

# Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов

Е. А. Вольская

*Кафедра управления здравоохранением и лекарственного менеджмента  
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва*

Поступательное развитие сферы научных исследований лекарственных средств (ЛС) в конце первого десятилетия XXI века ознаменовалось повышенным вниманием к неинтервенционным исследованиям. Несмотря на то, что начиная с 80-х гг. прошлого века этот вид исследований широко практиковался фармацевтическими производителями, такие проекты практически не попали в сферу специального нормативного и этического регулирования, основным объектом которого были в течение многих лет клинические исследования лекарственных средств.

Так, Директива Парламента и Совета ЕС 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001 года по сближению законодательств, правил и административных постановлений стран-участниц ЕС, касающихся реализации качественной клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных средств для применения у людей, исключает неинтервенционные исследования из своей сферы регулирования (ч. 1 ст. 1) [4]. Рекомендации GCP ICH (соответственно, и Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379—2005) в первую очередь относятся к проспективным клиническим исследованиям [2,3]. Уместно отметить, что и федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», вступивший в силу 01.09.2010 г., не содержит специальных требований к неинтервенционным исследованиям лекарственных препаратов [1].

Однако потребности в накоплении информации о результатах применения фармацевтических продуктов в рутинной клинической практике, в уточнении профиля рисков диктуют необходимость развития неинтервенционных исследований. Данные по лекарственным рискам, полученные при использовании препаратов в массовом порядке, пришлось бы собирать годами, если бы не наблюдательные клинические исследования. В этом заключается важное медико-социальное значение таких исследований.

Неинтервенционные исследования лекарственных препаратов (ЛП), а также методов лечения, все чаще инициируются как компаниями-производителями, выступающими в качестве спонсоров, так и научными кол-

лективами и отдельными исследователями в рамках инициативных научно-исследовательских работ. Проведению неинтервенционных исследований способствует то, что их дизайн достаточно прост, они малозатратны, не требуют разрешений регуляторных органов и страхования на случай нанесения вреда здоровью пациента, т. к. проходят в рамках разрешенной терапии. Для реализации наблюдательных программ не нужно искать опытных врачей-исследователей, достаточно договориться с практикующими врачами о том, чтобы они заносили в анкету данные по исследуемому препарату.

Большинство видов неинтервенционных исследований известны специалистам по основам доказательной медицины и клинической эпидемиологии. Это исследования когортные, случай-контроль, «до и после», наблюдательные, поперечные, регистры, фармакоэкономические, клинический аудит, направленный на оценку качества лечения и некоторые другие виды. Объектами неинтервенционных исследований могут быть не только лекарственные препараты, но и медицинский продукт (изделие медицинского назначения), заболевания как таковые, также этот вид исследований может основываться на изучении субъектов — групп населения, пациентов, их контингентов. Методологии неинтервенционных посвящены многочисленные труды и публикации. Однако до сих пор никто из специалистов в области доказательной медицины и клинической эпидемиологии не рассматривал эти исследования с точки зрения регуляторных требований.

Рост количества неинтервенционных исследований, увеличение их масштабов с вовлечением крупных контингентов пациентов и значительного числа врачей-наблюдателей активизировали в середине первого десятилетия нового века разработку регуляторных норм, в том числе, этических принципов организации и проведения неинтервенционных исследовательских проектов.

Привлечению внимания к вопросам научной добросовестности и этики неинтервенционных исследований способствует также и специфика наблюдательных программ, подчас их кажущееся сходство с маркетинговыми акциями. При проведении наблюдательных исследований одно-

временно достигаются несколько целей: с одной стороны, эти исследования направлены на решение чисто научных задач, таких как получение новых знаний о действии ЛП, о заболеваниях и др., или практические задачи — получение данных по безопасности ЛС, необходимых для компании-производителя и регуляторных органов. Но с другой стороны, наблюдательные исследования способствуют известности препарата у врачей, накоплению ими опыта применения, лояльности врачей к компании-спонсору исследования за счет партнерских, договорных отношений, использование положительных результатов таких исследований в публикациях для дальнейшего продвижения препарата. Именно поэтому некоторые специалисты высказывают сомнения в их добросовестности. Для разграничения научных неинтервенционных проектов и маркетинговых программ, нацеленных на стимулирование продаж ЛП, необходима регламентация по четким критериям качества и этичности первых.

