

Децентрализованные клинические исследования: регуляторные перспективы в России и ЕАЭС

Борзова М. А. , Семина С. В.

Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В статье описываются подходы к регулированию децентрализованных клинических исследований (полностью или частично) в международной практике, а также в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе.

Ключевые слова: децентрализованные клинические исследования; данные реальной клинической практики; международный регуляторный опыт; пациентоориентированный дизайн клинических исследований; зонтичные исследования; корзинные исследования

Для цитирования:

Борзова М. А., Семина С. В. Децентрализованные клинические исследования: регуляторные перспективы в России и ЕАЭС. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):10–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-32>.

Поступила: 02 апреля 2023 г. **Принята:** 10 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 августа 2023 г.

Decentralized clinical trials: regulatory perspectives in Russia and the EAEU

Borzova M. A. , Semina S. V.

«Trubor» Law Firm, Moscow, Russian Federation

Abstract

This article describes regulatory approaches to the decentralized clinical trials (in whole or in part) in international practice, as well as in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union.

Keywords: decentralized clinical trials; real-world data; international regulatory experience; patient-centred clinical trial design; umbrella trials; basket trials

For citation:

Borzova MA, Semina SV. Decentralized clinical trials: regulatory perspectives in Russia and the EAEU. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):10–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-32>.

Received: April 02, 2023. **Accepted:** April 10, 2023. **Published:** August 30, 2023.

Актуальность

Традиционно клинические исследования проводятся на базе существующих медицинских организаций, куда пациенты осуществляют очные визиты для участия в исследовании. Цель же децентрализованного клинического исследования — упростить процесс взаимодействия организатора исследования и исследователя с пациентом за счёт сокращения количества необходимых поездок в такие стационарные учреждения или за счёт исключения такой необходимости.

Обозначенный подход потенциально может сделать участие в клинических исследованиях более доступным для более широкого круга кандидатов (что, в свою очередь, может увеличить охват исследуемых групп пациентов и получить более репрезентативные результаты). Кроме того, децентрализация тесно связана с внедрением в практи-

ку цифровых инструментов и телемедицины, что способствует в том числе развитию цифрового здравоохранения.

Элементы децентрализации включают в себя, в том числе, такие аспекты, как посещение пациента врачом или младшим медицинским персоналом на дому, сбор анализов на дому, дистанционная доставка лекарственного препарата пациенту и дистанционный мониторинг состояния пациента.

Пандемия COVID-19 стала стимулом для проработки регуляторных подходов к организации децентрализованных исследований, которые целесообразно более подробно разобрать на примере опыта Европейского союза (ЕС) и Соединённых Штатов Америки (США), чтобы оценить применимость зарубежного опыта для заимствования.

Материалы и методы

Для подготовки данного регуляторного обзора использовались доступные в открытых источниках тексты нормативных правовых актов ЕС и США, а также нормативные акты Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). На момент подготовки данной публикации нормативные акты РФ и ЕАЭС использовались в актуальных редакциях. Тем не менее, при последующей работе с нормативными актами после публикации данной статьи будет необходимо перепроверять актуальные редакции документов, так как правовое поле РФ и ЕАЭС подвержено постоянным изменениям.

Опыт регулирования Европейского союза

В Европейском союзе подходы к проведению децентрализованных клинических исследований развиваются в рамках стратегических инициатив по внедрению инноваций (в том числе новых дизайнов) в области исследований эффективности и безопасности лекарственных средств.

Принятая 25 ноября 2020 года Фармацевтическая стратегия Европейской комиссии для Европы (англ. European Commission's Pharmaceutical Strategy for Europe) [1] среди прочего указывает, что Европейская комиссия (англ. European Commission) будет работать над тем, чтобы новая регуляторная среда поддерживала возможности использования инновационных дизайнов клинических исследований. Согласно данному документу, в тесном сотрудничестве с европейскими регуляторными органами, группами пациентов и заинтересованными сторонами Европейская комиссия будет поддерживать использование пациентоориентированных дизайнов клинических исследований, в том числе с помощью внедрения гармонизированных международных руководящих принципов и документов, а также с учётом опыта, приобретённого в ходе клинических исследований вакцин и методов лечения COVID-19.

