

Стратегия кризис-менеджмента клинических исследований

Д. Ю. Белоусов

Российское общество клинических исследователей, г. Москва

В данной статье предлагается Вашему вниманию систематический план преодоления кризиса и стратегия кризис-менеджмента (Crisis Management) клинических исследований и пострегистрационного применения препаратов при возникновении серьёзных неблагоприятных лекарственных реакций (SAE). Важно заметить, что эта, во многом уникальная дисциплина (кризис-менеджмент), основана на утверждении, что все изменения, какие могут происходить с организацией, следует воспринимать как управляемый кризис. Однако Crisis Management — это и мощнейшее оружие в конкурентной борьбе, методы которого если порой сомнительны, то всегда совершенно законны. Для простоты иллюстрации лучше всего обратиться к голливудскому шедевр «Плутовство или хвост виляет собакой» режиссера Барри Левинсона. Вот одна цитата из фильма: «Почему собака виляет хвостом? Потому что она умнее, чем её хвост! Если бы хвост был умнее, тогда бы он вилял собакой!».

Будучи свободными от негатива априори по отношению к словам «кризис», «TGN1412», «Parexel» и названиям других фирм в статье даётся чёткая последовательность, этапность событий, где собственно кризис — точка перехода из одного состояния в другое (от хорошего к лучшему, от плохого к худшему или лучшему и т.п.). Кризис, к которому фармкомпания и контрактно-исследовательские организации (CRO) не всегда готовы, имеет пять основных составляющих: начало, развитие, усугубление, борьба и последствия.

Обычно, в фармкомпаниях и CRO в самом начале кризиса дело рассматривает либо медицинский директор, либо специалист по постмаркетинговым исследованиям безопасности препарата, либо менеджер по препаратам. Они же делают соответствующее заключение и, в случае необходимости, поднимают тревогу. После этого на многих уровнях организации должны быть приняты быстрые решения, не относящиеся к медицинской сфере. Различные представители высшего менеджмента организации, медицинские руководители, отдел связей с общественностью и ответственный фармацевт (в странах Европы — это «квалифицированное лицо») должны координировать свои действия для преодоления кризиса.

План преодоления кризиса, предложенный в этой статье, на первый взгляд, может показаться слишком подробным, но знание о возможных мерах противодействия кризису окажется полезным для предотвращения риска ущерба компании при её полной неподготовленности к кризису.

Вначале разберем ситуацию на примере недавнего скандала, связанного с проведением в Англии испытания препарата TGN1412. Вот только некоторые шокирующие читателей заголовки статей, посвященных инциденту с TGN1412:

- Британские врачи сообщают об улучшении состояния жертв медицинского эксперимента
- Британцы, на которых испытывали немецкое лекарство, до сих пор в тяжелом состоянии
- Вылечить не отравив
- Добровольцы стали слонами
- Життя наше — копейка?
- Интервью выжившего студента
- Испытания нового препарата TGN1412, проведенные в лондонской больнице «Нортвик Парк», привели к трагическому исходу
- Лекарства убийцы
- Медицинские препараты: спасение или смерть?
- Новое лекарство изуродовало добровольцев
- Новое лекарство отправило людей
- Они пали с ног как костяшки домино...
- Подопытные британцы находятся при смерти
- Пострадавшие добровольцы срывали одежду и кричали
- Сделавшее испытателей инвалидами лекарство вызывало побочные эффекты у животных
- Состояние британцев, испытывавших новое лекарство, остается критическим
- Страшный эксперимент врачей оставил добровольцев инвалидами
- Трагедия по всем правилам
- Человеку-слону разнесло голову
- Шесть британцев попали в реанимацию после испытания лекарства компании Parexel
- Я доверил Parexel свою жизнь

К счастью, кризисные ситуации, подобные этому печальному событию, встречаются не часто. Именно из-за редкости серьезных кризисов фармакологические компании часто оказываются не готовыми к принятию мер по разрешению кризиса в кратчайшие сроки и с минимальными потерями.

Кризис состоит из пяти основных этапов:

- 1) начало,
- 2) развитие,
- 3) усугубление,
- 4) борьба,
- 5) последствия.

Начало кризиса

Шестеро англичан, принимавших участие в клинических испытаниях нового лекарственного препарата, в тяжелом состоянии госпитализированы в отделение интенсивной терапии лондонской больницы

«По данным врачей, госпитализированные страдают множественным поражением внутренних органов. Состояние двух больных оценивается как критическое, еще четверо находятся в стабильно тяжелом состоянии.

Все шестеро были наняты компанией Parexel для участия в первом этапе клинических испытаний лекарственного средства, предназначенного для борьбы с хроническими воспалительными процессами при таких заболеваниях как ревматоидный артрит и лейкемия. Заработок добровольцев составлял 150 фунтов в сутки.

Из восьми участников испытаний двое получали плацебо. Получавшие настоящий препарат почувствовали резкое ухудшение самочувствия через несколько часов после начала эксперимента.

По словам представителей Parexel, организаторы строго придерживались действующих стандартов и инструкций по проведению клинических испытаний. Проходивший испытания препарат был ранее успешно опробован на животных.»

Вовлеченные стороны:

- СМИ;
- компания Parexel;
- добровольцы;
- общественность;
- врачи;
- госпиталь.

Развитие кризиса

Препарат TGN1412, испытывавшийся на добровольцах в Великобритании, имел генно-инженерное происхождение

«В прошлый понедельник при проведении испытаний препарата TGN1412, который был создан немецкой компанией Boehringer Ingelheim для лечения артрита, лейкемии и множественного склероза, резко ухудшилось состояние шести добровольцев. Их коллеги, при-

нявшие «пустышку» (плацебо) говорили, что люди «сыпались как домино», у них отказывали органы.

