

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, 15 МАЯ 2020

**ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19**

Сыраева Г.И.^{1,2}, Василюк В.Б.^{1,3}, Фарапонова М.В.¹, Захаров К.А.¹

¹ ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург, пр.
Юрия Гагарина, д. 65, 196143, +7 (812) 500 5203, nic@ecosafety.ru

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, 197022, +7 (812) 338 7895,
info@1spbgtmu.ru

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.
Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, д.41, 191015, +7 (812) 303 5000, rectorat@szgtmu.ru

Резюме:

С момента объявления Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 были опубликованы целый ряд локальных и международных требований и рекомендаций, имеющих отношение как к профилактике и лечению данного заболевания, так и к тем действиям, которые необходимо предпринять в отношении проводимых клинических исследований. Очевидно, что они могут потенциально оказать влияние или напрямую повлияют на проведение клинических исследований. Хотя, концептуально, все регламентирующие документы подчеркивают необходимость сохранения научной целостности проводимых исследований, с учетом приоритета безопасности субъектов исследований и членов научных и исследовательских коллективов, отклонения от планов и протоколов клинических исследований все же неизбежны. В статье представлены методологические подходы к проведению клинических исследований в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: клинические исследования, исследовательский центр, COVID-19.

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, 15 МАЯ 2020

**FEATURES OF THE RESEARCH CENTER DURING CONDUCTING CLINICAL
TRIALS UPON THE COVID-19 PANDEMIC**

Syraeva GI^{1,2}, Vasilyuk VB^{1,3}, Faraponova MV¹, Zakharov KA¹

¹ *The Limited Liability Company «Research center Eco-safety»*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov
First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian
Federation*

³ *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*

Summary:

Since the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 was announced by the World Health Organization (WHO), a number of local and international requirements and recommendations have been published. It applies both to the prevention and treatment of this disease, and to those actions that need to be taken in connection with ongoing clinical trials. Obviously, updated recommendations could potentially have an effect or will directly effect on the conducting of clinical trials. Despite the fact that all regulatory documents emphasize the need of ensure the scientific integrity of the clinical trials and the priorities of safety of the researchers and members of investigation teams, protocol deviations in planned and ongoing trials are all equally inevitable. The article presents methodological approaches to conducting clinical trials in a pandemic of coronavirus infection.

Keywords: clinical trial, trial site, COVID-19.

Введение:

В конце января 2020 г. ВОЗ была объявлена чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения по причине появления нового коронавируса SARS-CoV-2 [1]. Для мирового научного сообщества, равно, как и для компаний разработчиков лекарственных препаратов, очевидна неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, которая сложилась по всему миру и продолжает динамически развиваться.

Со стороны ВОЗ, как и со стороны локальных регуляторных органов, разработан ряд мер, направленных на профилактику и снижение рисков распространение инфекции в общей популяции, однако, эти же меры однозначно негативно влияют на проведение процедур клинических исследований (КИ), а также представляют угрозу для целостности и достоверности полученных данных [2]. В этой связи вышел целый ряд

регламентирующих документов, касательно порядка проведения клинических исследований в условиях пандемии COVID-19, а именно - обращение МЗ РФ от 27.03.2020 № 20-1/И/2-3651 к компаниям, занимающимся проведением КИ «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19» [3]. Свои рекомендации также выпустили Европейское медицинское агентство (EMA-V.2 27.03.2020) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA -27.03.2020, Docket number: FDA 2020-D-1106) [4, 5].

Концептуально, все описанные выше документы подчеркивают необходимость сохранения научной целостности глобальных клинических исследований, оставляя в приоритете безопасность субъектов исследований и членов исследовательских команд. Дополнительное бремя, связанное с проведением КИ в условиях пандемии COVID-19, возложенное на исследовательские команды по всему миру, приводит к необходимости пересматривать многие процессы и вносить значительные корректировки в стандартные операционные процедуры исследовательского центра. Подобный пересмотр направлен на то, чтобы, с одной стороны, соответствовать стандартами Надлежащей клинической практики [6], с другой – обеспечить эпидемиологическое благополучие субъектов исследования.

Материалы и методы:

В связи с распространением коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, был разработан ряд внутренних регламентирующих документов и внесены определенные изменения в стандартные операционные процедуры организации.

