

Пути минимизации систематических отклонений от протокола клинического исследования

Тесленко И.А., Белоцерковский М.В., Косов М.Н.

Контрактная исследовательская организация PSI CRO AG, Швейцария

При проведении клинических исследований нередко случаются отклонения от протокола исследования, которые могут быть как единичными, так и повторяющимися, приобретая системный характер. Минимизация таких системных отклонений от протокола является важной задачей при проведении любого клинического исследования. В статье рассматриваются основные группы и типовые примеры отклонений от протокола клинического исследования, и предлагается алгоритм профилактики и борьбы с возможными системными нарушениями протокола.

Разработка каждого нового лекарственного препарата — это сотни миллионов долларов инвестиций. При этом на фоне кризисных явлений в экономике многих стран и нестабильности финансовых рынков поиск рискованных инвестиций в drug development становится всё труднее и поэтому очевидно, что все спонсоры стремятся оптимизировать имеющиеся средства и сократить свои издержки на проведение клинических исследований. Не возражая по сути необходимости сокращать непродуктивные издержки, мы должны упомянуть, что нередко стремление сократить бюджет конкретного исследования приводит к выбору менее профессиональных партнёров и консультантов, вендоров и контрактных исследовательских организаций (contract research organizations — CRO). Это может, в конечном счёте, привести к провалу исследования или получению неинформативных данных, которые могут иметь следствием необходимость повторного проведения одного или нескольких клинических исследований (это миллионы долларов и годы) или даже прекращение разработки данного препарата.

По 17-летнему опыту нашей компании, показателем неэффективного управления рисками при выполнении клинического исследования является наличие систематических отклонений от протокола клинических испытаний и, мы хотим предложить обсуждение путей их минимизации.

Когда исследователь соглашается на проведение клинического исследования в своём центре, он/она обычно подписывает обязательство строго следовать протоколу клинического исследования. Например, подписывая форму FDA (The Food and Drug

Administration) 1572, исследователь принимает обязательство выполнять исследование в полном соответствии с одобренным протоколом и имеет право отклониться от протокола только в том случае, когда это необходимо для обеспечения безопасности пациента, защиты его прав и благополучия (Раздел 21 Code of Federal Regulations 312.53), причём в случае нарушения правил проведения данного исследования он даже берёт на себя ответственность за возможные юридические последствия [1].

Так же исследователь соглашается выполнять исследование, следуя требованиям ICH GCP (International Conference on Harmonization Guide lines), а также принимает на себя обязательство «выполнять исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, если требуется, регуляторными органами, а также одобренным этическим комитетом» (ICH E6, раздел 4.5.1) [2].

FDA и ICH не проводят различий между отклонениями от протокола (deviations) и нарушениями протокола (violations). FDA даёт следующее определение термина «отклонение от протокола»: «Отклонение от протокола или нарушение протокола — это, как правило, незапланированное отступление от протокола, которое не планируется для внедрения на систематической основе» [3]. Отклонение от протокола может быть предполагаемым исключением из протокола (например, соглашение между исследователем и спонсором о включении отдельно взятого пациента, который не соответствует всем критериям включения/невключения). Так же, как и в случае разработки компанией-спонсором дополнений к протоколу, обо всех отклонениях от прото-

кола, которые исследователь хочет произвести, он обязан немедленно уведомить этический комитет своего учреждения, равно как и спонсора исследования до того, как он произвёл эти отклонения, за исключением тех случаев, когда отклонение от протокола исследования необходимо для устранения непосредственной угрозы для пациентов (21 CFR 312.66) или для защиты жизни и физического благополучия пациента (21 CFR 812.35(a) (2)) [4,5]. Термин «Отклонение от протокола» (Protocol deviation) также используется для обозначения любого другого незапланированного отклонения.

Надлежащая Клиническая Практика (GCP / Good Clinical Practice) требует, чтобы все отклонения от протокола тщательно документировались и сообщались компании-спонсору или её представителю (CRO) [6]. Иными словами просто документировать отклонение недостаточно. Исследователь должен также объяснить, что было предпринято для того, чтобы предотвратить повторение отклонения. Например, если сотрудники центра несвоевременно провели визит пациента или отправили образцы крови в лабораторию, или ошибочно заказали новую партию исследуемого препарата, необходимо выяснить причину и исправить рабочий процесс, таким образом, который позволит избежать повторения ошибок и превращения единичного отклонения в систематическое [6, 7].

