. Краснодарский случай // Информационно-аналитический бюллетень АОКИ № 13. С. 26-30. URL: http://acto-russia.org/files/bulletin_13.pdf#page=26&zoom=100,0,57

⁶ *подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция*

Спонсор имеет право принять решение подавать периодические отчеты и обновлять брошюру не чаще раза в год. При этом пункт СОП ЛЭК о более частом рассмотрении этой информации, например, раз в полгода или квартал, окажется невыполнимым.

4. В СОПах запрашивается информация о (серьезных) нежелательных явлениях из других центров при проведении многоцентрового исследования. Например,

- «СНЯ на данный препарат, зарегистрированные в других исследовательских центрах, не обязательно по данному протоколу»,
- «информация исследователей из всех информационных центров о возникновении непредвиденных и серьезных нежелательных явлений в одном из центров»,
- «СНЯ на данный препарат, зарегистрированные в других исследовательских центрах»,
- «СНЯ на данный препарат, которые зарегистрированы в ходе проведения клинического исследования (не обязательно по данному протоколу) во всех исследовательских центрах, где проводится многоцентровое клиническое исследование»,
- «СНЯ на данный препарат, произошедших в каких-либо исследовательских центрах»,
- «серьезные нежелательные явления, произошедшие в центрах, не подведомственных ЛЭК»,
- и т.п.

Если допустить, что термин «явления» был использован в этих пунктах СОП не по ошибке, то требование оказывается невыполнимым, так как исследователь не располагает информацией о явлениях в других центрах, а спонсор не обязан предоставлять такую информацию в ЛЭК (и ему проще отказаться от центра с экзотическими требованиями, чем менять порядок работы).

Это частный случай непонимания целей и вытекающего из них способа организации репортирования данных по безопасности. Составители СОП упускают из виду, что данные при сборе не группируются по географическому признаку, не дробятся и не привязываются к отдельным центрам, так как это искажало бы целостную картину. Данные собираются не по центрам, а по препарату, медицинские события классифицируются в зависимости от серьезности, предвиденности и наличия связи с изучаемым лекарственным средством, а не в зависимости от того, где именно они произошли. Именно такое представление информации дает возможность уполномоченным субъектам адекватно оценить степень риска для пациентов и изменения этого риска.

5. В СОП запрашивается информация о (серьезных) нежелательных реакциях, произошедших в конкретном центре. Например,

- «сообщения обо всех локальных серьезных нежелательных реакциях»,
- «возникновение СНЯ, связанных с применением лекарственного средства, в клиническом центре ХХХ»,
- «обо всех серьезных нежелательных явлениях исследуемого препарата, происходящих в исследовательских центрах ХХХ»,
- «о Серьезных Нежелательных Явлениях, возникших в исследовательских центрах Университета»,
- и т.п.

Так как связь с исследуемым препаратом / применением лекарственного средства установлена только для реакций, цитаты 2 и 3 можно интерпретировать только как высказывания о реакциях. Последняя цитата взята из СОП, где под СНЯ понимаются и реакции тоже. Следовательно, все они являются запросами информации о реакциях из конкретного центра.

Однако информацию о реакциях подает спонсор исследования в виде стандартных отчетов, которые содержат информацию из всех центров. Обязанностью исследователя является передать в ЛЭК эту информацию полностью, а не избирательно для одного из центров. Более того, выделить информацию, касающуюся одного центра, далеко не всегда возможно из-за способов представления информации в различных видах отчетности.

Это второй частный случай непонимания целей и вытекающего из них способа организации репортирования данных по безопасности (см. п. 4).

6. СОП требует от исследователя оценить связь (серьезного) нежелательного явления с исследуемым препаратом.

Например,

- «информация обо всех серьезных нежелательных явлениях, расцененных как неожиданные и возможно связанные с исследуемым препаратом, зарегистрированных в российских и зарубежных центрах»,
- «в сообщении [о СНЯ] главный исследователь должен указать [...] связь события с исследуемым продуктом и/или процедурами исследования»,
- «комментарии должны отражать связь СНЯ с приемом исследуемого препарата»,
- «в сообщении главный исследователь должен указать •связь события с исследуемым продуктом и/или процедурами исследования, •вывод (оценка) по полученной информации с точки зрения возможности влияния на продолжение или отмену КИ»,
- и т.п.

