

Исследования, инициированные исследователями: современные тенденции

А.Г. Торубарова, М.Б. Насонова

АО «Алмедис»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 5

Контакты: Анна Геннадиевна Торубарова anna.torubarova@almedis.ru

В последнее время в мире вырос интерес к исследованиям, инициированным исследователями (Investigator Initiated Trials (ИТ), или Investigator Initiated Studies (ИИС)), в области фармацевтики и медицины. Актуальность таких исследований обусловлена, с одной стороны, сложившейся ситуацией в медицине и фармацевтике, в том числе ростом знаний о механизмах развития заболеваний, потенциальных мишенях для воздействия лекарственных препаратов, а с другой – развитием технологий, прежде всего Интернета и компьютерных методов, которые создают возможности для организации совместной работы исследователей, сбора и обработки информации. Практически все участники процесса создания новых препаратов и методов лечения – фармацевтические компании, регуляторные органы, ассоциации врачей и пациентов – осознают важность ИТ и занимаются разработкой и усовершенствованием механизмов поддержки этих исследований.

Цель данной статьи – обзор новых тенденций в ИТ в мире и возможностей проведения их в России, а также обмен опытом в разработке, одобрении и проведении международных ИТ в нашей стране.

Ключевые слова: исследования, инициированные исследователями, клинические исследования, Investigator Initiated Trials (ИТ), Investigator Initiated Studies (ИИС), Investigator Initiated-Sponsored Research

Для цитирования: Торубарова А.Г., Насонова М.Б. Исследования, инициированные исследователями: современные тенденции. Онкогематология 2018;13(4):89–94.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-89-94

Investigator Initiated Trials: modern trends

A.G. Torubarova, M.B. Nasonova

Almedis; 5 Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Recently, interest in Investigator Initiated Trials (ИТ)/Investigator Initiated Studies (ИИС) in pharmaceuticals and medicine has increased. The relevance of such trials is due, on the one hand, to increased knowledge of diseases pathogenesis, potential targets for drug exposure, and on the other, the development of technologies, primarily the Internet and computer methods that create opportunities for organizing collaboration, the collection and processing of information. Almost all participants in the process of creating new drugs and treatments – pharmaceutical companies, regulatory authorities, associations of doctors and patients – have realized the importance of supporting ИТ and developed mechanisms for this.

The purpose of this article is to review new trends in ИТ in the world and the possibilities for conducting them in Russia, and also exchange of experience in the development, approval and implementation of international ИТ in our country.

Key words: clinical trials, Investigator Initiated Trials (ИТ), Investigator Initiated Studies (ИИС), investigator initiated-sponsored research

For citation: Torubarova A.G., Nasonova M.B. Investigator initiated trials: modern trends. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(4): 89–94.

Введение

В последнее время в мире вырос интерес к исследованиям в области фармацевтики и медицины, инициированным самими исследователями, так называемым Investigator Initiated Trials (ИТ), или Investigator Initiated Studies (ИИС) [1, 2]. До этого в течение более 10 лет число таких исследований было невелико. В Европе количество ИТ уменьшилось после введения в действие директив, более жестко регламентирующих исследования у людей [3]. В других странах также внедрялись требования к ИТ, как со стороны регуля-

торных органов, так и со стороны фармацевтических компаний-спонсоров. Однако за последние годы интерес к клиническим ИТ повсеместно повысился.

Причин для роста интереса к ИТ несколько.

За последние десятилетия понимание патогенеза различных заболеваний поднялось на качественно новый уровень, а количество зарегистрированных редких заболеваний превысило несколько тысяч. Были выявлены новые потенциальные мишени воздействия лекарственных препаратов, и в настоящий момент их насчитывают сотни [4, 5]. В условиях, когда

потенциальных целей для исследований стало много, необходимы привлечение и координация усилий всех участников процесса — академических институтов, врачебных ассоциаций, фармацевтических компаний, регуляторных органов.