Серьёзные отклонения/нарушения, такие как отсутствие сообщения о Серьёжном Нежелательном Явлении (СНЯ), например, должны рапортоваться в этический комитет. Некоторые этические комитеты предлагают не сообщать им о тех отклонениях, которые не влияют на благополучие и не затрагивают права пациентов, но ситуация с неотрапортованным СНЯ, конечно, к таковым не относится. В тоже время, некоторые этические комитеты проводят различие между незначительными и серьёзными отклонениями от протокола или нарушениями. Например, Национальный Институт Здоровья США (National Health Institute), даёт следующие определения [8]:

- **Отклонение от протокола** — это любое изменение, несоответствие или отступление от дизайна исследования или процедур протокола исследования.
- **Незначительное отклонение от протокола** — не оказывает значительного влияния на права, безопасность и благополучие пациента или полноту, точность и надёжность данных исследования.
- **Нарушение протокола (или значительное отклонение от протокола)** — это отклонение, которое может затрагивать права, безопасность и благополучие пациента или полноту, точность и надёжность данных исследования. Выделяют 4 группы нарушений протокола (табл. 1). О нарушениях протокола следует сообщать в этический комитет.

Таблица 1

Примеры нарушений протокола (National Health Institute, USA)

Группа нарушений	Примеры
Группа 1 Нарушение нанесло ущерб здоровью или благополучию пациента или подвергло пациента риску нанесения ущерба	<ul style="list-style-type: none"> • Пациент получил неправильное лечение или неверную дозу лечебного препарата • Пациент соответствовал критериям исключения из исследования, но не был исключён • Пациент получил запрещённый препарат сопутствующей терапии
Группа 2 Нарушение подвергло риску научную целостность данных исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Пациент был включён в исследование, хотя не соответствовал критериям включения • Отклонение от процедур исследования, непосредственно затрагивающее основную конечную цель исследования. • Изменение протокола без предварительного одобрения этическим комитетом • Утеря по небрежности данных или образцов, собранных для исследования
Группа 3 Сознательное нарушение исследователем законодательства, политик или процедур защиты субъектов исследований на людях	<ul style="list-style-type: none"> • Проведение процедур исследования без предварительного получения информированного согласия • Фальсификация исследования или медицинских записей • Выполнение процедур исследования не уполномоченными сотрудниками
Группа 4 Серьёзное продолжающееся неподчинение федеральным, государственным, местным или ведомственным законам, политикам, процедурам по защите субъектов исследований на людях	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжение работы после окончания срока действия лицензии или сертификата • Нарушение федерального или местного законодательства • Нарушение конфиденциальности • Повторяющиеся мелкие нарушения

Наша компания выработала следующие рекомендации о том, о каких отклонениях от протокола сле-

дует сообщать в этические комитеты (табл. 2).

Таблица 2

Нарушения протокола, о которых следует сообщать в этический комитет (PSI CRO)

1. Пациент был включён в исследование, хотя не соответствовал критериям включения.
2. Пациент соответствовал критериям исключения, но не был исключён из исследования.
3. Пациент получил не тот препарат, что должен был, или неправильную дозу препарата.
4. Пациент получил запрещённый препарат сопутствующей терапии.
5. Другие нарушения по решению медицинского монитора исследования.

Как бы нам ни хотелось проводить идеальные клинические испытания, отклонения от протокола происходили, происходят, и, к сожалению, будут происходить. Очень редко, если вообще возможно, можно найти клиническое исследование, в котором вообще не было отклонений от протокола. Следовательно, задача состоит в том, чтобы минимизировать возможность серьёзных и систематических отклонений от протокола [9, 10].

Пациенты не всегда вовремя приходят на визит, не всегда выполняются все тесты, запланированные по протоколу, иногда пациенты могут не соответствовать какому-либо из критериев включения/невключения и др. Это все отклонения от протокола. Но если отклонения происходят на постоянной основе, они становятся правилом, а не исключением из правила, и превращаются в чрезвычайно недоброкачественную практику.

Можно ли избежать отклонений от протокола с точки зрения исследователя?