Регулирование организации и проведения неинтервенционных исследований исходит из единственной законодательной нормы, напрямую касающейся данного вида деятельности. Речь идет об определении в названной выше Директиве 2001/20/ЕС: *неинтервенционные исследования — это такие исследования, в которых «лекарственное (ые) средство (а) назначается (ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы»* (абз. С ст. 2) [4].

Специальные нормы по проведению неинтервенционных исследований ЛП сформулированы в документах двух видов. Во-первых, в рекомендациях по надлежащей эпидемиологической практике (Good epidemiological Practice — GEP), принятые международными медицинскими обществами и ассоциациями. Вторым видом документов являются кодексы маркетинговой практики производителей лекарственных продуктов, содержащие целые разделы, посвященные собственно неинтервенционным исследованиям ЛП. То есть, специальные требования к неинтервенционным проектам в большинстве стран действуют на уровне саморегулирования и направлены на обеспечение качества проектов и их этичности. В настоящий момент имеются лишь единичные примеры регламентации данного вида исследований государственными нормативными актами (Германия, Австрия).

#### **Рекомендации по GEP**

Международным стандартом по надлежащей практике эпидемиологических исследований является руковод-

ство Международной эпидемиологической ассоциации (актуальная версия от ноября 2007 г.) [9]. В документе излагаются основные этические принципы исследований с участием людей в качестве субъектов, особое внимание уделяется добровольному информированному согласию. Подчеркивается роль этических комитетов, призванных обеспечивать высокое качество исследования и уделять особое внимание процедурам включения в него субъектов. Следует отметить, что первым этическим принципом, в отличие от действующих в области клинических исследований, является принцип анонимности персональных медицинских данных субъектов исследования. Вторая часть документа формулирует нормы добросовестного исследования, требования к протоколу, который должен отражать все детали эпидемиологического научного исследования, к документированию данных. Особое внимание уделяется статистической обработке данных, способам защиты информации. Также предлагаются рекомендации по публикации полученных результатов.

На основе рекомендаций по GEP IEA разработали свои документы некоторые национальные научные общества и ассоциации, например, Швейцарское общество профилактики и охраны здоровья (2005) [7], Немецкое общество эпидемиологии (последняя версия 2008 г.) [11]. Подчеркнем, что названные рекомендации относятся к любым эпидемиологическим исследованиям, в том числе — к неинтервенционным, в которых, по определению для анализа данных используются эпидемиологические методы. Стандарты GEP призваны обеспечить научную состоятельность результатов исследований и их этичность.

#### **Кодексы маркетинговой практики**

Во второй половине 2000-х годов ряд ассоциаций фарминдустрии ввели в свои этические кодексы маркетинговой практики дополнения по неинтервенционным клиническим исследованиям. Так, Кодекс продвижения лекарственных препаратов рецептурного отпуска и взаимодействия со специалистами здравоохранения Европейской федерации фармацевтических производителей и их ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations — EFPIA) был дополнен в 2007 г. разделом, специально посвященным требованиям к организации и проведению неинтервенционных исследований [5]. Раздел 15.02 этого документа гласит:

«В этом разделе сформулированы критерии, которым должно соответствовать проспективное неинтервенционное исследование, предусматривающие сбор персональных данных через врачей-наблюдателей:

- a) исследование проводится с научной целью;
- b) оно должно иметь программу (протокол, план) исследования, в котором, в частности, должно быть прописаны взаимодействие со специалистами здравоохранения и/или организациями, в которых проводится исследование и спонсором, и вид работ,