В период пандемии COVID-19 вопрос проведения клинических исследований полностью в удалённом режиме стал особенно острым, так как введение карантинных мер накладывало ограничения на передвижения, а также на общение «вживую». В связи с этим было принято Руководство по проведению клинических исследований во время пандемии COVID-19 (англ. Guidance on the management

of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic), подготовленное Европейской комиссией совместно с Европейским агентством по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency; EMA) и главами Национальных агентств по лекарственным средствам (англ. Heads of Medicines Agencies; HMA). Однако, согласно прямому указанию данного документа, соответствующее регулирование носит временный характер и установлено на период существования кризисной ситуации, по окончании которой документ может быть отозван [2].

Принятая также в 2020 году Стратегия сети европейских агентств по лекарственным средствам (далее — Сеть) до 2025 года (англ. European Medicines Agencies Network Strategy to 2025) [3] в качестве одного из приоритетов называет: поддержку инноваций и цифровизации при проведении клинических исследований путём развития и усиления экспертизы Сети (англ. Network's expertise) в работе со сложными дизайнами клинических исследований, включающими использование аналитических методов обработки данных и данные реальной клинической практики.

Согласно Стратегии сети европейских агентств по лекарственным средствам до 2025 года, сеть европейских агентств по лекарственным средствам (англ. European medicines regulatory network; EMRN) включает национальные уполномоченные органы (англ. national competent authorities; NCA) 27 государств — членов ЕС плюс Исландии, Лихтенштейна и Норвегии, которые отвечают за регулирование обращения лекарственных средств на национальном уровне, а также объединяются под эгидой глав Национальных агентств по лекарственным средствам (НМА) и централизованного регулирующего и координирующего органа, Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), в состав научных комитетов которого входят представители перечисленных стран. При этом Европейская комиссия осуществляет надзор за принятием решений данной сети.

Стратегия сети европейских агентств по лекарственным средствам до 2025 года также указывает, что появление новых (инновационных) дизайнов и методологий проведения клинических исследований уже сегодня бросает вызов действующей регуляторной системе. Такие комплексные дизайны как «зонтичные исследования»¹ (англ. umbrella trials)

¹ «Зонтичное исследование» — это тип клинического исследования, в рамках которого проводится анализ, насколько хорошо новые лекарственные средства действуют на пациентов, у которых один и тот же тип опухоли, но разные генные мутации (изменения) или биомаркеры. При проведении таких исследований пациенты получают лечение, основанное на конкретной мутации или биомаркере, обнаруженных при диагностике соответствующего типа опухоли. Тестируемые препараты могут быть заменены в ходе исследования, если обнаруживаются новые биомаркеры и новые препараты.

и «корзинные исследования»² (англ. basket trials) [4], например, в онкологии, требуют углублённого понимания биостатистики и подходов к анализу данных. При этом способы набора пациентов также меняются благодаря возможности использования новых технологий, которые позволяют выявить подходящих кандидатов для участия в исследовании, а также благодаря появлению новых способов сбора данных во время проведения исследования. «Зонтичные исследования» и «корзинные исследования» могут позволить тестировать и выводить на рынок новые лекарственные средства быстрее, чем при проведении традиционных клинических исследований.

Для развития обозначенных инновационных подходов в Европейском союзе реализуется инициатива по ускорению клинических исследований в ЕС (англ. Accelerating Clinical Trials in the EU initiative; ACT EU). Данная инициатива реализуется совместно Европейской комиссией, Европейским агентством по лекарственным средствам и главами национальных агентств по лекарственным средствам с января 2022 года [5].