Исследователь должен в точности следовать протоколу всегда, когда это возможно. В тех случаях, когда отклонение от протокола неизбежно, исследователь должен обратиться к спонсору исследования с просьбой одобрить отклонение, предоставив обоснование своей точки зрения.

Можно ли избежать отклонений от протокола с точки зрения компании-спонсора исследования?

Иногда систематические отклонения от протокола происходят потому, что протокол составлен недостаточно корректно и просто не позволяет избежать отклонений в определённых ситуациях. Например, бывают случаи, когда неопытный спонсор может взять за основу типовой протокол, не адаптировав его к конкретному клиническому исследованию и общепринятой медицинской практике. Однако, такие случаи, к счастью, достаточно редки.

Мы бы хотели разобрать типовые примеры отклонений от протокола из нашего опыта, которые явились причиной систематических отклонений от протокола, и обсудить варианты решения проблемы.

Пример 1:

Протокол онкологического исследования разрешал включение пациентов с метастатической стадией колоректального рака, у которых произошло прогрессирование после проведения первой линии химиотерапии, и требовал, чтобы радиологическое обследование пациента для оценки ответа опухоли на лечение выполнялось не ранее, чем через четыре недели после последней дозы химиотерапии.

Однако, у пациентов с метастатической стадией колоректального рака первая линия химиотерапии часто предполагает лечение 2-недельными циклами. Для того, чтобы оценить ответ опухоли и принять решение о прекращении или продолжении лечения до начала следующего цикла, у исследователя имеется только две недели после последней дозы, а не четыре, как того требует протокол. Соответственно, данное требование приводит к повторяющимся отклонениям от протокола — выполнению радиологического обследования через две недели в соответствии с клиническими стандартами, а не через четыре недели, как того требует протокол, таким образом превращая их в практику.

Решение: Мы предложили компании-спонсору привести протокол в соответствие со стандартами лечения метастатической стадии колоректального рака, изменив протокол исследования таким образом, чтобы разрешить выполнять оценку опухоли в течение двух недель после последней дозы химиотерапии в случаях, когда предшествующая химиотерапия проводилась по 2-недельной схеме. До момента выхода обновлённой версии протокола спонсор должен был предоставить исследователям формальное одобрение данного отклонения от протокола. Такое формальное одобрение было представлено в этический комитет в качестве уведомления.

Пример 2:

Критерии включения/невключения во многих исследованиях устанавливают приемлемые границы для определённых лабораторных анализов. Так, в одном из исследований разрешалось включать пациентов с уровнем гемоглобина не менее 100 г/л. Один из исследователей включил 5 пациентов, у которых

уровень гемоглобина равнялся 96-99 г/л, считая, что это достаточно близко к требованию протокола, то есть округлил данные лаборатории и включил пациентов в исследование, не проинформировав о своём решении заранее.

Решение: Ситуация, когда исследователь не обратил внимания на несоответствие одного из лабораторных показателей требованиям протокола, встречается, к сожалению, достаточно часто. Однако, поскольку в данном случае исследователь включил несколько пациентов с нарушением одного и того же критерия включения, отклонение стало систематическим. Это нарушение было выявлено только во время очередного визита монитора исследования в исследовательский центр. Исследователю были объяснены требования протокола и то, что округление лабораторных данных производить нельзя. Кроме того, было подготовлено письмо во все исследовательские центры этого международного исследования с разъяснением алгоритма интерпретации уровня гемоглобина, что позволило предотвратить повторение подобных ошибок в других клинических центрах. Была также внедрена простейшая процедура проверки соответствия пациента критериям включения, которая состояла в заполнении исследователем односторонней формы с результатами ключевых тестов, которая отсылалась спонсору для получения согласия на включение пациента в исследование, и надёжно предотвратила рандомизацию пациентов с «немного» сниженным гемоглобином.

Пример 3:

Протокол исследования нового антибиотика у больных внебольничной пневмонией разрешал однократное применение антибиотика короткого действия (амоксциллина клавуланата) перорально до начала внутривенной терапии исследуемым препаратом для того, чтобы не оставлять пациентов без антибактериального лечения после того, как пневмония была диагностирована во время проведения скрининга пациента для исследования.