- являющихся основанием для оплаты;
- c) вознаграждение за работы должно быть разумным и соответствовать рыночной конъюнктуре;
- d) в странах, где комитеты по этические подготовлены для рассмотрения таких исследований, протокол исследования должен быть представлен в этический комитет на экспертизу;
- e) следует уважать национальные законы, нормативные акты и правила обращения с персональными данными, включая их сбор и обработку;
- f) исследование не должно стимулировать рекомендации, назначение, продажу лекарственного продукта;
- g) протокол исследования должен быть одобрен научным отделом компании, который должен контролировать проведение исследования;
- h) результаты исследования должны быть проанализированы, резюме должно быть опубликовано в пределах разумного промежутка времени, итоговый отчет должны получить все врачи-наблюдатели, участвовавшие в программе. Если результаты исследования важны для оценки показателей полезности-риска, итоговый отчет должен быть немедленно направлен в соответствующий регуляторный орган (данная норма вступила в силу с 01.07.2008 г.);
- i) медицинские представители могут быть вовлечены в процесс проведения неинтервенционного исследования только при условии наблюдения со стороны научного медицинского отдела. Их участие не должно быть связано с продвижением лекарственного продукта.

15.2. Данные критерии должны применяться ко всем неинтервенционным исследованиям, включая эпидемиологические, составление регистров, ретроспективные исследования».

Следует отметить, что в статье 15 Кодекса EFPIA сформулированы все основные положения, которыми фарминдустрия регламентирует проведение неинтервенционных исследований. Кодексы национальных ассоциаций не столь подробно освещают данный вид деятельности фармкомпаний, за редким исключением не детализируя вопросов неинтервенционных исследований. Примером таких исключений может служить Ассоциация фармацевтической индустрии Австрии, разработавшая очень подробное руководство по проведению неинтервенционных исследований, которое утверждено постановлением президиума Ассоциации (2010 г.) [12]. Также известная строгостью своих подходов ассоциация «Добровольный самоконтроль фарминдустрии» («FS Arzneimittelindustrie»-Kodex, Германия), наряду с прочими требованиями, выдвигает для своих членов дополнительные нормы, а именно, требует документального обоснования планируемого числа пациентов и вознаграждения за ИРК/анкету [10].

В целом нормы кодексов фарминдустрии направлены на соблюдение основных этических принципов, идентификацию неинтервенционных исследований в качестве

научных проектов и на их четкую дифференциацию с маркетинговыми программами, на недопущение конфликта интересов у врачей-наблюдателей.

### Государственные нормативные акты

Отсутствие законодательного регулирования приобретающей все большие масштабы сферы неинтервенционных исследований на международном уровне стимулировало введение национальных нормативных актов.

Наиболее разработанными следует считать «Рекомендации по планированию, проведению и оценке наблюдательных исследований» (2010 г.) Федерального института ФРГ по лекарственным средствам и медицинским продуктам (BfArM) и Федерального института вакцин и биомедицинских продуктов Пауля Эрлиха [6], содержащие основные нормативные установки:

- за планирование, менеджмент, оценку результатов и управление качеством при неинтервенционных исследованиях должен отвечать руководитель медицинского департамента компании, тот же, что отвечает за клинические исследования. Он же несет ответственность за финансирование таких исследований;
- также и за организацию (в частности, выбор клинических баз, переговоры с врачами и другими медицинскими специалистами) и проведение неинтервенционных исследований должен отвечать руководитель медицинского департамента компании. Это касается и случаев, когда сотрудники других департаментов участвуют в организации и проведении этих исследований. Следует применять системы менеджмента качества, которые обеспечивают валидность и репрезентативность полученных данных;
- условием включения пациента в неинтервенционное исследование является получение его добровольного информированного согласия в письменной форме (с помощью клинической базы, врачей и других специалистов);
- перед проведением исследования необходимо получить консультацию независимого комитета по этике и его положительное заключение;
- перед началом исследования информация о нем должна быть представлена в одном из доступных регистров клинических исследований, в том числе поддерживаемых международными ассоциациями фарминдустрии (IFPMA, EFPIA, JPMA и др.). Предложено предоставлять следующие данные: название исследования, его цель и задачи, имя научного руководителя, торговое название ЛС, МНН, показания, по которому (по которым) исследуется ЛС, запланированное число клинических баз, планируемое количество пациентов (наблюдаемых случаев), контакты, ссылки на публикации (по мере появления), дата последней актуализации информации;