В качестве материалов для подготовки статьи были использованы:

1. Стандартные операционные процедуры, действующие в ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»:

- NIC-CR-002 – «Процедура информирования субъекта исследования, получения информированного согласия и подписания формы информированного согласия при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и/или научных исследований»;

- NIC-CR-005 – «Процедура забора биологических материалов при проведении клинических и/или научных исследований»;

- NIC-CR-008 – «Порядок проведения скрининга в клинических исследованиях лекарственных препаратов и/или научно-исследовательских работах»;

- NIC-CR-009 – «Порядок госпитализации и курации субъектов в рамках проведения клинических исследований лекарственных препаратов и/или научно-исследовательских работ»;

- NIC-ORG-031 – «Поддержание система менеджмента качества клинических исследований лекарственных препаратов I фазы и биоэквивалентности»;

- NIC-ORG-032 – «Поддержание система менеджмента качества клинических исследований лекарственных препаратов II-IV фазы».

2. Локальные нормативные акты по организации санитарно-противоэпидемических мероприятий в ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»:

- Алгоритм действия врачей, оказывающих медицинскую медико-санитарную помощь, при выявлении (обращении) пациентов с риском заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19;

- Алгоритм направления информации в рамках работы «горячей линии» (телефон 112) о гражданах, вернувшихся из стран, эпидемически неблагополучных по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19, для получения необходимых сведений о месте, датах их пребывания и возвращения, контактной информации;

- Оперативный план мероприятий по недопущению распространения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и локализации очага в случае выявления больного в структурных подразделениях медицинского учреждения.

3. Стандарт безопасной деятельности ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» в целях недопущения распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Результаты и обсуждение:

Разработанная методология проведения КИ лекарственных препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 включает в себя следующие элементы.

1. Оценка эпидемиологического анамнеза и стратификация субъектов исследования в отношении коронавирусной инфекцией COVID-19.

В зависимости от фазы клинического исследования исследуемая популяция может быть представлена либо здоровыми добровольцами (применительно к исследованиям первой фазы и биоэквивалентности), либо пациентами с определенной нозологией (применительно к исследованиям поздних фаз). В настоящее время скрининговые

мероприятия и включение новых субъектов в КИ приостановлены до снятия строгого противоэпидемического режима [7].

Субъектов, уже участвующих в данный момент в КИ, исследовательской команде следует рассматривать со следующих позиций.

– *Субъекты исследований с подтвержденным диагнозом коронавирусной болезни, имеющие соответствующие клинические признаки.* Оптимальным для данных субъектов является исключение из протокола клинического исследования и корректное отображение процедуры исключения из протокола в первичной медицинской документации [8].

– *Субъекты исследований с подтвержденным диагнозом коронавирусной болезни, без соответствующих клинических признаков.* В данной клинической ситуации будет приемлемым временное выведение субъектов из клинических исследований до момента получения двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня методом ПЦР [9]. Прием исследуемого препарата может быть приостановлен с последующим возможным возобновлением в зависимости от решения главного исследователя и требований протокола клинического исследования, возможно, по согласованию с организатором клинического исследования. Активное наблюдение субъектов исследования должно осуществляться без визитов в исследовательский центр, посредством телефонных контактов.

– *Субъекты с отягощенным эпидемиологическим анамнезом в отношении новой коронавирусной болезни без соответствующей клинической симптоматики.* Все клинические случаи, подозрительные на COVID-19, должны быть своевременно диагностированы с использованием методов лабораторной диагностики [10]. В случае двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня методом ПЦР [9] субъекты могут продолжить участие в клиническом исследовании. В отношении таких субъектов крайне желательно осуществлять процедуры КИ посредством визитов к пациенту на дом, а так же посредством телефонных контактов с соответствующим корректным отображением данных фактов в первичной медицинской документации.

– *Субъекты без отягощенного эпидемиологического анамнеза в отношении новой коронавирусной болезни.* В отношении данной категории субъектов исследования протокольные активности могут быть выполнены в исследовательском центре с соблюдением полного объема санитарно-противоэпидемических мероприятий и мер социального дистанцирования. По решению главного исследователя в качестве

альтернативы часть визитов в центр могут быть заменены телефонными контактами или визитами к пациенту на дом.

Также следует отметить, что между субъектами исследования и исследовательским центром должны быть налажены каналы коммуникации с использованием различных электронных сервисов (личный кабинет пациента, телемедицинские веб-платформы).