Внимание привлёк преждевременный выход больного из исследования в связи с развитием эмпиемы плевры. При анализе документации данного пациента оказалось, что он поступил в стационар в воскресенье вечером и сразу же после того, как была диагностирована пневмония, он получил одну дозу амоксициллина клавуланата. Однако, включение больного в исследование, и, соответственно, начало внутривенной антибактериальной терапии было отложено на 12 часов до начала следующего рабочего дня. Соответственно, начало эффективного лечения запоздало в данном случае на 14 часов, что, вероятно, и привело к осложненному течению пневмонии и мнимой неэффективности исследуемого препарата.

Решение: Исследователи данного клинического центра были дополнительно оттренированы в требо-

ваниях протокола исследования, и им было дополнительно разъяснено, что пациенты должны включаться в исследование в соответствии с требованиями и протокола, и стандартов лечения. Отсрочка в назначении адекватного лечения внебольничной пневмонии на 4 часа и более, существенно ухудшает течение и прогноз заболевания (IDS Aguide lines: http://www.idsociety.org/IDSA_Practice_Guidelines/). Поскольку не было возможности начать терапию исследуемым препаратом в течение 4-5 часов, то есть времени действия амоксициллина, таких больных нельзя было включать в исследование, а следовало продолжать стандартное лечение внебольничной пневмонии. Письмо с разъяснением необходимости начинать лечение по протоколу в течение ближайшего часа-двух после того, как подтверждается то, что пациент соответствует критериям включения, было также направлено во все центры, где проходило это исследование.

Пример 4:

Часто протоколы клинических исследований содержат требование о снижении или отмене дозы исследуемого препарата при возникновении нежелательных явлений определённой степени тяжести. Иногда исследователи не обращают достаточного внимания на эти указания.

Протокол исследования эукариотического фактора инициации трансляции у больных раком предстательной железы предусматривал приостановку лечения при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ с последующим введением препарата в прежней дозировке в случае восстановления уровня нейтрофилов в срок до 7 дней, либо снижение дозы при более позднем восстановлении. Однако, при проведении очередного визита в один из центров исследования было обнаружено, что, несмотря на выявление у пациента нейтропении 3 степени (АЧН $0,5 - 1,0 \times 10^9$), очередное введение препарата отменено не было.

Решение: Естественно, что исследователи данной клиники получили дополнительный тренинг по протоколу исследования. Однако, кроме того, все исследовательские центры получили дополнительно ламинированные цветные схемы с алгоритмом дозирования препарата, которые позволили предотвратить повторение подобных случаев.

Пример 5:

Исследование противорвотного препарата (антагонист серотониновых рецепторов) при проведении химиотерапии злокачественных новообразований предусматривало введение исследуемого препарата перед назначением наиболее эметогенного (то есть вызывающего тошноту и рвоту) компонента химиотерапии. Было обнаружено, что одному пациенту исследуемый препарат был введён перед менее эметогенным химиопрепаратом, а последующее введение лекарства

с более выраженной эметогенностью привело к возникновению рвоты, что трактовалось как проявление неэффективности исследуемого лекарства.

Решение: В данном случае опять не только исследователи данного центра были дополнительно проинструктированы тщательно следовать требованиям протокола, но и все центры данного исследования, которое проводилось более, чем в 20 странах, получили письмо с дополнительными разъяснениями, а также цветные ламинированные таблицы, где химиотерапевтические препараты были распределены по степени эметогенности. При проведении следующих исследований по данной теме такие таблицы предоставлялись исследователям перед началом проведения исследования.

Пример 6:

Часто встречается такое отклонение, как использование запрещённого протоколом исследования препарата сопутствующей терапии. Чаще всего это обусловлено вероятностью возникновения нежелательных явлений вследствие взаимодействия между препаратами или невозможностью адекватно оценить эффективность исследуемого препарата. В том же исследовании противорвотного препарата (антагонист серотониновых рецепторов) при проведении химиотерапии злокачественных новообразований, на которое мы уже ссылались в примере №5, в качестве неотложной терапии при развитии тошноты и рвоты было разрешено использование любых зарегистрированных противорвотных препаратов, за исключением метоклопрамида. Основанием для этого послужили предположения о возможном взаимодействии между этими препаратами. Однако, метоклопрамид был назначен пациенту во время очередного цикла химиотерапии. Нежелательных эффектов отмечено не было, но использование запрещённого препарата теоретически не исключало вероятность их возникновения, что подвергло пациента необоснованному риску.