- краткий отчет по результатам исследования должен быть опубликован максимум через 12 месяцев после окончания исследования (последний пациент/последний визит);
- компании должны подробно описать основные положения и корпоративные правила по планированию, проведению и оценке исследований, а также соответствующие методы верификации полученных данных в корпоративных стандартных операционных процедурах (СОП, Standard Operating Procedures). Эти процедуры не должны противоречить законодательным актам и действующим кодексам фарминдустрии;
- компании должны регулярно обучать СОПам своих сотрудников и привлеченных третьих лиц, задействованных в планировании, проведении и оценке результатов исследований;
- компенсации врачам за заполнение анкет в наблюдательных исследованиях должны быть умеренными и не создавать стимула для неоправданного назначения исследуемого ЛС.

Вслед за немецким руководством вышли в свет еще более подробные «Научные рекомендации по проведению неинтервенционных исследований в Австрии» Австрийского агентства по охране здоровья и безопасности продуктов [13].

Оба документа государственных учреждений базируются на ставших общепринятыми принципах надлежащей эпидемиологической практики и этических принципах проведения исследований с участием людей, особое внимание уделяют роли этических комитетов и обеспечению прав субъектов исследований.

#### **Особенности этической экспертизы планируемых неинтервенционных исследований**

Этическая экспертиза проектов неинтервенционных исследований основывается на общих этических нормах, сформулированных в Хельсинской декларации ВМА, нормах GCP ICH, Рекомендациях Комитетам по этике, осуществляющим экспертизу биомедицинских исследований ВОЗ и EFGCP (2000 г.), действующими законодательством и международными нормативными актами. Напрямую неинтервенционные исследования упомянуты лишь в «Руководстве для членов Исследовательских этических комитетов», принятом Руководящим комитетом по биоэтике Совета Европы в декабре 2010 г. В этом документе говорится: «Некоторые разделы данного руководства, такие как Глава 4, касающаяся Исследовательских этических комитетов, или некоторые подразделы Главы 6, касающиеся конфиденциальности и права на информацию или права доступа к результатам исследований, относятся ко всем проектам биомедицинских исследований с участием людей», в том числе неинтервенционным [8].

Следуя основополагающим этическим нормам, этические комитеты (ЭК), имеющие СОП по экспертизе проек-

тов неинтервенционных исследований и некоторый опыт такой работы, руководствуются в данном случае, как правило, следующими установками. ЭК должны:

1. Убедиться в неинтервенционном характере исследования
2. Убедиться в том, что цели исследования носят научный характер
3. Оценить полноту, достоверность, доступность изложения информации для пациента
4. Оценить предусмотренные меры защиты персональных медицинских данных пациентов
5. Оценить процедуру получения согласия пациента (или его законного представителя) на обработку его персональных медицинских данных, соответствие формы согласия действующим законодательным требованиям и этическим нормам
6. Удостовериться, что нагрузка на пациента в ходе исследования не превышает минимальной
7. Оценить адекватность оплаты врачам-наблюдателям трудоемкости заполнения документов (регистрационных карт, анкет и пр.)