Лишь на этой неделе трое из шести добровольцев были отключены от аппаратов, поддерживающих в них жизнь, и в их состоянии наблюдаются некоторые улучшения. Остальные пока находятся в крайне критическом положении.

До сих пор неясно, что могло вызвать такую реакцию, ведь пациенты получили лишь одну пятисотую дозы, которая проявила себя как токсичная на животных. К тому же препарат вызвал у людей совершенно иную реакцию, чем у обезьян, что специалисты до конца также пока объяснить не могут.

«Сама последовательность проявления различных реакций у этих людей является совершенно уникальной», — комментирует Ганеш Сантаралингэм, руководитель отделения интенсивной терапии госпиталя Нортвик Парк, Лондон, в котором проходят лечение добровольцы. Отмечается, что препарат имел не «привычное» химическое, а генно-инженерное происхождение, являлся комплексом, содержащим гены человека и мыши. Это также необходимо учесть при определении источника возникшей проблемы.

«Пока не вынесено ни одного официального определения относительно причин трагедии», — комментируют в Агентстве по регулированию лекарственных и оздоровительных препаратов Великобритании, которое ведет собственное расследование. Однако пока полиция к делу приступила лишь номинально. Нет доказательств совершения преступления — злонамеренных манипуляций с экспериментальными медикаментами. Специалисты также говорят, что негативный эффект на здоровье человека, скорее всего, в принципе невозможно было бы определить при испытаниях на животных.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- немецкая компания Boehringer Ingelheim;
- Британское агентство по использованию лекарственных препаратов и товаров медицинского назначения (MHRA);
- руководитель отделения интенсивной терапии госпиталя Нортвик Парк;
- полиция.

Надзорные органы не нашли нарушений в протоколах испытаний препарата TGN1412

«Клинические испытания препарата TGN1412 проводились в точном соответствии с действующими правилами проведения подобных исследований. Об этом заявили сегодня представители Британского агентства по контролю за медицинской продукцией и лекарственными препаратами.

По данным Агентства, компания, проводившая испытания, не несет ответственности за побочные эффекты, из-за которых шесть человек, принявших препарат, оказались в реанимации. Проведенная Агентством проверка не выявила нарушений в дозировке препарата или в технологии его производства.

В ходе клинических испытаний препарат TGN1412 вызвал у принимавших его добровольцев тяжелые аллергические реакции, обширный воспалительный процесс и множественные поражения внутренних органов.

Испытания нового препарата проводились американской компанией Parexel по заказу германской фирмы-разработчика TeGenero. Parexel и TeGenero не раз заявляли, что все этапы эксперимента проводились в строгом соответствии с существующими нормами безопасности.

В настоящее время пять из шести принимавших участие в испытаниях молодых людей уже выписаны из больницы. Состояние шестого больного, длительное время находившегося на грани между жизнью и смертью, также значительно улучшилось.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- германская фирма-разработчик TeGenero.

Британские врачи сообщают об улучшении состояния жертв медицинского эксперимента

«Врачи клиники Northwick Park сообщают о значительном улучшении состояния двух участников испытаний препарата TGN1412, наиболее серьезно пострадавших в результате медицинского эксперимента.

В настоящее время врачи квалифицируют состояние одного из этих больных как стабильно тяжелое. У второго пострадавшего также наблюдаются определенные улучшения, однако его состояние по-прежнему оценивается как критическое.

Еще четверо добровольцев, получивших препарат, продолжают оставаться в отделении интенсивной терапии, но чувствуют себя значительно лучше. По словам медиков «сейчас они постепенно восстанавливают силы и подвижность, и им удастся достичь значительных успехов».

Британское агентство по контролю за оборотом лекарств и товаров медицинского назначения приступило к расследованию обстоятельств клинических испытаний, опечатав офисы компании Parexel и изъяв документацию, имеющую отношение к эксперименту.»

В расследовании принимают участие сотрудники Скотланд-Ярда

«Разработчиком TGN1412 является немецкая компания TeGenero. Ранее представители TeGenero сообщили журналистам, что в ходе лабораторных опытов новый препарат вызвал отеки лимфатических узлов у двух подопытных обезьян. Эти побочные эффекты были сочтены незначительными, после чего новый препарат был признан готовым к клиническим испытаниям».

Дополнительно вовлеченные стороны:

- полиция (сотрудники Скотланд-Ярда).

Двое из шести доставленных в больницу людей остаются в критическом состоянии

«Врачи лондонской клиники Нортвик Парк, продолжающие бороться за жизнь участников испыта-

ний нового медицинского препарата, госпитализированных в тяжелом состоянии 15 марта, обратились к международным экспертам в области токсикологии и иммунологии с просьбой оказать содействие в определении причин тяжелейших симптомов, наблюдаемых у больных.

Двое из шести доставленных в больницу людей остаются в критическом состоянии — они находятся в глубокой коме и подключены к аппаратам искусственного дыхания. Самочувствие остальных больных несколько улучшилось.

По словам заведующего отделением интенсивной терапии клиники Нортвик Парк доктора Ганеша Сантаралингэма, симптомы, наблюдаемые у пациентов, известны врачам лишь отчасти и никогда ранее не встречались в подобной комбинации. Доктор Сантаралингэм добавил также, что сейчас еще слишком рано делать прогнозы о вероятности полного выздоровления кого-либо из больных.

Сразу после начала испытаний препарата под рабочим названием TGN1412, проводившихся компанией Parexel по заказу немецкой компании-разработчика TeGenero, у шести участников эксперимента, которым было введено лекарства, начались приступы удушья, жар, рвота и сильнейшие боли в мышцах. Врачи констатировали у них множественную дисфункцию внутренних органов, вызванную воспалительными процессами, очевидно спровоцированными веществами, входившими в состав испытываемого препарата. Тяжелейшие отеки мягких тканей до неузнаваемости изменили внешность некоторых больных. По словам очевидцев, один из пострадавших, состояние которого было наиболее тяжелым, в результате отеков «стал похож на человека-слона».