В рамках инициативы ACT EU в августе 2022 года был опубликован план работы (англ. ACT EU workplan) на 2022-2026 годы (далее — Рабочий план) [6]. В качестве одного из направлений развития инициативы по внедрению инноваций в методы проведения клинических исследований Рабочий план предусматривал разработку руководства по децентрализованным клиническим исследованиям (англ. Guidance on decentralised clinical trials).

Для выполнения намеченных в Рабочем плане задач в декабре 2022 года были опубликованы Рекомендации по использованию децентрализованных элементов в клинических исследованиях (англ. Recommendation paper on decentralized elements in clinical trials) (далее — Рекомендации) [7]. Рекомендации прямо указывают на необходимость соблюдения требований законодательства ЕС и национального законодательства в отношении проведения клинических исследований, защиты персональных данных, а также этических принципов научных и медицинских исследований. Таким образом с правовой точки зрения при проведении клинического исследования с децентрализованными элементами или децентрализованного клинического исследования опорой являются нормы действующего европейского регулирования, а Рекомендации только помогают расставить акценты при

толковании и применении соответствующих норм к отдельным аспектам исследования. Кроме того, в Рекомендациях отмечено, что при использовании децентрализованных элементов или проведении децентрализованного клинического исследования приоритетом является защита прав, безопасности, достоинства и благополучия пациентов.

В Рекомендациях представлены следующие разделы и ключевые требования.

1. Контроль за проведением клинического исследования: распределение задач и обязанностей

Когда клиническое исследование частично проводится за пределами стационарного учреждения, и это требует привлечения третьих лиц (например, приходящих к участнику исследования медсестёр; курьеров, доставляющих препарат и т. д.), важно, чтобы конкретные задачи и обязанности спонсора, исследователя и любых третьих лиц были чётко определены заранее (в том числе на уровне заключённых с третьими лицами договоров). При этом привлекаемые третьи лица должны быть надлежащим образом проинструктированы о том, каким образом они должны действовать в рамках проведения исследования. Кроме того, когда участники исследования реже посещают стационарное учреждение, как правило, требуется использование альтернативных методов клинического мониторинга и специальных методов сбора данных. Поэтому при внедрении децентрализованных элементов важно, чтобы исследователь и спонсор придерживались регуляторных требований к проведению клинических исследований и защите персональных данных. Помимо этого, если в рамках исследования задействованы инструменты цифровизации, участники исследования, сами исследователи и привлекаемые третьи лица должны быть надлежащим образом проинструктированы о порядке использования таких инструментов в целях сбора, анализа и передачи достоверных данных.

2. Получение информированного согласия

Информированное согласие участника является важным элементом проведения клинического исследования. Предпочтительно, чтобы кандидат на участие в исследовании получал всю необходимую информацию непосредственно от исследователя при личной встрече. Однако при надлежащем обосновании исследователь может сообщить кандидату всю необходимую информацию посредством ау-

² «Корзинное исследование» — это тип клинического исследования, в рамках которого проводится анализ, насколько хорошо новые лекарственные средства действуют на пациентов с различными типами опухоли, которые все имеют одну и ту же мутацию или биомаркер. При проведении таких исследований все пациенты получают одинаковое лечение, направленное на конкретную мутацию или биомаркер, обнаруженные при диагностике соответствующего типа опухоли.

дио или видео связи. Тем не менее, предпочтительно, чтобы такая коммуникация проходила в режиме реального времени, чтобы у кандидата была возможность задать все интересующие его вопросы. При надлежащем обосновании информация может быть представлена кандидату на участие в исследовании, в том числе в **электронной информационной брошюре** (англ. digital information leaflet). Однако предпочтительно, чтобы это был не единственный способ предоставления информации, а скорее, дополнительный. Информированное согласие может быть получено, в том числе в электронной форме. Однако необходимо принимать во внимание требования национального законодательства государств-членов ЕС к такой электронной форме (например, в части доступности электронной цифровой подписи). Системы получения согласия должны обеспечивать сохранение конфиденциальности данных участников.