Неинтервенционный характер исследования в существенной мере определяется критериями включения и исключения. Так, если исследование представляет собой наблюдательную программу применения ЛП в рутинной клинической практике, то основным критерием включения должно быть состоявшееся до включения в исследование назначение данного препарата или лечение пациента исследуемым препаратом. Такой критерий указывает на независимость назначения препарата от участия пациента в исследовании. Также в программе/протоколе исследования не должно содержаться никаких указаний врачу-наблюдателю по ведению пациента. В большинстве протоколов содержится описание стандартных схем применения исследуемого препарата, в том числе указаний по назначению дополнительной фармакотерапии при необходимости. Очевидно, спонсоры считают целесообразным напомнить эти схемы врачам, хотя в неинтервенционных программах это не обязательно, ведь врач действует в условиях рутинной практики в соответствии со своими знаниями, опытом и интуицией. К сожалению, бывают случаи, когда спонсоры в этих напоминающих схемах дают четкие дополнительные указания. Например, «... при отсутствии контроля показателей... назначают препараты группы X (за исключением препаратов подгруппы Y)». Это исключение необходимо разработчикам протокола для получения результатов применения исследуемого препарата без дополнительных факторов, способных повлиять на этот результат. Однако такое указание врачу является прямым вмешательством в процесс ведения пациента и нарушает принцип неинтервенционности. Поэтому в таких случаях прием препаратов подгруппы Y следует сразу же вводить в критерии исключения и вывода пациента из исследования.

Научный характер неинтервенционного исследования определяется поставленными целями, предусмотренными методами статистической обработки и планом об-

народования полученных научных результатов (планом публикаций). Научная целесообразность проведения наблюдательной программы должна быть обоснована во Введении протокола исследования. Комитет должен убедиться в том, что научная направленность исследования превалирует над маркетинговой составляющей, что участие в наблюдательной программе не стимулирует врачей-наблюдателей к увеличению числа назначений исследуемого препарата. Поэтому этическим комитетам приходится также обращать внимание на соответствие предусмотренного вознаграждения трудоемкости выполняемых работ.

Оценка содержания и формы информации для пациента — одна из важнейших практических задач этических комитетов при экспертизе любых видов исследований с участием добровольцев. Такая оценка при неинтервенционных наблюдательных программах имеет свои особенности. Основное внимание уделяется:

- четкости объяснений сути программы. Содержание исследования должно быть ясно изложено. Проводимое врачом лечение, польза от назначенных препаратов и риски, связанные с их приемом, не следует описывать подробно — так, как это требуется в информации для пациента (Информационном листке пациента) клинического исследования, поскольку в неинтервенционном исследовании участие пациента заключается вовсе не в приеме препарата и процедурах обследования, а в предоставлении согласия на обработку персональных медицинских данных;
- изложению деталей обработки персональных данных, полученных в ходе исследования: следует описать виды обработки (сбор, распространение и передача третьим лицам, использование, хранение и т. д.), методы обезличивания информации, сроки хранения (если оно предусмотрено), круг лиц, имеющих доступ к первичной медицинской документации (амбулаторной или медицинской карте), т. е. доступ к необезличенным персональным данным, круг лиц, которые будут работать с обезличенными данными;
- изложению прав пациента на защиту его персональных данных, в том числе на отзыв согласия на обработку данных;
- наконец, формулировкам согласия на доступ к данным и на обработку данных.

К сожалению, информация, касающаяся конфиденциальности персональных данных, нередко излагается недостаточно четко, особенно если речь идет о переводе с международной мастер-версии. Следует учитывать, что в разных странах законы о конфиденциальности персональных данных и неприкосновенности частной жизни, базируясь на единых принципах и правах человека, в деталях существенно различаются. В Российской Федерации действует весьма строгий федеральный закон «О персональных данных». Нормами этого закона следует руководствоваться при составлении информации об обработ-

ке персональных медицинских данных и при разработке формы согласия.