По замыслу разработчиков, препарат TGN1412, представлявший собой искусственно синтезированное моноклональное антитело, предназначался для лечения хронических воспалительных процессов, возникающих при таких заболеваниях как ревматоидный артрит и лейкопения.

Представитель TeGenero Томас Ханке выразил глубокое сожаление в связи с произошедшим и принес родственникам пострадавших официальные извинения от лица руководства компании. Ранее компания Parexel, проводившая тестирование TGN1412, заявила, что условия проведения клинических испытаний полностью отвечали стандартам, действующим в Великобритании, и что перед началом испытаний лекарство было успешно протестировано на животных.

В то же время, по информации британского издания The Independent, Parexel первоначально намеревалась проводить тестирование TGN1412 в Германии, однако немецкий Институт Поля Эрлиха обнаружил ряд недочетов в протоколе исследования и отказался предоставить компании лицензию на проведение опытов с участием добровольцев. После устранения недочетов Parexel в конце концов добились разрешения

немецких инстанций на проведение испытаний, однако затем было принято решение провести их на территории Великобритании.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- международные эксперты в области токсикологии и иммунологии;
- очевидцы;
- представитель TeGenero г-н Томас Ханке;
- немецкий Институт Поля Эрлиха;
- немецкие инстанции;
- все фирмы-разработчики лекарств на основе моноклональных антител — косвенным образом скандал влияет и на их репутацию.

Сделавшее испытателей инвалидами лекарство вызвало побочные эффекты у животных

«Предварительные испытания на животных лекарства, отправившего на больничную койку шестерых участников медицинского эксперимента в Британии, сопровождались побочными эффектами. Об этом сообщила немецкая компания-разработчик нового препарата.

Согласно заявлению представителей TeGenero, в ходе испытаний препарата TGN1412 на обезьянах, у животных было зафиксировано набухание лимфатических узлов.

По данным компании TeGenero, набухание лимфатических узлов, выявленное после введения TGN1412 у подопытных обезьян, было незначительным. Организаторы эксперимента известили о нем контролирующие инстанции и добровольцев, готовившихся испытать препарат на себе. TGN1412 был предназначен для лечения хронических воспалительных процессов при таких заболеваниях как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и лейкемия.

По данным врачей клиники Нортвик Парк, в течение последних нескольких дней состояние троих пострадавших значительно улучшилось, что позволило медикам отключить их от аппаратов искусственного дыхания. Четвертый больной находится в сознании, однако пока не может дышать самостоятельно. В то же время состояние двух других пациентов продолжает оставаться критическим. Врачи отказываются пока делать прогнозы об их шансах на выздоровление.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- все фирмы, производящие доклинические испытания лекарственных препаратов на животных.

Двое участников испытаний нового лекарства выписаны из лондонской больницы

«Двое из шести участников клинических испытаний нового лекарства выписаны из лондонской больницы Нортвик Парк. По словам врачей, лечение этих больных принесло «превосходные результаты», и в настоящее время они могут продолжить восстановление дома.

Самочувствие других троих добровольцев, пострадавших в ходе эксперимента, также значительно улуч-

шилось. Один больной продолжает оставаться в критическом состоянии.

Адвокат, представляющий интересы четверых пострадавших, заявил журналистам, что его клиенты намерены потребовать у проводивших испытания компаний компенсации за причиненный их здоровью ущерб.

Представители Parxel не раз заявляли, что эксперимент проводился в строгом соответствии с действующими правилами по проведению клинических испытаний.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- адвокат пострадавших.

Усугубление кризиса

Участник неудачных испытаний препарата TGN1412 дал первое интервью

«31 марта 2006 г. один из участников неудачных клинических испытаний лекарственного препарата TGN1412 дал интервью британскому изданию The Sun.

Речь идет о 24-летнем студенте Наве Модии (Nav Modi), одном из шести добровольцев, госпитализированных в тяжелом состоянии после начала клинических испытаний лекарственного препарата, предназначенного для лечения хронических воспалительных процессов. Именно его британская пресса окрестила «человеком-слоном» после того, как журналистам стали известны подробности произошедшего с участниками испытаний. Острая аллергическая реакция на препарат привела к тяжелейшим отекам, до неузнаваемости изменившим внешность Модии: по утверждениям очевидцев, в результате отека его голова увеличилась в размерах в два-три раза. В своем первом с момента выхода из больницы интервью Модия рассказал журналистам, что почувствовал резкое ухудшение самочувствия примерно через час после приема препарата. Он стал звать на помощь и жаловаться на острую боль, однако подошедшая к нему медсестра попросила его соблюдать спокойствие и предложила таблетку парацетамола. Спустя некоторое время, когда приступы боли усилились, на Модию надели кислородную маску.

Перед началом испытаний добровольцев заверили в том, что препарат был успешно опробован на обезьянах и не вызвал у них никаких побочных эффектов. Кроме того, им пообещали, что доза введенного вещества будет в 500 раз меньше той, которую получили животные.

«Мы были уверены в своей безопасности. Я доверил Parxel свою жизнь, однако теперь понимаю, что был бы сейчас мертв, если бы врачи не подоспели вовремя и я оставался бы там чуть дольше. Они обращались с нами не лучше, чем с животными в своих лабораториях», — заявил Модия журналистам.

Двое из шести участников испытаний были выписаны из больницы 29 марта. Один пострадавший продолжает оставаться в критическом состоянии. Состояние остальных не вызывает беспокойства у медиков.

За участие в испытаниях добровольцы должны были получить по 2000 фунтов. На эти деньги Модди собирался купить себе лэп-топ. Ранее он принимал участие в испытаниях лекарства от малярии, также проводившихся компанией Paraxel, после чего у него началось обильное выпадение волос и частые приступы диареи.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- 24-летний студент-доброволец, «человек-слон» Nav Modi;
- медсестра;
- деньги.

