

# Ошибки и обман при проведении клинических исследований

О.Г. Мелихов  
г. Москва\*

Бенджамин Франклин когда-то сказал: «В мире нет ничего неизбежного, за исключением смерти и налогов». Ari Gnanasakhty и Katrina Masih, сотрудники компании Novartis, как-то пошутили: «Если бы он работал в области клинических исследований, он должен был бы сказать то же самое в отношении отступлений от Протокола». К сожалению, в этой шутке есть огромная доля истины. Даже в хорошо спланированных клинических исследованиях не все пациенты заканчивают испытание, а среди тех, кто закончил, не все точно следуют Протоколу.

Обычно используются два термина, определяющие степень отступления от требований Протокола: отклонения и нарушения.

Отклонения от Протокола - небольшие расхождения между Протоколом и реальным ходом исследования. В качестве примеров можно указать отсутствие какого-либо второстепенного обследования, сдвиг визита пациента на небольшое время, пропуск нескольких дней приема препарата при длительном лечении. Однако не следует считать, что отклонения от Протокола, в отличие от нарушений, безобидная вещь. При значительном количестве отклонений в центре создается определенная «критическая масса», которая ставит под сомнение аккуратность исследователей и достоверность собираемых ими данных. Кроме того, наличие значительного числа отклонений от Протокола, особенно имеющих одинаковую тенденцию, может говорить о том, что само исследование было спланировано некорректно. Проанализировав эти отклонения, можно сделать соответствующие выводы для планирования других проектов.

Нарушения Протокола - серьезные отклонения, которые могут поставить под сомнение правильность полученных данных: нарушение критериев включения и исключения, неправильный прием исследуемого препарата, отсутствие обследований, направленных на определение основной переменной интереса, прием запрещенных сопутствующих лекарств.

Бывает весьма трудно отличить отклонение от Протокола от его нарушения. В таких ситуациях решение должно быть принято совместными усилиями исследователя, монитора и биостатистика.

Перед статистиками, проводящими анализ данных, встает вопрос: «Включать ли в него пациентов с нарушениями Протокола?» Анализ данных всех пациентов, включенных в исследование («intent-to-treat» - «все включенные пациенты», ИТТ), в том числе и с нарушениями Протокола, позволяет получить картину, максимально приближенную к реальной медицинской практике. Собственно эффект исследуемой терапии на таком фоне может быть «смазан». Поэтому проводится второй анализ «per-protocol» («по Протоколу», РР), в который включают данные пациентов, которые выполнили все требования Протокола. Результаты РР-анализа отражают эффект терапии в «идеальных» условиях клинического исследования. Хорошо, если в сравнительном исследовании ИТТ- и РР-популяции не сильно отличаются, и выводы обоих видов анализа совпадают. Но если нарушений Протокола много, то РР-популяция будет существенно меньше ИТТ-популяции и может быть недостаточной для получения соответствующей мощности вывода, что поставит под сомнение научную ценность исследования в целом.

Иногда *deviation* трактуется как неумышленное отклонение от Протокола, а *violation* как умышленное. Иногда выделяют «значительные отклонения» (major deviations) и «незначительные отклонения» (minor deviations). Даже ИСН в руководстве по статистике определяет отступление от Протокола как «deviation», а в правилах представления результатов клинических испытаний и как «violation». Кроме того, существует такое понятие, как «естественная вариабельность» (natural variation), которое в данном контексте означает, что любым сложным процессам присуща зависимость от большого числа факторов, влияющих на их выполнение. Например, если в Протоколе написано, что исследователь должен начать химиотерапию через 72 ч после радиотерапии, то вследствие зависимости от большого числа обстоятельств (вовремя ли пациент пришел на процедуру; готовность к работе внутривенного насоса; подготовленность медицинской сестры) процедура может начаться, допустим, через 72 ч 20 мин. Вряд ли такое отступление от требований Протокола следует относить к отклонениям.