Исследования фармацевтических компаний направлены, прежде всего, на регуляторное одобрение препаратов в целях вывода их на рынок. Протоколы исследований фармацевтических компаний-спонсоров подвергаются критике из-за сужения популяции пациентов в соответствии с критериями включения/исключения, других ограничений дизайна, которые не дают возможности получить цельную картину лечения исследуемым препаратом в реальных условиях. ИТ дополняют исследования фармацевтических компаний, оценивая лечение в условиях реальной практики, изучая новые ниши и даже дополняя показания для лечения препаратом.

Современные средства связи — Интернет, социальные сети и компьютерные технологии — вывели на новый уровень возможности взаимодействия и информированность врачей, позволили организовать совместную работу многих географически удаленных участников, улучшили логистику и инструменты сбора информации. Это позволяет успешно координировать усилия и проводить ИТ с широким охватом центров в разных странах, например, в области редких болезней и орфанных препаратов [6, 7].

В настоящее время в поиске новых возможностей лечения в мире активно участвуют ассоциации пациентов по различным нозологическим формам, это происходит и в нашей стране. Пациентские организации проводят просветительскую работу среди пациентов и членов их семей, организуют взаимодействие пациентов между собой, с фармацевтическими компаниями и медицинскими учреждениями, активно участвуют в привлечении новых спонсоров для финансирования ИТ. Эффективной формой поддержки исследований, направленных на лечение определенной болезни, стали также специализированные фонды (disease-focused foundations) [5].

Фармацевтические компании в последние годы выражают серьезную заинтересованность в ИТ, так как они предоставляют большие возможности для научной, экономически эффективной поддержки исследований произведенных компаниями препаратов. Все чаще проводятся клинические исследования ранних фаз, например, в целях изучения новых показаний для назначения препаратов в онкологии. Практически все международные компании разработали свои внутренние правила утверждения ИТ, требования к их проведению и сделали процесс подачи заявки максимально дружественным для потенциального исследователя [8–10]. Конечно, компании имеют приоритеты среди областей исследования, направленные, прежде всего, на расширение рынка сбыта препаратов компании, их дальнейшее продвижение. Нередко и вне этих

приоритетов врачам и научным медицинским ассоциациям удается получить поддержку компаний для проведения наукоемких и имеющих большой практический интерес исследований, а компаний-спонсоров в таких исследованиях может быть несколько.

Таким образом, роль исследований лекарственных препаратов, инициированных исследователями, возрастает. Однако методологическая оснащенность их проведения не всегда соответствует современным требованиям, как за рубежом, так и в России. Не всегда врачи-исследователи владеют специальными знаниями по методологии работы, инструментами сбора данных. Насущным является вопрос участия грамотных специалистов-биостатистиков на этапах планирования, выполнения проекта и анализа полученных данных. Современные требования ко всем аспектам проведения научных медицинских исследований обуславливают необходимость привлечения мультидисциплинарных команд исполнителей с хорошим уровнем понимания проблем и взаимодействия [11].

Научная работа медицинских институтов и клиник в области исследований лекарственных препаратов и других методов лечения ранее регламентировалась не столь строго, как это всегда было в фармацевтической индустрии. Многие академические центры и сейчас не имеют адекватных правил, стандартных операционных процедур и системы контроля за исследованиями. В настоящее время в разных странах ведется активная работа по разработке и внедрению регламентирующих документов по подготовке и проведению ИТ.

В нашей стране также повышается интерес к ИТ, поэтому в данной статье мы хотим отразить современные тенденции и имеющийся опыт в этой области. Мы рассмотрим регуляторные рамки и возможности проведения ИТ в России, поделимся нашим опытом сотрудничества в разработке ИТ, одобрения и проведения международных ИТ в нашей стране.