Жертва медицинского эксперимента может лишиться пальцев на руках и ногах

«Британец, наиболее серьезно пострадавший в ходе клинических испытаний нового медицинского препарата, может лишиться пальцев на руках и ногах.

20-летний Ryan Wilson (Райан Вильсон) — единственный из 6 госпитализированных в марте добровольцев, до сих пор остающийся в лондонской больнице Нортвик Парк. По мнению врачей, его пребывание там может продлиться еще полгода.

В воскресенье Райан Вильсон дал интервью британскому изданию News of the World.

Как и другие участники испытаний, Вильсон почувствовал себя плохо сразу после приема препарата. В момент госпитализации он находился в бессознательном состоянии и пришел в себя лишь после трех недель интенсивной терапии. Врачи зафиксировали у него тяжелые поражения ряда жизненно важных органов, а также пневмонию и заражение крови.

Из-за нарушения кровоснабжения конечностей ступни и кисти рук Вильсона почернели, как после тяжелого обморожения. В настоящее время медики полагают, что из-за начавшейся сухой гангрены их пациент, скорее всего, лишится пальцев на руках и ногах.

По словам Вильсона, он намеревался потратить 2000 фунтов, обещанные добровольцам организаторами эксперимента, на оплату уроков по вождению автомобиля.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- тяжело пострадавший 20-летний Ryan Wilson.

Шесть человек, перенесших множественную полиорганную недостаточность после участия в испытании лекарственного средства, боятся, что они не получат адекватную компенсацию. Пострадавшим в ходе исследований предложили по 5 тыс. фунтов

«Адвокат Martyn Day из фирмы Leigh, Day & Co, действующий от лица четырех пострадавших, сказал, что «немецкий производитель лекарственного средства компания TeGenero имеет страховку испытания только на 2 миллиона фунтов стерлингов, которой явно не достаточно для покрытия причиненного ущерба. Это было первое лекарство, которое фирме TeGenero было

поручено производить. Компания была организована венчурным (рискованным) капиталом и поэтому есть опасения, что организаторы фирмы могут просто удалиться.»

Адвокаты четверых пациентов, у которых были отмечены серьезные побочные реакции в ходе клинических испытаний препарата TGN1412, сообщили, что производитель, компания TeGenero, согласилась выплатить им по 5 тыс. английских фунтов при условии включения в соглашение пункта об отсутствии претензий, разрешаемых в судебном порядке. Бывшие участники исследования отказались принять это предложение, но TeGenero утверждает, что оно остается в силе. Адвокаты четверых мужчин-волонтеров подчеркнул, что было бы совершенно неприемлемо пытаться переубедить тех, кто перенес тяжелые страдания, участвуя в испытаниях.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- адвокат пострадавших — Martyn Day;
- адвокатская фирма Leigh, Day & Co;
- страховая компания;
- организаторы фирмы TeGenero.

Борьба с кризисом

Новый иммуномодулирующий препарат вызвал тяжелые побочные эффекты в клиническом испытании на людях

«Экспериментальный препарат, антитела TGN1412, предназначенный для модификации иммунного ответа с целью достижения антиканцерогенного эффекта, а также для терапии ревматоидного артрита, вызвал при проведении клинического испытания у всех пациентов, принимавших в нем участие, выраженную полиорганную недостаточность.

Показательным является тот факт, что при испытаниях на животных препарат имел положительный эффект, что лишний раз продемонстрировал, что животные модели не были и никогда не будут полностью адекватны полноценному клиническому испытанию.

Механизм действия препарата связан со стимулированием Т-клеток путем связывания с рецептором CD28, и предположительно при применении на людях возникла гиперактивность иммунной системы с массивным выбросом цитокинов и последующей полиорганной недостаточностью».

Дополнительно вовлеченные стороны:

- Т-клетки;
- цитокины.

Мышь не может служить прототипом человека

«Лекарственное средство TGN1412, ставшее причиной трагедии, — препарат на основе моноклональных антител — стимулирует производство Т-лимфоцитов, призванных улучшить контроль над функционированием иммунной системы.

На начальном этапе разработкой препарата TGN1412 занимался профессор Томас Хуниг, руководитель отделе-

ния иммунологии в Университете Вюрцбурга и основатель немецкой биотехнологической компании TeGeno. В 1997 году он открыл, что молекула, которая называется CD28, положительно воздействует на иммунную систему мышей и крыс, активизируя ее борьбу с раковыми клетками. Профессор Хуниг проводил испытания на грызунах, вводя им молекулу CD28, чтобы управлять деятельностью лимфоцитов — белых кровяных клеток, работа которых играет решающую роль в функционировании иммунной системы. По его словам, ни у мышей и крыс, на которых проводил эксперименты он сам, ни у кроликов и обезьян, на которых проверяли воздействие моноклональных антител другие ученые, никаких отрицательных реакций не наблюдалось.

Предполагалось, что TGN1412 поможет восполнить недостаток В-лимфоцитов в крови пациентов, страдающих от В-клеточного хронического лейкоза, и «отключить» воздействие Т-клеток, избыток которых вызывает развитие аутоиммунных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита.

«Данные доклинических исследований подтверждали, что у мышей Т-клетки реагировали на стимуляцию антителами таким образом, что вызывали подавление иммунитета. Я могу сказать точно, что люди, отвечающие за технику безопасности в TeGeno, полностью соблюдали все правила по доклиническим исследованиям», — рассказал профессор Хуниг. Он подчеркнул также, что животные в ходе экспериментов получали дозы лекарства в 250 раз более сильные, чем те, что были даны людям, и что появившиеся слухи о смерти подопытной собаки, получившей дозу TGN1412, являются вымыслом. По его словам, если бы тесты на животных показали даже малейшую интоксикацию, Британское агентство по использованию лекарственных препаратов и товаров медицинского назначения (MHRA) не дало бы добро на проведение опытов на людях.