Отклонения и нарушения Протокола не всегда носят случайный, хаотичный характер. Иногда в их основе лежат системные причины, которые перечислены в книге В. Spilker «Guide to Clinical Trials». Вот некоторые из них:

\* Глава из книги Мелихова О.Г. «Клинические исследования», Москва, изд. «Атмосфера», 2003 г.

- причины, связанные с самим заболеванием (например, легкая, пограничная степень выраженности симптомов, затрудняющая их оценку, или, напротив, терминальная стадия заболевания, когда соблюдение требований Протокола приносится в жертву интересам здоровья пациента);
- поведение пациента (забывчивость при приеме исследуемого препарата, неверие в успех лечения и связанное с этим небрежное отношение к предписанным процедурам, развитие нежелательных лекарственных реакций);
- поведение исследователя (например, плохие взаимоотношения «врач-пациент»);
- причины, связанные с проводимым в рамках Протокола лечением (большое количество таблеток, которые необходимо принимать; сложный режим дозирования; большая длительность лечения).

Считается, что при проведении исследований в условиях стационара ошибки происходят реже, а в процентном отношении выявляются чаще, чем в амбулаторной практике.

Число отклонений и нарушений можно снизить путем правильного планирования исследования. Прежде всего спонсор должен создать хороший Протокол, не содержащий положений, в принципе невыполнимых, и оставляющий некоторую свободу действий. Если Протоколом предписано, что пациент должен явиться к врачу на 93-й день от начала исследования, это предпосылка отклонений - большинство пациентов скорее всего явится с 90-го по 95-й день. Поэтому правильнее указать (если это допустимо), что пациент должен явиться к врачу на  $93 \pm 3$ -й день. Кроме того, желательно ограничить количество визитов, измерений и процедур необходимым минимумом, позволяющим достичь целей исследования.

Далее, важно тщательно отобрать исследователей и обучить их особенностям проведения конкретного исследования и правилам GCP. Например, если в пульмонологическом проекте предполагается измерять функцию внешнего дыхания с помощью нового аппарата, весь персонал исследовательского центра, который будет работать с этим устройством, должен пройти соответствующее обучение.

Естественно, спонсор и исследователи должны ставить перед собой реальные цели, например, установить разумные сроки включения пациентов - слишком быстрый набор пациентов, спешка и перегрузка приведут к снижению качества исследования и нарушениям Протокола.

Наконец, исследователь должен иметь постоянный контакт с монитором, а монитор должен обладать достаточной квалификацией и ответственностью, чтобы дать необходимые разъяснения при возникновении проблем.

Если ошибка все же произошла, исследователь обязан зафиксировать факты в материалах исследования и тут же сообщить об этом монитору. В каждом конкретном случае после соответствующих консультаций принимается решение - исключить пациента из проекта или оставить в исследовании, назначить дополнительное обследование и т.д. Самое недопустимое - попытка скрыть ошибку. Это подорвет доверие ко всей работе исследовательского центра.

Вместе с тем, возможны ситуации, когда под угрозой находится здоровье и благополучие субъекта исследования - например, пациенту по медицинским показаниям необходимо срочно назначить лечение, запрещенное условиями Протокола. В таких случаях права субъекта и этические нормы имеют абсолютный приоритет над целями научных изысканий, поэтому исследователь не только имеет право, но даже обязан отступить от требований Протокола. Обо всех случаях отступления от Протокола по медицинским показаниям также необходимо незамедлительно информировать монитора и ЭК.

Кроме того, существует еще несколько причин, по которым в исследовании могут быть собраны недостоверные данные или же на основании достоверных данных могут быть сделаны неверные выводы. Среди этих причин:

- использование неподходящих инструментов для сбора данных (например, неадаптированных к реальности или не прошедших процедуру языковой валидации вопросников для пациентов);
- ошибки при планировании исследования (например, неправильно рассчитанный размер выборки);
- слишком сложная для заполнения ИРК;
- использование неправильных способов получения лабораторных образцов и нарушение режима их транспортировки;
- неправильное кодирование терминов на этапе обработки данных;
- использование неадекватных методов статистического анализа;
- вскрытие кодов существенного числа пациентов в слепом исследовании.