Виды исследований, инициированных исследователями

Теоретически ограничений в видах ИТ нет, однако в реальной практике примеров вывода на рынок новых молекул или лекарственных форм на основании данных ИТ не существует. Очевидно, что это прерогатива фармацевтических компаний — производителей лекарственных препаратов, имеющих лаборатории и производственные площадки и проводящих большую работу по доклиническим исследованиям и исследованиям ранних фаз. Проведение регистрационных исследований III фазы обычно требует очень внушительного финансирования и больших организационных усилий.

В большинстве случаев ИТ являются не столь масштабными, как клинические исследования III фазы, и имеют менее «сложный» дизайн. Нередко в рамках ИТ проводят исследования для доказательства адекватности концепции лечения или эксплораторные исследования [12]. Часто ИТ выполняют для расширения

показаний уже доступного на рынке препарата [1]. Подобного рода проекты наиболее распространены в таких областях, как онкология, онкогематология, где актуальны проблемы новых альтернативных вариантов лечения [6, 13], а также в дерматологии, где имеются множество нозологических форм и разнообразные (в том числе топические) лекарственные препараты.

В последние годы растет также количество многоцентровых исследований IV фазы по сравнению разных видов терапии и алгоритмов лечения, а также неинтервенционных исследований использования препаратов в реальной практике. Эти ИТ в большинстве случаев организуются профессиональными ассоциациями врачей с привлечением различных источников финансирования и могут иметь как национальный, так и международный формат [4, 6, 11]. ИТ редких болезней довольно часто инициируются в последние годы. Они требуют вовлечения множества исследовательских центров, в ряде случаев проводятся под патронажем специально созданных организаций и фондов с широкой поддержкой со стороны ассоциаций пациентов [5].

Регуляторная практика исследований, инициированных исследователями

В практике проведения исследований лекарственных препаратов фармацевтическими компаниями-спонсорами и врачами, научными медицинскими организациями существовали и продолжают существовать большие отличия. Первые работали в условиях жесткого регламентирования, а вторые – в условиях исторически сложившихся подходов различных институтов и научных школ.

В последние годы страны-лидеры в разработке новых методов лечения предприняли шаги по повышению стандартов ИТ. Регуляторные органы этих стран поддерживают рост ИТ и видят свою задачу в том, чтобы внедрить высокие стандарты качества их проведения и помочь в разработке методологической базы.

Согласно регуляциям Европейского союза (ЕС), относящимся к компетенции Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА), ИТ входят в категорию некоммерческих [14, 15]. Существуют документы по согласованию административных процессов в странах-членах ЕС, оптимизации исследований и повышению надежности результатов. Многие врачи и исследовательские группы разных стран ЕС изначально критически отнеслись к требованиям принятых директив. Действительно, административное бремя при подготовке и проведении исследований выросло, а бюджеты на них увеличились из-за введения специального вида страхования и других обязательных затрат. Различия в национальных законодательствах разных стран затрудняли и продолжают затруднять внедрение общих правил ИТ в странах ЕС. Однако сейчас можно сделать вывод о том, что права пациентов в ИТ, проводимых

в ЕС, стали защищены лучше, а качество полученных в них результатов растет. На смену спаду ИТ после принятия директив и до адаптации к их требованиям пришел подъем, особенно в странах, которые предприняли системные меры по их поддержке, – Дании, Германии, Франции [16].

США были и остаются лидером в регламентации исследований в области медицины, разработке методологии их проведения и стандартизации различных аспектов деятельности. В 2015 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) выпустило предварительную версию руководства по проведению клинических исследований для исследователей, выступающих в роли спонсора (Investigational New Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor-Investigators). Целью этого руководства является помощь спонсорам-исследователям в подготовке и представлении заявок на исследуемые лекарственные средства (Investigational New Drug, IND), так как исследователи, желающие проводить клинические исследования, часто не имеют экспертных знаний или ресурсов для подготовки и подачи заявки. В руководстве изложены также обязанности спонсоров-исследователей в процессе проведения исследования [17]. Крупные медицинские центры США и ассоциации врачей ведут большую работу по внедрению правил ИТ и поддержке своих исследователей при их проведении – методической, технической, финансовой [18].