2. Взаимодействия между исследовательским центром, спонсором и контрактно-исследовательской организацией.

С учетом непростой эпидемиологической ситуации большинство компаний разработчиков приостановили включение новых пациентов в исследования. Инициация новых клинических исследований перенесена до окончания строгого противоэпидемического режима, введенного Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.2020 №2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV» [7]. Однако, необходимость мониторинга безопасности и эффективности исследуемых лекарственных препаратов, а также жесткие сроки подачи отчетности в регуляторные органы, диктуют необходимость верификации данных, представленных в первичной медицинской документации субъектов, включенных в исследование до введения режимно-ограничительных мер и продолжающих участие в исследовании.

Для продолжающихся КИ допустимо проведение удаленных мониторинговых визитов, либо проведение мониторинговых визитов непосредственно в исследовательском центре при обеспечении должного объема санитарно-противоэпидемических мероприятий. При этом предпочтение следует отдавать дистанционным формам мониторинга, которые могут быть организованы в нескольких форматах.

В первом случае исследовательский центр предоставляет спонсору/контрактно-исследовательской организации (КИО), посредством электронной почты, анонимизированные скан-копии первичных медицинских документов. Во втором случае, доступ к первичной медицинской документации может быть организован исследовательским центром с использованием специальных электронных сервисов. После окончания строгого противоэпидемического режима мониторинговые визиты и инициация новых центров могут быть продолжены. Между исследовательским центром и спонсором/КИО должны быть обеспечены каналы коммуникации (в пределах

исследовательского центра, между исследовательским центром и спонсором, а также между исследовательским центром и субъектами исследования) [11].

3. Выполнение процедур протокола исследования.

Эпидемическая ситуация, которая складывается в отношении COVID-19, а также меры, предпринимаемые для профилактики и снижения риска распространения инфекции, могут негативно повлиять как на сроки проведения исследования, так и на содержание процедур визитов. В связи с вышесказанным, в рутинную практику центра следует внедрить риск-ориентированный подход по управлению клиническими исследованиями. В соответствии с данным подходом, комиссионно должны идентифицироваться и оцениваться возможные риски с последующим оформлением плана управления рисками (ПУР), в котором представлена информация о корректирующих и превентивных мероприятиях на этапе начала КИ для снижения выявленных рисков.

Наиболее критичным процессом при проведении КИ любой фазы является применение исследуемой терапии. В тех случаях, когда в целях соблюдения интересов субъекта исследования требуется непрерывность лечения, например, в случаях проведения экспериментальной химиотерапии, со стороны исследовательского центра должна быть рассмотрена возможность выезда медицинской бригады для своевременного введения исследуемого препарата на дому. При этом первичное введение исследуемого препарата проводится в условиях исследовательского центра, где в полной мере организована система оказания неотложной помощи пациентам. Для препаратов, предназначенных для самостоятельного применения, могут быть рассмотрены варианты отправки препарата пациенту на дом (например, перезаполненные инсулин-содержащие шприц-ручки).

Выезд медицинской сестры или врача на дом к субъекту для забора биологических образцов или проведения процедур исследования также допустим. В соответствии с принципами Надлежащей клинической практики от субъекта исследования должно быть получено устное согласие на доставку исследуемого препарата на дом и/или визит члена исследовательской команды, а также на передачу контактных данных (адрес и контактный телефон) курьерской или лабораторной службе, т.к. письменное согласие в данном случае получить невозможно. Имя пациента курьерской или лабораторной службе передаваться не должно в соответствии с законодательством РФ о защите персональных данных [12]. Факт согласия должен быть документирован в первичной медицинской документации.

Следует дополнительно подчеркнуть, что отправка препарата на дом субъекту исследования, а также визиты членов исследовательской команды (медсестры/врача) на дом являются отклонениями от протокола, которые необходимо документировать в первичной медицинской документации и предоставлять данные об отклонениях от протокола КИ в независимый этический комитет.

В целом, позиция регуляторов предполагает возможность отклонений от протоколов КИ для обеспечения противоэпидемических мероприятий в условиях проводимого КИ, однако налагает на организаторов КИ и исследовательские центры обязанности по документированию данных фактов, их правильному обоснованию, сообщению регулятору и в этические комитеты в том или ином виде (в том числе и в виде официальных поправок к протоколу КИ).