Золотым стандартом современных клинических исследований являются двойные слепые исследования, когда у главного исследователя нет информации о том, получает ли конкретный пациент исследуемый препарат. Соответственно, он может делать предположения о связи медицинского события с исследуемым продуктом, но не располагает достаточной информацией, чтобы сделать однозначный вывод, а тем более – оценивать информацию о явлении «с точки зрения возможности влияния на продолжение или отмену КИ». Причем предположения исследователя о связи события с исследуемым продуктом являются частью его коммуникации со спонсором. Это один из видов данных (но только один из), помогающий квалифицировать явление как реакцию. Предположения исследователя на базе неполной информации не предназначены для того, чтобы на их основе иные субъекты принимали решения о судьбе пациента или исследования.

Расхождения общего характера

1. В СОП ЛЭК отсутствует описание процедуры рассмотрения сообщений по безопасности (в качестве самостоятельного документа либо в составе иных СОП).

Наличие процедуры рассмотрения данных по безопасности предусмотрено, в частности, п 3.3.8 ICH GCP:

«3.3. Процедуры

ЭСО/НЭК следует разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, содержащие: [...]

3.3.8 Указание, что исследователю следует незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК:

- (а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования (см. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);
- (б) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования (см. 4.10.2);
- (с) обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными;
- (д) о новых данных, которые могут свидетельствовать о возрастании риска для субъектов или неблагоприятно повлиять на ход исследования».

2. СОП предписывает порядок работы третьих лиц.

Например,

- «*ЛЭК может вынести следующее решение: решить вопрос об изменении документов (например, внести изменения в информацию для пациентов или форму информированного согласия), приостановить исследование, дать разрешение на продолжение исследования*»,
- «*ЛЭК может приостановить его [исследования] проведение*»,

- «[решения ЛЭК] в отношении лица, в отношении которого произошло нарушение протокола: выведение из исследования, оказание мер медицинского вмешательства, направленных на нейтрализацию нарушений»
- «Председатель либо другой член ЛЭК может предложить запросить поправки к протоколу или ИС, приостановить или прекратить исследование»,
- «если ЛЭК не предпринимает никакие действия, это фиксируется в протоколе заседания ЛЭК, и разрешают продолжать исследование»,
- «должно быть принято решение ЛЭК относительно возможности продолжения исследования и относительно лица/а, в отношении которого возникла угроза жизни»,
- «локальный этический комитет обязан закрыть любое исследование, если обнаружено, что безопасность участников или польза от исследования оказываются под сомнением»,
- «принятие решения КЭ относительно возможности продолжения исследования, относительно участия лица/а, в отношении которого возникла угроза жизни, в исследовании».

Стандартные операционные процедуры предназначены для описания действий того субъекта, который их принял, и не могут регламентировать действия третьей стороны. Поэтому не вполне корректно включать в СОП ЛЭК положения, выходящих за рамки полномочий ЛЭК. В полномочия ЛЭК входит возможность одобрить или не одобрить проведение исследования по конкретному протоколу, окончательно или временно отозвать выданное ранее одобрение, пояснить свое решение (см. Приказ 200н, п. 14). Решения, приведенные в цитатах выше, выходят за рамки полномочий ЛЭК⁷.

В случае, когда ЛЭК не одобрил проведение исследования или отозвал свое одобрение и информировал об этом главного исследователя и организатора исследования, исследование в конкретном центре проводиться (больше) не может. При этом формально решение о прекращении или приостановке исследования в центре принимает не ЛЭК, а спонсор. Это же относится к внесению поправок в протокол, исправлениям формы информированного согласия, выведению из исследования пациента и т.п. ЛЭК безусловно оказывает влияние на принятие подобных решений, но субъектом принятия подобных решений остается спонсор. У него сохраняется возможность не вносить правок в форму информированного согласия, а отказаться от сотрудничества с центром, не выводить пациента из исследования, а перевести его в другой центр и, если потребуется, отстаивать свое решение в суде и т. п.

Не во всех СОП прописано, что подразумевается «прекращение исследования» в конкретном центре. Поэтому проверяющие органы окажутся в ситуации, когда они должны будут зафиксировать несоответствие принятого решения и фактического состояния дел, в таком, например, случае: ЛЭК «принял решение прекратить исследование» по международному многоцентровому протоколу, а инспекторы установили, что в рамках этого ММКИ продолжают работать центры в Китае и Латинской Америке, т.е. исследование продолжается. Это нарушение, поскольку согласно своим же СОП ЛЭК взял на себя задачу остановить такое исследование.

⁷ Согласно части 6 статьи 40 закона «Об обращении лекарственных средств», п. 58 Приказа 200н, решение о приостановке исследования может принимать руководитель медицинской организации и (или) организатор клинического исследования, о прекращении – уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.