К сожалению, наряду с непреднамеренным отступлением от требований Протокола в клинических исследованиях встречается умышленная фальсификация данных. Сообщения о подобных случаях время от времени появляются как в специальной литературе, так и в средствах массовой информации. На рабочем совещании FDA в 1999 г., посвященном проблемам обмана в клинических исследованиях, говорилось о том, что фальсифицированные данные обнаруживаются в 1-3% инспекций исследовательских центров США.

FDA различает три типа сфальсифицированных данных:

- I. измененные (altered) данные - заведомо неточные данные (например, результаты лаборатор-

ных обследований, полученные на заведомо неисправном оборудовании) или данные, полученные правильными методами, но преднамеренно измененные;

- II. пропущенные (omitted) данные - незафиксированные исследователем сведения о больном, которые могли бы повлиять на исход исследования (например, информация об имевших место серьезных нежелательных явлениях);
- III. сфабрикованные (manufactured) данные - данные, которые были вымышлены исследователем, а необходимые для их получения обследования вообще не проводились.

Иногда выделяют «специально приготовленные» (cooking) данные - своего рода альтернатива пропущенным данным, когда исследователь сообщает только о тех результатах обследований, которые поддерживают желаемый вывод.

Нет нужды говорить о недопустимости обмана при проведении клинических исследований - он наносит вред как конкретному проекту, так и обществу в целом. Например, доктор *Francois Brackman* (директор по терапевтическим исследованиям компании *Servier*) считает, что сфальсифицированные данные сыграли основную роль при отзыве с рынка Великобритании препарата хальцион. Британский медицинский совет (*British Medical Council*) регулярно исключает из своего регистра врачей, проявивших нечестность при проведении клинических исследований. FDA постоянно ведет доступный для научной общественности список исследователей, уличенных в обмане.

К сожалению, даже самые жесткие меры не останавливают тех, кто хочет заработать научное имя, ничего при этом не делая. В середине 1990-х годов некто доктор *Malcolm Pearce*, бывший старший консультант госпиталя Св. Георга в Лондоне, не только полностью сфальсифицировал исследование в гинекологии, которое он якобы провел с участием 190 женщин, но и придумал имя фармацевтической компании, которая будто бы являлась спонсором проекта. Удивительно, что никто из его коллег не обратил внимание на то, что такой компании никогда не существовало.

Обнаружение сфальсифицированных данных чаще всего приводит к исключению из анализа всех данных, полученных в этом исследовательском центре. Например, в начале 1990-х годов в США проводилось исследование *US National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*. В одном из центров, который включил в этот проект 354 пациента, был установлен факт фальсификации данных 6 пациентов. Все 354 пациента были исключены из анализа, что, естественно, отразилось на результатах исследования, в котором всего принимало участие 2163 пациента. Если обман обнаруживается в момент рассмотрения материалов в FDA, это грозит компании-спонсору как минимум задержкой регистрации препарата. Агентство обычно требует

проведения повторного анализа результатов и исключения из массива фальсифицированных данных, а иногда и всей информации, полученной в запятнанном центре. Если же обман выявлен после регистрации препарата, FDA может аннулировать разрешение на его медицинское применение. В декабре 2000 г. компания *Johnson & Johnson* выплатила 60 млн. долл. по иску, касавшемуся устройства для определения уровня глюкозы в крови. В основе иска лежало обвинение, что FDA получила неполную информацию о нежелательных явлениях («пропущенные данные»), связанных с использованием этого устройства.

Снизить вероятность фальсификации данных можно следующими способами:

- подбирать исследователей с безукоризненной научной репутацией;
- осуществлять образовательные программы по правилам проведения клинических исследований для членов исследовательского коллектива и обучать их конкретным навыкам работы;
- не включать в проект исследовательские центры, в которых ведется несколько параллельных проектов по схожим показаниям;
- тщательно просматривать первичные документы пациента, уделяя особое внимание признакам, подтверждающим, что пациент действительно существует и ему проведены все необходимые обследования;
- обеспечить качественный мониторинг проекта в целом;
- проводить регулярный аудит исследовательских подразделений.