Что касается структуры изложения информации, то было бы желательно, если бы в документе выделялись блоки по следующим вопросам:

- доступ к первичной медицинской документации;
- обезличивание персональных медицинских данных в регистрационных картах, опросниках, анкетах и т. п.;
- распространение (передача) обезличенных персональных медицинских данных, их передача (в том числе трансграничная), их дальнейшая обработка (использование, хранение, уничтожение);
- право пациента отозвать согласие на обработку персональных медицинских данных. Однако следует четко понимать, что если после процедуры обезличивания данных их невозможно будет идентифицировать в общем массиве, то пациент должен быть об этом информирован, поскольку это важный момент, который может повлиять на его решение участвовать в исследовании.

Хотелось бы также отметить в отношении формы согласия: если речь идет об обработке необезличенных персональных данных, то форма согласия должна соответствовать требованиям федерального закона «О персональных данных». Если речь идет об обработке обезличенных данных, достаточно формы согласия, в которой должно быть четко указано, что пациент дает согласие (разрешает) использование и хранение его данных в обезличенном виде. Также следует предусматривать получение разрешения на доступ к медицинской документации представителей спонсора и этических комитетов исключительно в целях контроля регистрируемых персональных медицинских данных.

Не меньшее внимание следует уделять процедуре получения согласия на использование персональных медицинских данных. К сожалению, достаточно редко в протоколах описана процедура получения согласия пациента на участие в программе. Как правило, не определен момент, когда врач-наблюдатель предлагает участие в исследовании и информирует пациента (или его законного представителя) в устной и письменной форме (предоставив информацию для пациента с формой информированного согласия), сколько времени получает пациент или его законный представитель на принятие решения, после получения согласия — когда состоится скрининговый визит (если такой предусмотрен) или визит включения и т. д. Все это имеет значение как с точки зрения обеспечения прав участников исследования, так и для оценки неинтервенционного характера программы.

В неинтервенционных программах допускаются дополнительные по отношению к рутинному ведению пациента процедуры, если их выполнение не превышает минимальной нагрузки на пациента, а выполнение соответствует научным целям исследования. Это может быть забор капиллярной крови на анализ, проведение ЭКГ или других неинвазивных методов исследования,

анкетирование, не требующее существенных затрат времени от пациента и пр. Все эти дополнительные процедуры должны быть отражены в информации для пациента, в том числе связанные с ними потенциальные неудобства и риски.

В заключение хотелось бы отметить, что тенденции развития сферы неинтервенционных клинических исследований характеризуются как увеличением числа проектов, так и расширением масштабов. Все чаще

в нашу страну приходят международные мультицентровые наблюдательные программы. Эти процессы диктуют необходимость гармонизации подходов к планированию и проведению неинтервенционных проектов, а также к их этической оценке. Хотелось бы надеяться, что краткий обзор действующих норм саморегулирования, предпринятый в настоящей статье, окажется полезным для специалистов, работающих в области неинтервенционных исследований.

#### Литература

1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Национальный стандарт РФ ГОСТ-Р 52379—2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), утвержденный приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.
3. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1).
4. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
5. EFPIA Code on the Promotion of prescription-only Medicines to, and Interactions with healthcare Professionals.//<http://www.efpia.org/Content/Default.asp?PageID=366>
6. Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. 7. Juli 2010.//[http://www.pei.de/nn\\_475588](http://www.pei.de/nn_475588)
7. Grundzüge guter epidemiologischer Praxis (GGEP) der Schweizerischen Gesellschaft für Prävention und Gesundheitswesen.//Soz.-Präventivmed.-2000. — H.50. — S. 16—19.
8. Guide for Research Ethics Committee Members.//[http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default\\_en.asp](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default_en.asp)
9. Good epidemiological Practice: IEA Guidelines for Proper Conduct of Epidemiological Research. Nov. 2007.//<http://www.ieaweb.org/>
10. Kodex der Mitglieder des Vereins «Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e. V.».//<http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/kodex-fachkreise.html>
11. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi).//[www.dgepi.de/](http://www.dgepi.de/)
12. Verordnung 1/2010 des Vorstands der Pharmig über Nicht-Interventionelle Studien.//<http://www.pharmig.at>
13. Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit.//[www.ages.at](http://www.ages.at)