



# АОКИ

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

№ 422-к от 30 апреля 2020 г.

[О «клинических исследованиях»  
препарата мефлохин]

Руководителю  
Федерального медико-биологического агентства  
Скворцовой В.И.

Копия: Директору Департамента  
здравоохранения и социального развития  
Правительства Российской Федерации  
Вельмайкину С.Ф.

Министру здравоохранения  
Российской Федерации  
Мурашко М.А.

Уважаемая Вероника Игоревна,

22 апреля 2020 г. на сайте ФМБА был опубликован [пресс-релиз](#)<sup>1</sup> о проведении агентством «независимых клинических исследований» по изучению эффективности и безопасности применения препарата Мефлохин по сравнению с препаратом гидроксихлорохин для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Оставляя в стороне претенциозность заявления о независимости (не совсем понимаем, какой смысл вкладывают в это понятие авторы), остановимся на описании самого исследования и предварительно озвученных результатах.

Из текста следует, что в исследовании принимают участие 4 ведущих научно-клинических центра ФМБА России. *«Предварительные результаты исследования у 347 пациентов с SARS-CoV-2 показали, что на фоне лечения препаратом «Мефлохин», у 78% пациентов со средне-тяжелым состоянием отмечается положительная клиническая динамика, регресс или стабилизация изменений в легочной ткани, по результатам компьютерной томографии. Установлена элиминация вирусной РНК, по результатам ПЦР, на 5-е - 7-е сутки. У всех пациентов отмечена удовлетворительная переносимость препарата «Мефлохин». Серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений со стороны органов зрения и ЦНС не зарегистрировано»,* - утверждает в пресс-релизе. В конце, правда, говорится, что *«достоверные выводы об эффективности и безопасности применения препарата «Мефлохин» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 будут сделаны ФМБА России по окончанию клинического исследования и тщательного статистического анализа материала - до 20 мая 2020 г.»*.

<sup>1</sup> [http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT\\_ID=38468](http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38468)

В реестре разрешенных Минздравом клинических исследований найти упомянутое исследование не удалось. Частичное, но не вполне удовлетворительное объяснение нашлось в более ранних пресс-релизах ФМБА.

Так, 10 апреля на сайте агентства появилась новость под заголовком «[ФМБА России: доказана противовирусная активность «Мефлохина» в отношении возбудителя COVID-19<sup>2</sup>](#)». Из текста становилось ясно, что многообещающий вывод основан исключительно на результатах исследований *in vitro*: «Доказано, что “Мефлохин” полностью блокировал развитие цитопатического действия вируса SARS-CoV-2 (возбудитель COVID-19) в культуре клеток в концентрации 2 мкг/л.», тогда как клинические исследования еще только в процессе: «Изучение клинических эффектов препарата проводится в рамках начатого сравнительного исследования в трех центрах ФМБА России – ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ФНКЦ ФМБА России, ФКЦ ВМТ ФМБА России».

А еще тремя днями ранее, 7 апреля 2020 г. на сайте ФМБА была опубликована [заметка<sup>3</sup>](#), в которой говорилось, что «6 апреля 2020 года на базе ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России начались клинические исследования препаратов «Мефлохин» и «Гидроксихлорохин» в сравнении с препаратом «Калидавир» в трех группах больных с разной тяжестью состояния». Там также заявлялось, что «все клинические исследования проводятся в соответствии с постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 года №441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов».

Кроме того, на сайте ClinicalTrials.gov удалось обнаружить [исследование<sup>4</sup>](#), схожее с описанным в пресс-релизах: открытое рандомизированное исследование II фазы эффективности мефлохина для лечения пациентов с COVID-19. На 320 пациентах (4 группы по 80) планировалось изучить терапию мефлохином, гидроксихлорохином, а также комбинациями этих же веществ с азитромицином и тоцилизумабом. Спонсором исследования значится ФМБЦ им. Бурназяна. Стартом исследования заявлено 8 апреля, окончанием – 1 августа 2020 г.

Итак, из открытых источников известно, что ФМБА проводит некие клинические исследования препарата Мефлохин в сравнении с гидроксихлорохином, а также препаратом Калидавир (как следует из более ранних публикаций). Возможно, речь идет о нескольких исследованиях (тем более что в заметке ФМБА от 7 апреля говорится «все клинические исследования», то есть предполагается некоторое их множество), хотя мы больше склоняемся, что исследование одно, просто его дизайн по ходу несколько изменился.

В реестре разрешенных Минздравом исследований ничего похожего по описанию найти не удалось, но ФМБА само заявило, что исследования проводятся в соответствии с постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 года №441. Соответственно, мы делаем вывод, что разрешение Минздрава на проведение данного(ых) исследования(ий) не получалось.

Действительно, в начале апреля Правительством Российской Федерации принято

---

<sup>2</sup> [http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT\\_ID=38239](http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38239)

<sup>3</sup> [http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT\\_ID=38196](http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38196)

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04347031?type=Intr&cond=covid&cntry=RU&draw=2&rank=1>

постановление, которым утверждены особенности обращения лекарственных препаратов для медицинского применения (далее – «Особенности»), которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации. Пункты 29-35 «Особенностей» содержат описание некоей процедуры «применения лекарственных препаратов в период чрезвычайной ситуации по показаниям, не указанным в инструкциях по медицинскому применению, с целью изучения их эффективности для проведения профилактических и лечебных мероприятий». Процедура по тексту изложения называется то «применение», то «изучение эффективности применения», то «научное исследование эффективности применения». Можно лишь догадываться о причинах, которые побудили разработчиков «Особенностей» включить в них данный, сомнительный с точки зрения практической потребности и этической обоснованности механизм. Скорее всего, общее отчаянное положение и необходимость в сжатые сроки придумывать какие-то механизмы регулирования в условиях пандемии и привели к включению в разрабатываемые «Особенности» данных пунктов. По нашему мнению, действующее законодательство уже самодостаточно и допускает при необходимости использование препаратов off-label. Не говоря уж о вполне четких правилах проведения клинических исследований. Описанный же механизм представляет собой некую гибридную пародию на применение препаратов off-label с одной стороны и клинических исследований с другой. Полагаем, что в цивилизованном обществе опираться на результаты подобного рода «применения» в качестве достаточной доказательной базы эффективности лекарственных препаратов недопустимо с точки зрения научной обоснованности, кроме того – сильно сомнительно с этической точки зрения.