Слишком хорошие данные в исследовательском центре, особенно по сравнению с другими клиниками, тоже наводят на мысль о фальсификации. Это 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 физикального обследования, идеальное соблюдение пациентами графика визитов. Опытный монитор или аудитор сразу обратит внимание на то, что данные «слишком идеальные, чтобы быть правдой» (*Senerchia C. et al.*) - например, нехарактерное для пожилого возраста мизерное количество сопутствующих заболеваний. Однако и слишком отличающиеся в худшую сторону данные тоже не должны оставаться без внимания - например, одинаково плохая эффективность исследуемого препарата и плацебо в слепых исследованиях. Кроме того, подозрительно выглядят визиты в выходные или праздники или одни и те же часто встречающиеся «любимые» цифры в результатах обследований - в общем, все, что противоречит здравому смыслу и обычной практике. Как в свое

время заметил директор медицинского научного и технологического отдела Ассоциации британской фармацевтической индустрии (ABPI) доктор Frank Wells по поводу одного из случаев обмана, «врачи потратили столько времени на подготовку фальшивых данных, сколько у них вряд ли бы ушло на то, чтобы выполнить свою работу честно».

Если все же существуют достаточные основания предполагать, что исследователь сфальсифицировал данные, монитор и другие сотрудники компании-

спонсора или контратно-исследовательская организация (CRO) должны действовать в соответствии со стандартной процедурой компании, описывающей подобные случаи. Это неприятное событие должно быть исследовано со всех сторон, чтобы избежать повторения подобных случаев в будущем, поскольку использование недостоверных данных и случаи обмана не только ставят под сомнение результаты конкретного проекта, но и дискредитируют в глазах общественности всю индустрию клинических исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.Г. Инициативный отчет о побочных реакциях лекарственных средств. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 27-30
2. Асецкая И.Л. Изыскание и разработка новых лекарственных средств. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 4-11
3. Зубков В.В. Неблагоприятные реакции лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2001, №1, с. 52-60
4. Клинические испытания лекарств // под редакцией Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. – Издательство «Морион», Киев, 2002 г. – 352 стр.
5. Клинические исследования // Мелихов О.Г. - Издательство «Атмосфера», Москва, 2003 г. – 200 стр.
6. Клинический проектный менеджмент: Учебное пособие // Белоусов Ю.Б., Вялков А.И., Белоусов Д.Ю. - Издательство «Геотар-Мед», Москва, 2003 г. – 448 стр.
7. Леонова М.В., Асецкая И.Л. Разработка протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с. 14-17
8. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2002, №1, с. 6-13
9. Мелихов О.Г., Атарщиков Д.С. Нежелательные явления в клинических исследованиях лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2003, №2, с. 11-16
10. Мохов О.И. Заключительный отчет клинического исследования и практика публикаций. // Качественная клиническая практика, 2004, №1, с. 6-10
11. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с. 19-25
12. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №1, с. 8-20
13. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных испытаний в РФ» (утверждено Минздравом РФ 29 декабря 1998 г.)
14. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под редакцией Ю.Б. Белоусова, Москва, 2000 г. – 584 стр.
15. Руководство по клиническим испытаниям III-IV фаз современных фторхинолонов // Мохов О.И., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Фомина И.П., Буданов С.В., Деревянко И.И. Издательство «Растерс», Москва 1998 г.
16. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 18-22
17. Фирсов И.С., Климовская Н.В. Аудит клинического исследования. // Качественная клиническая практика, 2002, №3, с. 10-21
18. Фирсов И.С., Мохов О.И. Мониторинг клинического исследования. // Качественная клиническая практика, 2002, №2, с. 12-17
19. Эммануэл В.Л., Мирошенков П.В. Лабораторные тесты в клинических исследованиях. // Качественная клиническая практика, 2002, №4, с. 11-17