4. Санитарно-противоэпидемические мероприятия.

На этапе начала распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории РФ со стороны ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» был разработан и внедрен в рутинную практику «Стандарт безопасной деятельности ООО «НИЦ Эко-безопасность», в том числе стандарт санитарно-гигиенической безопасности, основными разделами которого являются:

- санитарно-гигиенические требования и допуск сотрудников к работе;
- санитарно-гигиенические требования и порядок проведения обследования пациентов и субъектов исследований;
- санитарная обработка помещений;
- организация питания.

С учетом сказанного первичный контакт специалистов исследовательского центра с субъектами исследования осуществляется в фильтр-боксах, в которых проводится предварительное обследование на предмет наличия признаков инфекционного заболевания и сбор эпидемиологического анамнеза. Сотрудники исследовательского центра, работающие в фильтр-боксах, оснащены средствами индивидуальной защиты (одноразовые халат, перчатки, бахилы, а также очки и респиратор соответствующего класса защиты) и не допущены к выполнению процедур протокола исследования в «чистой зоне» центра. После прохождения обследования в фильтр-боксе, посетитель/субъект исследования допускается в другие кабинеты исследовательского центра для проведения различных процедур протокола – забора биологического материала, проведения инструментальных методов обследования [9, 13, 14, 15].

5. Система менеджмента качества.

На этапе начала распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории РФ со стороны ООО «НИЦ Эко-безопасность» риски инфицирования субъектов исследования и членов исследовательской команды были идентифицированы одними из первых и оценены как «критичные». В связи с этим был разработан ряд внутренних регламентирующих документов и внесены определенные изменения в имеющиеся стандартные операционные процедуры организации. Персонал исследовательского центра проходит регулярные дистанционные тренинги на основании обновляемой информации в отношении COVID-19 и документов организации (приказы, положения, инструкции).

Заключение:

Учитывая все вышесказанное, стоит отметить, что в индустрии клинических исследований отсутствуют на данный момент методики проведения клинических исследований в условиях эпидемии/пандемии инфекционных заболеваний. Настоящая пандемия коронавирусной инфекции заставила по-новому взглянуть на стандарты организации и проведения клинических исследований. Методология проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-n-CoV, должна быть многоуровневой, основываться на требованиях регламентирующих документов и обеспечивать достаточную безопасность субъектов исследования и целостность данных. Ключевыми действиями исследовательского центра в данных условиях должны стать разработка и пересмотр локальных регламентирующих документов системы менеджмента качества, обучение персонала принципам организации медицинской помощи в условиях пандемии, утверждение стандарта санитарно-гигиенической безопасности, внедрение дистанционных форм взаимодействия с субъектами исследований и представителями КИО/спонсора исследования.

Список литературы:

1. WHO advice for international travel and trade in relation to the outbreak of pneumonia caused by a new coronavirus in China. 10 January 2020 COVID-19 Travel Advice.
2. Jin YH et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Medical Research. 2020; 7(№1): 4.
3. Письмо Минздрава России от 27.03.2020 N 20-1/И/2-3651 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19».
4. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC, Version 3, 28/04/2020
5. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. March 2020.
6. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»
7. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.2020 №2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV».
8. Bashyam AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. J Dermatolog Treat. 2020; 19: 1-2.
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6 от 28.04.2020 г., МЗ РФ (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/04/28/13833-minzdrav-rossii-obnovil-metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu>).
10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 30 марта 2020 г. № 9 «О дополнительных мерах по недопущению распространения COVID-2019».
11. Фирсов ИС, Мохов ОИ. Мониторинг клинического исследования. Качественная клиническая практика. 2008; №2: 12-17.
12. Постановление Правительства РФ от 01.11.2012 N 1119 «Об утверждении требований к защите персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных».

13. Временные методические рекомендации «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 версия 1 (12.04.2020)»).

14. Постановление Минтруда России от 29.12.1997 N 68 (ред. от 05.05.2012) «Об утверждении Типовых отраслевых норм бесплатной выдачи работникам специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты».

15. Постановления правительства Санкт-Петербурга №167 от 30.03.2020 г. о внесении изменений в постановление Правительства Санкт-Петербурга №121 от 13.03.2020 г. на основании предписания главного санитарного врача по городу Санкт-Петербургу от 30.03.2020 г. № 78-00-09/27-0729-2020.