В отличие от порядка регулирования клинических исследований, механизм «применения», установленный упомянутыми «Особенностями»:

- не предполагает оценки протокола исследования со стороны государственного органа. А это значит, что не осуществляется сторонняя оценка научного обоснования гипотезы, статистических методов анализа, безопасности применения «апробируемого» таким образом лекарственного препарата. То, что согласно п. 32 «Особенностей» предполагается, что независимый этический комитет, созданный при медицинской организации, являющейся инициатором (по сути – спонсором программы) «утверждает протокол (программу) научного исследования», полагаем, в этих условиях явно недостаточно;

- не содержит требований к содержательной части информации для пациента. Учитывая, что пациентами, участвующими в «применении», являются люди с COVID-19, поступающие в медицинские организации, скорее всего, в среднем или тяжелом состоянии, (и, соответственно, не в лучшем психологическом состоянии), полагаем, что на их решение принять участие в некоем эксперименте очень легко повлиять. Надо понимать, что в описанных условиях человек в белом халате для большинства пациентов может ассоциироваться с последней надеждой, доверие к нему и предлагаемым им методам терапии может быть неоправданно завышенным. В этих условиях содержание письменной информации для пациента («информационного листка пациента») приобретает особую значимость. Остается догадываться, осуществляется ли оценка информации для пациента независимым этическим комитетом (в «Особенностях» этого прямо не указано), но явно она не проходит экспертизу Совета по этике при Минздраве России, как это делается для всех клинических исследований;

- не предполагает обязательного страхования жизни и здоровья участников «эксперимента»;

- не предусматривает оценки опыта исследователей;

– не предусматривает какого-либо публичного доступа к информации о проводимом эксперименте.

Этот ряд можно продолжать, но для нас очевидно, что предусмотренный «Особенностями» механизм является, мягко говоря, спорным для его использования на практике в качестве основы для проведения клинических исследований. И однозначно подобный эксперимент не может быть назван клиническим исследованием, требования к которому установлены законом «Об обращении лекарственных средств».

В то же время обращаем Ваше внимание, что за месячный период, а именно с 27 марта по 27 апреля 2020 г. Минздравом России выдано восемь разрешений на проведение клинических исследований с участием пациентов с COVID-19. Рассмотрение протоколов, связанных с лечением коронавирусной инфекции, идет не просто оперативно, оно осуществляется в беспрецедентно короткие сроки, исчисляемые несколькими днями. В этих условиях, полагаем, что ФМБА вполне могло бы оформить заявку и получить соответствующее разрешение на проведение клинического исследования без каких-либо проблем.

Несомненно, с правовой точки зрения вышеописанная процедура «применения», будучи утвержденной постановлением Правительства РФ, носит вполне легитимный статус. Однако для добросовестных организаций практическое использование этого наспех принятого, непродуманного и, естественно, не прошедшего никаких процедур публичного обсуждения механизма в качестве основы для проведения клинических исследований представляется неприемлемым.

Учитывая изложенное, просим Вас:

1. Сделать публично доступными:

– протокол(ы) «программ(ы)» (за исключением положений, составляющих коммерческую тайну, при наличии таковых), инициированной(ых) ФМБА в соответствии с постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 года №44;

– текст информации для пациента («информационный листок пациента»), использованный(ые) в указанной(ых) программе(ах);

– перечень медицинских организаций, принимающих участие в проведении программ (в пресс-релизах число участвующих организаций менялось от одной до четырех), а также ФИО главных исследователей. В соответствии с законом «Об обращении лекарственных средств» данная информация является публично доступной в клинических исследованиях;

– по окончании программ(ы) опубликовать подробный отчет о полученных результатах.

2. Воздержаться при планировании и проведении клинических исследований от использования иных механизмов, кроме как предусмотренных законом «Об обращении лекарственных средств»;

3. Не использовать понятие «клинические исследования» для обозначения сомнительных экспериментов с участием человека. Не ссылаться на результаты подобных экспериментов в публичном пространстве в качестве доказательств эффективности разрабатываемых с участием ФМБА препаратов.

Кроме того, просим Вас лично и возглавляемое Вами агентство воздерживаться от громких публичных заявлений об эффективности препаратов, основываясь на результатах *in vitro* и/или на промежуточном анализе до окончания клинической разработки. Как известно из международного опыта, из 250 молекул, изучаемых в доклинических исследованиях, в клинические исследования переходит пять кандидатов, из которых регистрируется лишь один препарат.

Полагаем, что в условиях пандемии, когда общественный интерес к фармацевтическим разработкам чрезвычайно высок, подобные заявления могут нести в себе неоправданные надежды, вызывать ничем не оправданный ажиотаж в отношении препаратов с недоказанной эффективностью, а также неконтролируемое использование доступных на рынке препаратов off-label.

Искренне надеемся на понимание в данном вопросе.

С уважением,

Исполнительный директор



С.С. Завидова