Страны Азии ориентируются на лучшую практику проведения ИТ. Среди азиатских стран развита кооперация и обмен опытом в регламентации и методологии проведения ИТ [19, 20]. В Японии специалисты из Министерства здравоохранения, труда и благосостояния в течение последних лет предприняли комплексные меры по обеспечению их качества [21].

В Австралии и Канаде существует широкая практика проведения ИТ, в том числе медицинскими сообществами, которая также имеет развитую регуляторную поддержку [11, 22, 23].

Экономическая эффективность исследований, инициированных исследователями

Помимо научных результатов, улучшающих возможности лечения пациентов и их безопасность, ИТ имеют экономическую эффективность. Например, в Австралии был рассчитан экономический эффект от ряда многоцентровых ИТ, проведенных в области лечения инсульта, интенсивной терапии неотложных состояний и перинатальной помощи. Полученные в них результаты позволили снизить расходы на лечение в этих областях за счет внедрения оптимальных схем терапии [12, 23].

В целом стоимость ИТ ниже стоимости похожих по целям и масштабу исследований, проводимых фармацевтическими компаниями. Аналитическая работа инициаторов этих исследований не подлежит оплате,

стоимость работы центров ниже, а гранты некоммерческих фондов не облагаются налогами (или облагаются в меньшей степени).

Фармацевтическая индустрия и исследования, инициированные исследователями

В условиях жесткой конкуренции и увеличения затрат на разработку лекарственных препаратов фармацевтические компании рассматривают ИТ как весомую поддержку жизненного цикла и информационной базы своих препаратов. Практически все международные компании ведут политику активного привлечения ИТ, для этого выделены бюджеты, созданы рабочие группы, регламенты и инструменты. В большинстве компаний заявители на потенциальное ИТ из разных стран могут подать электронные заявки на исследование, получая подробные инструкции и дистанционное консультирование [8–10]. Если исследование будет одобрено, помимо возможного финансирования и предоставления препарата, исследователь сможет получать методическую помощь от специалистов компании или контрактной исследовательской организации. Фармацевтическая компания должна убедиться в этической чистоте ИТ, обеспечить и проконтролировать соответствие его проведения всем локальным законам, нормативным требованиям и собственным стандартам для ИТ. Важно понимать, что рассмотрение заявки на ИТ в связи с этим может занять в компании много времени.

Нередко компании публикуют приоритетные области проведения ИТ. Вполне объяснимо, что на практике компании чаще одобряют заявки из стран, где их препараты имеют наибольший рынок, а также заявки, поданные самыми авторитетными врачебными ассоциациями. Однако, в случае интересной концепции предложенного ИТ и предоставления убедительных свидетельств компетенции заявителя, могут быть удовлетворены также заявки менее известных групп и отдельных исследователей.

Оценивая риски ИТ, компании в качестве основного риска чаще всего выдвигают получение искаженных результатов, что возможно в случае привлечения недостаточно опытных исследователей. Поэтому соответствующая квалификация потенциальных участников ИТ является основным требованием для одобрения заявки.

Исследования, инициированные исследователями, в России

В России в соответствии с действующим законодательством научно-исследовательские организации и образовательные учреждения высшего или дополнительного профессионального образования могут выступать организаторами проведения клинических исследований. Поэтому, несмотря на то, что у нас нет юридического определения ИТ и, соответственно, нет специального законодательства, регламентирующего

их проведение, в большинстве случаев все же есть возможность «вписать» эти исследования в рамки российского регулирования и получить одобрение на их выполнение. Нужно также иметь в виду, что, в отличие, например, от США, в России исследователь как физическое лицо не может выступать спонсором ИТ.