Со своей стороны, представители MHRA подтвердили, что вся информация о результатах лабораторных исследований лекарства и опытов на животных была внимательно изучена экспертами этой организации, прежде чем 27 января компании было разрешено провести эксперимент на людях. По их словам, единственное отступление от протокола заключается в том, что, поскольку доклинические исследования не показали признаков интоксикации животных, лекарство было введено всем добровольцам одновременно, без соблюдения обычного двухчасового интервала.

Обычно первая доза вещества, вводимого людям во время исследований, по крайней мере, в 100 раз меньше, чем та, которая показала себя безопасной во время опытов на животных. В случае с TGN1412 доза была в 500 раз меньше, чем та, которую до этого давали обезьянам. Камилло Колако, главный научный сотрудник специализирующейся на иммунологии британской компании Immunobiology Ltd., назвал трагедию поводом задуматься о недостатках доклинических исследований на животных. «Чем больше мы узнаем об иммун-

ной системе, тем больше мы понимаем, что мышь не может служить прототипом человека», — заявил он.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- мыши, крысы, кролики, и т.д.;
- профессор Томас Хуниг, руководитель отделения иммунологии в Университете Вюрцбурга и основатель немецкой биотехнологической компании TeGeno;
- Камилло Колако, главный научный сотрудник специализирующейся на иммунологии британской компании Immunobiology Ltd.

Последствия кризиса

Запрет на лечение антителами станет катастрофой

«Моноклональные антитела — мощное оружие избирательного действия, которое в идеале должно воздействовать на специфические протеины, находящиеся на поверхности больных клеток, — объясняет профессор Карел Сикора из Императорского колледжа Лондонского университета, специалист по раковым заболеваниям. Антитела широко используются для лечения рака. Их цель — активизировать клетки, снижающие anomalно сильный иммунный ответ человеческого организма, вызывающий развитие раковых заболеваний».

Однако вместо того, чтобы замедлить работу иммунной системы добровольцев, препарат TGN1412 сверхактивизировал ее. После поступления в кровь антитела еще очень долго продолжали циркулировать в кровеносной системе пациентов, что усугубило ситуацию. Профессор Грегори Уинтер, глава отделения молекулярной биологии Совета по медицинским исследованиям Великобритании, говорит, что «моноклональные антитела, введенные в человеческий организм, запускают очень мощные процессы, и сложно предположить заранее, насколько сильной будет ответная реакция».

«Для того чтобы активизировать ответ иммунной системы нужной мощности, нужна сверхчеловеческая точность. Достаточно ошибиться на микроскопически малые доли вещества, и антитела атакуют все клетки человеческого организма, а не только больные. А поскольку молекула CD28 попадает в кровеносную систему и остается там долгое время, устранить «перегрев» иммунной системы в короткие сроки невозможно».

Другие препараты, работающие на антителах, такие как Herceptin (лекарство от рака молочной железы), Avastin (лекарство от рака кишечника) или Humira (средство от инфекционного артрита), являются относительно безопасными, поскольку действительно снижают иммунный ответ организма. Однако инцидент с TGN1412 может оказать негативное воздействие на дальнейшие исследования в области лечения рака моноклональными антителами.

«Существует множество препаратов, основанных на антителах, которыми успешно лечат тысячи раковых больных по всему миру. Случившееся может вызвать запрет на дальнейшее развитие терапии антителами, а

это станет катастрофой для людей, страдающих от артрита и лейкемии», — говорит директор Центра клинических исследований Великобритании профессор Крис Хиггинс.»

Дополнительно вовлеченные стороны:

- люди, страдающие от артрита и лейкемии;
- профессор Карел Сикора, специалист по раковым заболеваниям (Императорский колледж Лондонского университета);
- профессор Грегори Уинтер, глава отделения молекулярной биологии Совета по медицинским исследованиям Великобритании);
- профессор Крис Хиггинс, директор Центра клинических исследований Великобритании);
- препараты на основе моноклональных антител, в том числе Герцептин, Авастин и Humira.

Основные выводы кризиса с TGN1412

Как видно из публикаций в СМИ, неожиданное появление серьезных неблагоприятных лекарственных реакций при испытании нового препарата TGN1412 повлекло за собой прекращение дальнейшей разработки препарата. Разумеется, скандал нанес огромный ущерб репутации исследовательской фирме. Но еще более серьезным последствием кризиса кажется возможность того, что он окажет негативное влияние на уже зарегистрированные на рынке похожие средства, а также испортит репутацию других фирм, занимающихся сходными разработками, и лиц, чьи имена фигурировали в прессе.

Недостаточная и плохо продуманная, беспорядочная подготовка может обострить кризис до непредсказуемых размеров. Как видно из представленного примера с препаратом TGN1412 подготовка к развитию подобных трагических событий была неявной и неформальной.

К счастью, кризисные ситуации, подобные этой, встречаются не часто. Именно из-за редкости серьезных кризисов фармакологические компании часто оказываются не готовыми к ним.

Стратегия кризис-менеджмента

Менеджмент кризиса, вызванного проблемой безопасности лекарственного средства, должен быть организован таким образом, чтобы максимально ограничить пагубные последствия как в момент возникновения кризиса, так и в дальнейшем. В любой момент превыше всего должен стоять интерес испытуемого (добровольца) или пациента и хорошая репутация компании, а сама компания должна выступать в качестве ответственной структуры, этично реагирующей на непредвиденный риск.

Основные цели кризис-менеджмента

Во время кризиса главная цель — это избежать уже предсказуемого появления новых неблагоприятных

реакций, «паралича» компании, замешательства и принятия противоречивых решений, а также сохранить то, что ещё осталось от репутации забракованного препарата. Очень важно быстро принимать правильные решения.