Решение: Все исследователи во всех странах, которые участвовали в проекте, были дополнительно предупреждены о нежелательности назначения метоклопрамида в очередном информационном письме, и повторных случаев использования этого противорвотного препарата при проведении исследования выявлено не было.

Пример 7:

Протокол исследования у больных колоректальным раком предусматривал применение исследуемого препарата в сочетании со стандартной схемой химиотерапии FORLFIRI (5-фторурацил + лейковорин + иринотекан). Согласно протоколу пациенты получали 5-фторурацил в первый день лечебного цикла в виде болюса и во второй день цикла в виде продолжительной инфузии. Данная схема введения

соответствовала национальным стандартам во всех странах, участвующих в данном исследовании за исключением Сербии. В Сербии согласно национальному стандарту пациенты получают 5-фторурацил в виде болюса в первый и во второй день цикла, а затем следует продолжительная инфузия. Данное несоответствие протокола национальному стандарту привело к нарушению протокола — передозировке 5-фторурацила из-за того, что один из исследователей обратил внимание только на название стандартной схемы лечения, но не проверил, отличаются ли дозы препаратов и способ введения, указанные в протоколе, от привычной схемы лечения, описанной в местном стандарте.

Решение: Конечно, этому исследователю были предоставлены дополнительные разъяснения, и подобной ситуации более не повторялось. Всем исследовательским центрам в Сербии были направлены письма с просьбой строго следовать протоколу исследования в плане дозировки и пути введения 5-фторурацила. Однако, этим мы не ограничились и после этого мы стремимся дополнительно проверять не только название стандартных схем лечения (причём не только в онкологии!), но и особенности применения этого лечения в исследовательских центрах.

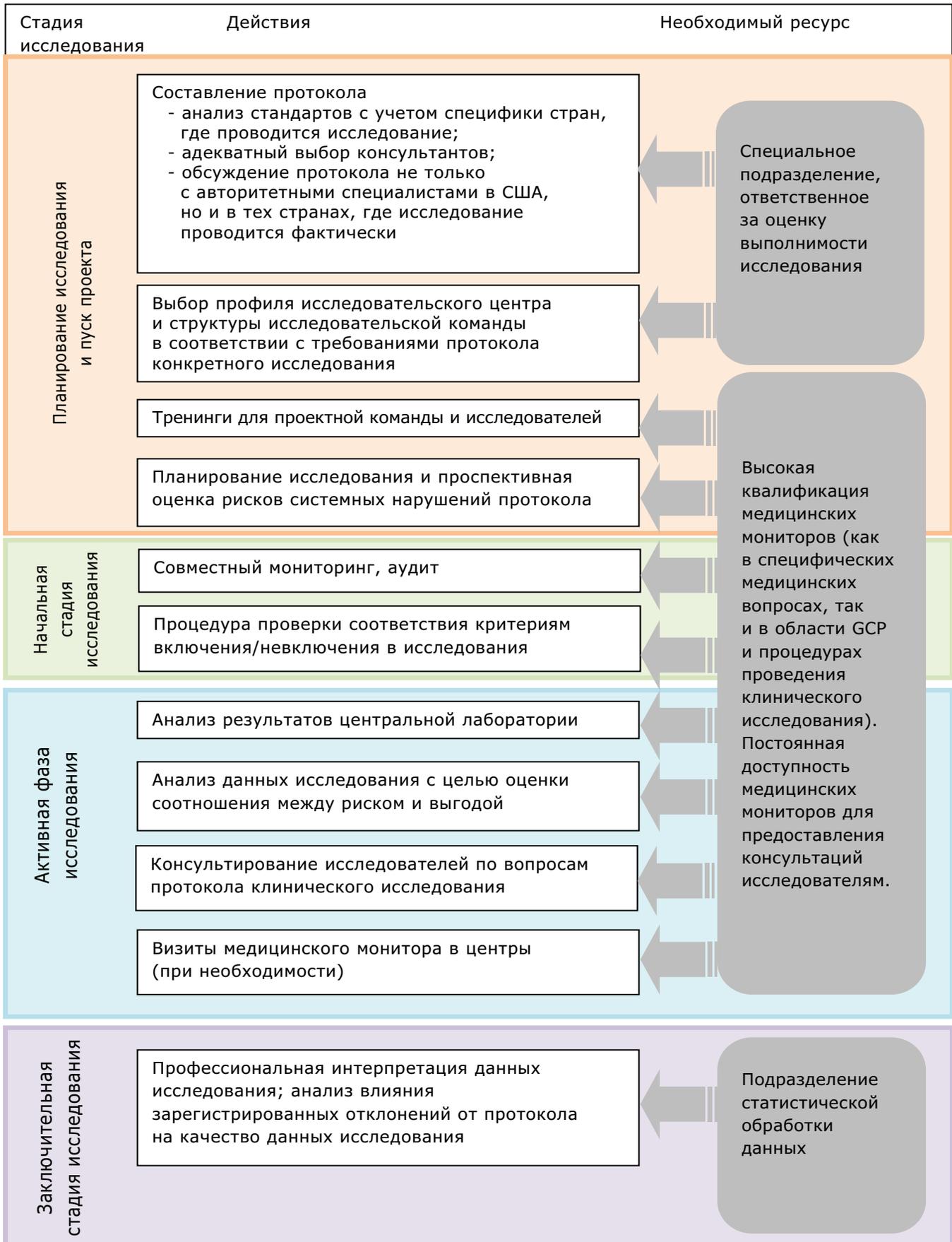
Для того, чтобы избежать включения в исследование пациентов, которые не соответствуют критериям включения/невключения, вовремя обнаружить такие отклонения и минимизировать их риск и возможные последствия, спонсор должен адекватно управлять своим исследованием. Краеугольным камнем является мониторинг процесса сбора данных в исследовательских центрах. Грамотно составленный мониторинговый план, определяющий критические временные точки, частоту мониторинговых процедур, необходимые человеческие ресурсы и т.д., позволяет своевременно идентифицировать проблемы и помогает собрать убедительные и надёжные данные.