В случае проведения международных ИТ могут потребоваться локальные поправки к протоколу, уточняющие роли участников исследования в соответствии с определениями российских законов. Иногда приходится «переквалифицировать» исследование, например из наблюдательного в клиническое. В российском законодательстве, в отличие от европейского, пока нет категории низкоинтервенционного исследования (Low Interventional Study). Протокол наблюдательного ИТ, единственным вмешательством в котором является рандомизация пациента в ту или иную группу лечения, приходится перерабатывать в протокол клинического исследования IV фазы, а само исследование проводить по правилам клинического, что означает страхование пациентов и соблюдение ряда прочих требований. Однако, даже имея большой опыт в адаптации международных ИТ для проведения в России, мы столкнулись с единичными исследованиями, которые оказалось невозможным выполнить, так как их основная задача не согласовалась с регуляторными требованиями. Примером служит ИТ для оценки влияния прекращения терапии определенными препаратами на исход лечения.

Также, поскольку для проведения ИТ требуется полный комплект документов (как и для исследований, инициированных компанией-спонсором), а часть из них находится в распоряжении фармацевтической компании, инициаторам ИТ нужно поддерживать взаимодействие с ней, чтобы получить нужные документы. Так, в России для проведения клинических исследований препаратов, уже доступных на рынке, требуется брошюра исследователя. Для препаратов, выпущенных давно, брошюры исследователя может вообще не существовать, а требование ее наличия закреплено в законе.

При этом со стороны как врачей, так и фармацевтических компаний есть большой интерес к проведению ИТ в России. Для того чтобы обеспечить выполнение необходимых требований к ИТ, нужно улучшать информированность врачей, привлекать специалистов требуемой квалификации, повышать готовность академических институтов и медицинских учреждений к такой работе.

Заключение

Фармацевтическая индустрия и исследователи могут иметь разные ожидания от ИТ. Однако понятно, что они и, главное, пациенты выигрывают от проведения методически грамотных исследований. Даже в случае, когда результат ИТ окажется отрицательным, полученные знания и опыт помогут корректировать

лечение и предотвратить неудачи терапии в повседневной практике.

Таким образом, ИТ являются важным востребованным элементом улучшения качества лечения, поскольку они предоставляют независимые доказательства эффективности лечения или его экономической целесообразности, а также помогают найти новые показате-

ния для уже существующих или даже находящихся на этапе исследования препаратов.