В конце кризиса основной целью является правильный контроль за испытуемыми и выдача компенсаций за любые неблагоприятные реакции, а также поддержание репутации компании с целью сохранения будущего других препаратов, выпускаемых фармацевтической фирмой или проводимых CRO исследований. Для достижения данной цели фармацевтической фирмой или CRO могут быть предприняты следующие меры:

- *внутри компании:* предотвратить нежелание медицинских представителей фирмы продолжать продажи или исследования с последующим снижением уровня продаж или «утечки мозгов»;
- *за пределами компании:* поддержание доверия регулирующих органов здравоохранения, врачей, населения и средств массовой информации.

Общие принципы стратегии

Вне зависимости от специфичности кризиса, для его решения должны быть применены определённые общие принципы. Необходимо предвидеть, определить кризис и реорганизовать ресурсы компании для наиболее эффективного его преодоления.

Предвидение кризиса. Необходимо организовать мониторинг безопасности лекарственного средства путём идентификации потенциальных рисков (препараты, которые могут вызвать серьёзные неблагоприятные явления и определение их типа), а также отслеживание их через такие индикаторы как степень тяжести, частота их появления или даже определение предшествующих признаков (даже незначительных).

Очень важно учитывать регулируемую ситуацию во всех странах, где зарегистрированы препараты компании или проводятся клинические исследования. Изучение кризисов, уже преодоленных руководителями других компаний, даёт возможность увидеть различные проблемы, не участвуя в их решении и, таким образом, накопить предварительный опыт в отношении редких затруднительных ситуаций.

Предвидение кризиса должно заключаться в изыскании средств борьбы с ним: письменного опробованного экстренного плана действий. Для этого должны быть заранее подготовлены организационные процедуры и должна быть создана группа по преодолению кризиса, которую обучают быстрому реагированию на потенциальный риск, знакомят со средствами борьбы с кризисом и их использованием. Такой план нуждается в регулярной апробации. Проведение «репетиций» по

предпринимаемым мерам даёт возможность проверить, насколько возможно вмешательство в процесс, причём оно не должно быть теоретическим и должно полностью соответствовать запланированной схеме действий (Стандартным Операционным Процедурам — SOPам).

Изолирование кризиса. Для того чтобы предотвратить «паралич компании», целесообразно провести чёткое разграничение между тем, что вовлечено и тем, что не вовлечено в кризис. Необходимо различать коммуникационный и технический менеджмент кризиса для обеспечения защиты лиц, разрабатывающих и применяющих на практике технические решения кризиса. Кроме того, для сохранения градации уровней вмешательства должны быть приняты усилия, чтобы не допустить постоянного нахождения высшего менеджмента, несмотря на прямое участие в процессе борьбы с кризисом, на «линии фронта».

Реорганизация обязанностей с целью преодоления кризиса. В условиях кризиса требуется реорганизация: перераспределение обязанностей и создание новых планов действий путём централизации технических решений и коммуникации, изыскания средств, необходимых для предотвращения потока проблем, связанных с логистикой, которые могут парализовать деятельность (оборудование, бюджет, привлечение помощи извне и т.д.).

Эффективная связь с общественностью. Эффективность коммуникации обеспечивает следование определённым принципам. Во-первых, каждый раз допускается продвижение лишь одной идеи, что предотвратит возникновение противоречивых сведений. Далее, допускается распространение только правдивой информации во избежание противоречий, которые могут разрушить репутацию фирмы, составленную перед кризисом. Если ответы на все вопросы не известны, нужно дать доступную информацию, отдельно отметив при этом, что компания прилагает все усилия, чтобы прояснить ситуацию по проблемам, которые ещё не были надлежащим образом разрешены. Как только о кризисе становится известно широким массам, очень важно организовывать регулярные пресс-брифинги, даже в условиях отсутствия полной информации. Это убедит корреспондентов, что они находятся в курсе последних новостей, и предотвратит появление необоснованных заявлений и слухов. Каждое выступление на публике должно быть изучено постфактум для оптимизации последующих. Поэтому они всегда должны проводиться в присутствии сотрудников фирмы, играющих роль «неинформированных» критических свидетелей. Они должны систематически записываться для повторного прослушивания и видеопросмотра с целью анализа.

Наконец, необходимо организовать как внутреннюю, так и внешнюю циркуляцию сообщения. Внут-

ри компании должны предприниматься усилия, чтобы сотрудники узнали о кризисе или следили за его течением не только через средства массовой информации. Остаётся риск того, что они прекратят сотрудничество с фирмой, где они работают, а также начнут искажать полученную информацию или станут распространять информацию, отличающуюся от полученной внутри организации. За пределами компании её сотрудники не должны упускать из виду своих самых важных партнёров: регулирующие органы здравоохранения, исследователей, центры по контролю за побочными эффектами, врачей, выписывающих рецепты, фармацевтов и т.д.

Чтобы обеспечить получение ими информации целесообразно нанять специально обученных ответственных лиц.

Организация мониторинга кризиса — это план действий в чрезвычайных обстоятельствах

Целью организации мониторинга является идентификация и скрининг потенциальных рисков, сопряжённых с кризисом, для оперативного созыва совещания группы по преодолению кризиса и наиболее эффективного решения проблемы (если это необходимо).

Состав группы по преодолению кризиса включает в себя менеджера по препарату или лицо, ответственное за безопасность лекарственных средств (выявляет и ведёт контроль над потенциальными рисками), и хотя бы одного человека, представляющего регулируемую группу и отдел маркетинга (особенно, если лекарственное средство вышло на рынок). Этот состав зависит от структуры компании. В зависимости от степени риска возникшей проблемы, группа по преодолению кризиса может состоять из одного человека. Для быстрого принятия решений количество участников процесса должно оставаться ограниченным.