Несмотря на то, что не бывает клинических исследований, в которых нет отклонений от протокола, одобренного регуляторными органами и этическим комитетом, спонсор и исследователи должны понимать, что неуправляемые отклонения от протокола, ставшие практикой, могут привести к провалу всего исследования.

Повторяющиеся отклонения — это пренебрежение GCP, потенциально нарушающее права и безопасность участников клинического исследования, а также ставящее под угрозу качество и воспроизводимость данных. Спонсор исследования должен идентифицировать и корректировать повторяющиеся отклонения от протокола, своевременно издавая дополнения к протоколу.

Практика пренебрежения GCP должна быть замечена практикой грамотного управления клиническим исследованием.

Алгоритм профилактики и борьбы с возможными системными нарушениями протокола



Литература

1. Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] / Code of Federal Regulations. — 2012. — 1 April. — Vol. 5, Sec. 312.53 -. — Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.53>. — Загл. с экрана.
2. Guidance for Industry. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance [Electronic resource] / ICH. — 1996. — April -. — Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073122.pdf>. — Загл. с экрана.
3. Guidance for Industry. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Questions and Answers (R1) [Electronic resource] / ICH. — 2013. — January -. — Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM336889.pdf>. — Загл. с экрана.
4. Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] / Code of Federal Regulations. — 2012. — 1 April. — Vol. 5, Sec. 312.66 -. — Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>. — Загл. с экрана.
5. Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] / Code of Federal Regulations. — 2012. — 1 April. — Vol. 8, Sec. 812 -. — Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=812&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.9.1>. — Загл. с экрана.
6. Data and Safety Monitoring Guideline [Electronic resource] / University of Medicine and dentistry of New Jersey Guidelines -. — Режим доступа: <http://www.umdnj.edu/hsp/guidance/>. — Загл. с экрана.
7. Guidance for Industry. Investigator Responsibilities— Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects [Electronic resource] / Procedural. — 2009. — October -. — Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf>. — Загл. с экрана.
8. Protocol Deviations and Violations/ NIH IRB Professional Administrators Committee Regulatory Process Workgroup. — Version 5.1 11/18/2005
9. Human Subject Protection Training / University of Connecticut IRB -. — Режим доступа: <http://www.irb.uconn.edu/training.html>. — Загл. с экрана.
10. IRB Guidances [Electronic resource]/ National Cancer Institute -. — Режим доступа: <https://ccrod.cancer.gov/confluence/display/CCRCRO/IRB+Guidances#IRBGuidances-PDV>. — Загл. с экрана.