В целях увеличения количества и повышения качества таких ИТ в России следует проводить специализированное образование врачей, работать над улучшением нормативной базы и привлекать к их выполнению высококвалифицированных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. PI-Initiated vs. Industry-Initiated Clinical Trials Reference Guide. University of California, San Diego, Last Updated. February 7, 2018. Available at: <https://blink.ucsd.edu/research/preparing-proposals/clinical-research-trials/pi-vs-industry.html>.
2. Fourman J. Investigator Initiated Trials. BIRS Center Purdue 2017. Available at: <https://www.purdue.edu/discoverypark/birs/presentations/Investigator%20Initiated%20Trials%20PPt.pdf>.
3. Gökbüget N. The Situation of Investigator Initiated Trials in Europe, 2009. Available at: https://www.leukemia-net.org/content/international_trials/workshops/2supnd_sup_workshop_09/e7613/infoboxContent7614/InternationalIITs_Overview_ELN_Gkbuget_2009.pdf.
4. Moscicki R. CDER 2016 Update for Rare Diseases. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/oficeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm542141.pdf>.
5. Field M.J., Boat T.F. Rare disease and orphan products Accelerating Research and Development, Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development, Institute of Medicine of the National Academies, the National Academies Press. Available at: <https://www.nap.edu/read/12953/chapter/1>.
6. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750. PMID: 28379796.
7. Ramsey B.W., Nepom G.T., Lonial S. Academic, foundation, and industry collaboration in finding new therapies. *N Engl J Med* 2017;376(18):1762–9. DOI: 10.1056/NEJMra1612575. PMID: 28467868.
8. Novartis Investigator Initiated Trials (IITs) Guidelines, 2014. Available at: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-investigator-initiated-trials.pdf>.
9. Investigator Initiated Studies (IIS) Creating and Submitting an Application, external user role. Abbvie, 2017. Available at: www.abbvie.com/content/dam/abbvie-dotcom/uploads/PDFs/SPIRIT_External_Submitter_Guide.pdf.
10. Investigator Initiated Studies. Roche, 2018. Available at: www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/investigator-initiated-studies-portal.htm.
11. Беденков А. Поддержка исследовательских инициатив научных лидеров. *Ремедиум* 2012;5:51–2. [Bedenkov A. Supporting research initiatives of scientific leaders. *Remedium = Remedium* 2012;5:51–2. (In Russ.)].
12. National breast cancer foundation investigator initiated research scheme guidelines. Australia. Available at: <https://nbcf.org.au/research/information-for-researchers/grants-information/nbcf-grants-scheme/>.
13. A Randomized Phase III Study Comparing Conventional Dose Treatment Using a Combination of Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (RVD) to High-Dose Treatment with Peripheral Stem Cell Transplant in the Initial Management of Myeloma in Patients up to 65 Years of Age (IFM/DFCI 2009). Trial Protocol, EudraCT Number: 2009-016871-32.
14. Clinical trials in human medicines, EMA. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp.
15. Hartmann M. Impact of the new legislative framework within the European Union on non-commercial clinical research and investigator-initiated trials: a cross-European analysis with focus on oncology. *Wissenschaftliche Pfungsarbeit zur Erlangung des Titels "Master of Drug Regulatory Affairs"*. Der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, 2005.
16. Madeira C., Pais A., Kubiak C. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN), 2016. Elsevier Inc. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conctc.2016.08.002>.
17. Investigational New Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor- Investigators. Guidance for Industry. FDA, Draft guidance, 2015. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM446695.pdf>.
18. Hartman K.A. Creating Infrastructure Support for Investigator Initiated Research. Research Compliance, Mayo Clinic HCCA Research Compliance Conference, 2017. Available at: https://www.hcca-info.org/Portals/0/PDFs/Resources/Conference_Handouts/Research_Compliance/2017/V1__ses_R501_3slides.pdf.
19. Bang Y.J., Chan K.A., Tan S. et al. IIT Made Easy Investigator Initiated Trials Made Easy, Sponsored by Quintiles, 2015. Available at: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/ap-location-site/iit-made-easy.pdf>.
20. Trimble E.L., Ledermann J., Law K. et al. International models of investigator-initiated trials: implications for Japan. *Ann Oncol* 2012;23(12):3151–5. DOI: 10.1093/annonc/mds168. PMID: 22843420.
21. Yasuyuki Sahara. MHLW's Measures to Ensure the Reliability of Investigator-Initiated Clinical Trials. Ministry of Health, Labour and Welfare. Japan, 2013. Available at: https://www.wma.net/wp-content/uploads/2017/01/Yasuyuki_Sahara.pdf.
22. Thurlow J. Introduction to Investigator-Initiated Research, Presentation to Division of Cardiology. January 26, 2011, Canada Rm. 121, 5790 University Ave. 473–4841. Available at: www.cdha.nshealth.ca/system/files/sites/391/documents/introduction-investigator-initiated-research-presentation.pdf.
23. Economic evaluation of investigator-initiated clinical trials conducted by networks. Final report. The Australian Clinical Trials Alliance, in association with Quantum Health Outcomes. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care 2017. Available at: <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2017/07/Economic-evaluation-of-investigator-initiated-clinical-trials-conducted-by-networks.pdf>.

Вклад авторов

А.Г. Торубарова: написание текста рукописи;
М.Б. Насонова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.G. Torubarova: article writing;
M.B. Nasonova: reviewing of publications on the article's topic.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Торубарова/A.G. Torubarova: <https://orcid.org/0000-0002-0632-0959>
М.Б. Насонова/M.B. Nasonova: <https://orcid.org/0000-0003-2827-7354>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.