Средства, используемые группой по преодолению кризиса (табл. 1). Группа по выходу из кризиса должна иметь определённое количество источников информации для изучения любых серьёзных признаков дальнейшего развития проблемы или ухудшения ситуации. К ним могут относиться:

- отчёты по токсикологии и доклинических исследований по фармакологии (резюме, брошюры исследователей или, при необходимости, полные отчёты);
- отчёты о клинических исследованиях, информация по которым предоставляется лицами, ведущими клинические исследования;
- базы данных по клиническим исследованиям (количество пациентов, лечившихся препаратом, количество полученных доз и продолжительность лечения), появление симптомов в лёгких формах и т.д.);

Средства, применяемые группой по преодолению кризиса

Группы	Средства
Средства информации	• видео, ТВ программы, радио, газеты, журналы
Средства внешней связи	• телефон, факс • телефонные номера центров по контролю за неблагоприятными явлениями, регулирующих органов, исследователей, фармакологов, профессоров, врачей и фармацевтов, сотрудников компании • названия и адрес типографии, транспортной компании, работающих оперативно даже в нерабочие часы • пресс-агентства • средства внутренней связи • секретари • телефоны сотрудников фармацевтической компании, людей, принимающих решения или их заместителей • журнал учёта всех поступивших сведений • копии всех распространявшихся сведений: на бумаге, видео, аудиокассетах CD и других носителях
Средства для работы	• комната для совещаний, бюджет, загранпаспорта, билет, деньги (лучше наличные)

- базы данных по до- и постмаркетинговым исследованиям о безопасности лекарственного средства и/или отчёты для регулирующих органов здравоохранения, менеджеров по продажам фармацевтических препаратов, отчёты по объёмам продаж, резюме основных характеристик продукта, эпидемиологические исследования;
- ссылки из литературных источников и т. п.

Меры, используемые группой по преодолению кризиса.

Ответственные за безопасность изучаемого лекарственного средства должны определить размеры кризиса для каждого нового препарата, разработанного и/или поступившего на рынок, и должны лично нести ответственность за каждое изученное и/или полученное новое показание. Данный специалист обязан систематически отслеживать появление серьёзных неблагоприятных лекарственных реакций, которые могут возникнуть.

Специалист по безопасности лекарственного средства устанавливает тип и причинно-следственную связь их появления и классифицирует их в соответствии с доступными источниками информации, например:

- химическая структура;
- токсикологические и доклинические фармакологические сведения о составе и терапевтическом классе препарата;
- сведения о безопасности и эффективности, полученные по результатам клинических исследований препарата и/или других препаратов аналогичного класса, с учётом дозировок и продолжительности курса лечения, а также количество пациентов, находившихся на лечении, для того, чтобы иметь хотя бы приблизительную информацию о размерах риска (эта информация может быть лишь приблизительной для расчёта относительно конкретного лекарственного препарата или его терапевтического класса);
- доступные эпидемиологические сведения;
- все известные неблагоприятные явления

препарата и других препаратов аналогичного класса, отображённые в медицинской литературе.

Критерии определения причинно-следственной связи неблагоприятных лекарственных реакций ВОЗ

Достоверная — клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препарата, и которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний, влиянием других факторов и химических соединений. Проявления побочных реакций регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

Вероятная — клинические проявления, включающие нарушение лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Реакция на повторное назначение не известна.

Возможная — клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

Сомнительная — клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, но нет четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

Условная — клинические проявления, включая нарушения лабораторных показателей, отнесенные к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки)

или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

Не поддающаяся оценке (классификации) — сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации.

Такой анализ может быть произведён головной компанией, исследования могут быть продолжены дочерними, в зависимости от подтверждённых сведений на местах. Полученные результаты фиксируются в форме регулярно обновляемого документа с проставленной датой, закреплённого подписью.

Ответственные за безопасность лекарственного средства отслеживают все первичные симптомы и составляют регулярно обновляемые таблицы, фиксирующие внутренние и внешние «сигналы тревоги», соответствующие каждому обнаруженному риску, связанному с применением препарата. Это может быть, например, присутствие или изменение количества серьёзных неблагоприятных реакций (например, лекарственный гепатит), или первичные симптомы (повышение уровня печёночных ферментов в крови).

Во время кризисного мониторинга важно сразу найти специалистов извне, способных вмешаться в зависимости от подозреваемых рисков (специалистов по болезням печени, гематологов и др.) и спросить их совета в оценке каждого случая (систематически, если случаи тяжёлые и неоднозначные). Специалисты должны выступать в качестве своего рода гарантии, поддерживая решения, принимаемые компанией. Специалисты внутри фармацевтической фирмы (или CRO) или даже члены группы по преодолению кризиса также могут оказать существенную помощь.

Ответственный за безопасность лекарственного средства информирует группу по преодолению кризиса обо всём происходящем во время совещаний, проводящихся либо на регулярной основе, либо созываемых в экстренном порядке по мере необходимости. Перед каждым совещанием всем его участникам должна раздаваться подробная повестка дня. Факты, запечатленные в письменной форме, выносятся на обсуждение. Составляется резюме совещания. Его участники обсуждают целесообразность возможного контакта с органами здравоохранения. Отдел по ведению документации делает подборки информации, предназначенной для специализированных изданий и для распространения среди широких масс населения.

В зависимости от обстоятельств группа по мониторингу кризиса может предложить генеральному директору активизировать либо докризисную ситуацию, либо действия группы по преодолению кризиса. Докризисная ситуация даёт основание активным членам группы по мониторингу организовывать более частые совещания и уделять больше внимания мониторингу первичных симптомов. Не дожидаясь начала кризиса, следует обратиться за помощью к специалистам за пределами компании. После каждого совещания должен оперативно составляться отчёт.

Все документы должны быть тщательно изучены, а принимаемые решения должны фиксироваться на бумаге и как можно дольше храниться (до 15 лет).

Группа по преодолению кризиса

Цели группы по преодолению кризиса — принимать быстрые решения, необходимые для того, чтобы преодолеть технические проблемы и поддерживать контакт со средствами массовой информации (СМИ). Ситуация тем более ухудшится, если о кризисе будут знать не только специализированные медицинские издания, но и другие средства массовой информации, обеспечивающие быстрое и широкое распространение полученных сведений. В этом случае информация будет доступна не только нескольким журналистам и врачам, но и широким слоям общественности.

Созывается совещание центра по преодолению кризиса, который даёт отчёт о структурном составе группы.

Состав группы по преодолению кризиса. В табл. 2 перечислены средства, применяемые группой по преодолению кризиса.

К мерам, предпринимаемым группой по преодолению кризиса, относятся *совещания*. Автоматически все посторонние дела, совещания, командировки и отпуска задействованных лиц — членов группы по преодолению кризиса и их ассистентов, отменяются. Совещательная комиссия обеспечивает все необходимые средства для работы:

- персонал;
- оборудование;
- отслеживает решение проблем, связанных с логистикой;
- ведёт журнал учёта всех поступивших сведений, включая отчёты о совещаниях, подробную информацию о принятых решениях, совершённых действиях и распространённых сведениях.

Если необходимость вынуждает отменить какие-либо действия, это должно быть документально заверено и о таких обстоятельствах должно быть доложено группе по обеспечению качества (QA).

В каждый момент работы группа по преодолению кризиса должна формулировать определённое сообщение.

Характеристики содержания сообщения

- Не должно содержать медицинского «жаргона», если оно обращено к широким слоям населения (планируется для трансляции на телевидении, радио или для публикации в прессе).
- Форма изложения должна быть иллюстративной и доступной.
- Сообщение должно быть коротким, содержать основную идею и/или новую информацию (общая продолжительность сообщения — 30 секунд).

Ответственность группы по преодолению кризиса

Выполнение технических задач в ходе разрешения кризиса, таких как: • наблюдение за пациентами; • определение причинных связей при появлении неблагоприятных явлений; • исполнение лабораторных тестов или исследований; • составление общих данных по зафиксированным случаям появления неблагоприятных явлений в дочерних компаниях и головной организации; • оценка риска экономических потерь задействованного препарата; • возможные рекомендованные профилактические меры и терапия; • при необходимости контакты с органами здравоохранения, головной и дочерними компаниями.
Предвидение развития событий и их последствий (схемы сценариев развития событий).
Связь с общественностью. Лишь одна часть группы выполняет данную функцию, не вовлекая в выполнение данной задачи тех, кто несёт ответственность за принятие технических решений по выходу из кризиса.

- Оно должно нести позитивный настрой, учитывать интересы пациента и не порождать паники.
- Сообщение должно быть распространено внутри компании поэтапно, в первую очередь ассистентам/координаторам по клиническому исследованию (CRA) и всем директорам компании и их ассистентам, менеджерам по продажам (должность, наиболее приближённая к клиентам), секретарю (несколько коротких стандартных фраз), и, наконец, акционерам компании.
- Сообщения должны быть распространены за пределами компании, используя стандартные письма, циркуляры, срочные сообщения, регулярные пресс-брифинги (пресс-агентства, журналисты). Это необходимо сделать очень быстро в случае, если СМИ, а через них и широким массам населения стала известна информация о снятии препарата с рынка в задействованной стране. В таком случае кроме исследователей об этом необходимо предупредить врачей, выписывающих рецепты, перед тем, как это станет известно пациентам. В данном случае, на настоящий момент, возможным единственным средством является связь через телефон. Поэтому информацию о телефонных номерах врачей необходимо постоянно обновлять сотрудникам отдела продаж. Также необходимо держать в курсе происходящего национальные ассоциации врачей и фармацевтов. Оперативная рассылка информации может быть организована с помощью специализированных изданий или дистрибьюторов.

Пост-кризисный период

Необходимо поддерживать контакт лишь с редактором журнала, которого можно попросить дать интервью по телефону для радио и телевидения. Сотрудник должен быть обучен технике общения с прессой.

В случае телевизионного интервью, необходимо соблюдать следующие правила:

- получить информацию о журналисте от пресс-атташе или от профессиональной ассоциации;
- запросить «живое» телевизионное интервью (более

трудно реализуемо, но желательно), в этом случае интервью должно длиться не более двух минут;

- если интервью записывают на плёнку для последующего воспроизведения, действовать так, будто «первая попытка — лучшая» и принять во внимание, что будут сохранены только две минуты выступления;
- договориться с журналистом о минимальной информации, которую необходимо сохранить для воспроизведения, касающейся пациентов и мер предосторожности.

В таких условиях в фармацевтической фирме или контрактно-исследовательской организации должен быть человек, имеющий право принимать решения, способный распознать важные звонки и направить их в определённое русло. Секретарь должен регистрировать все входящие звонки в журнале. В него должны быть записаны имя и координаты звонившего, причина звонка, время и дата, а также имя адресата звонка. Секретарь может разглашать лишь те сведения, которые были зафиксированы на бумаге. Группа по преодолению кризиса должна разделять обязанности между своими членами.

Все вышеупомянутые документы необходимо архивировать. Они должны быть доступны в случае возникновения разногласий.

После кризиса существует риск, что в фармацевтическую фирму или CRO поступит огромное количество жалоб и сведений о возникновении неблагоприятных явлений, с которыми соответствующим ответственным структурам компании будет тяжело справиться.

Могут понадобиться совещания с регулирующими органами. Возможно, что понадобится устранять юридические последствия кризиса (судебные иски пациентов, компенсацию убытков и т. п.).

Полный отчёт о кризисе и его последствиях должен быть составлен достаточно быстро, чтобы резюмировать кризис до того, как участники его разрешения будут вовлечены в другие проекты.