3. Доставка и введение исследуемых лекарственных средств участнику исследования на дому

Если исследуемый препарат вводится участнику исследования на дому, то требуется проведение тщательного анализа ассоциированных рисков (с точки зрения достаточности сведений о безопасности исследуемого препарата, способа введения, условий подготовки препарата к введению и режима хранения, необходимости в определённом периоде наблюдения за состоянием участника исследования после введения препарата, возможности оказания неотложной помощи, и т. д.). При этом если доставка препарата осуществляется участнику исследования на дом, то лицо, ответственное за такую доставку должно иметь все необходимые разрешения, связанные с перевозкой и доставкой такого препарата, а также соблюдать применимые требования национального законодательства государств-членов ЕС к такого рода деятельности. Спонсор также должен обеспечить защиту персональных данных участника исследования, которому осуществляется доставка препарата на дом, а также контролировать, что использование таких данных производится исключительно в целях передачи препарата участнику исследования. Кроме того, если это допускается национальным законодательством государства-члена ЕС, исследуемый препарат может быть выдан участнику исследования локальной аптечной организацией по специальному рецепту с соблюдением требований к маркировке и отпуску.

Спонсор и исследователь должны определить, может ли участник исследования самостоятельно осуществлять приём препарата, или для введения препарата требуется квалифицированный медицинский работник. Если введение осуществляется медицинским работником, то доставка препарата не-

посредственно участнику исследования на дом не предполагается (однако это может быть допустимо в исключительных случаях при условии соблюдения требований к хранению препарата, а участник исследования должен быть специально проинформирован, что приём препарата до посещения медицинским работником недопустим). Если участник исследования осуществляет приём препарата самостоятельно, то доступ к соответствующим инструкциям по применению препарата может быть обеспечен в электронной форме, например посредством сканирования QR-кода. Также необходимо предусмотреть порядок возврата неиспользованного препарата и его последующего уничтожения.

4. Части исследования, которые осуществляются на дому

Исследователь должен убедиться, что место жительства участника исследования (в том числе с точки зрения места его расположения) подходит для осуществления предусмотренных исследованием процедур. Информированное согласие должно однозначно свидетельствовать о том, что участник исследования надлежаще и всесторонне проинформирован о том, какая часть исследования будет осуществляться на дому. Если отбор образцов биологических материалов осуществляется на дому, то такой отбор образцов должен проводиться квалифицированным лицом и в соответствии с требованиями применимого законодательства. Кроме того, должны быть обеспечены надлежащие условия хранения соответствующих образцов. При этом у участника исследования должна сохраняться возможность личной встречи с исследователем. И если участник исследования отказывается использовать личные средства коммуникации (телефон, планшет) для передачи данных, спонсор обязан предоставить такому участнику исследования приемлемую альтернативу.

5. Сбор данных, управление данными, включая идентификацию и обработку исходных данных

При децентрализованных клинических исследованиях сбор и передача данных могут осуществляться участниками исследования и/или лицами, осуществляющими медицинское наблюдение за ними (например, медсёстрами, приходящими на дом). Такой сбор данных может осуществляться с помощью электронных систем (например, с помощью носимых медицинских устройств). При этом должна быть обеспечена надлежащая защита передаваемой информации (в том числе, с учётом требований к защите персональных данных), а электронные средства сбора и передачи информации должны быть надлежащим образом проверены и настроены. При этом также должны быть

предприняты меры, сводящие к минимуму риски ошибок при введении и передаче данных непосредственно участниками исследования, а также риски ошибок при передаче и аккумулировании данных.

6. Мониторинг за качеством исследования

Стратегия мониторинга за качеством исследования должна отражать все особенности, связанные с применением децентрализованных элементов. Например, при осуществлении такого мониторинга должны приниматься во внимание:

- риски, связанные с использованием электронных систем передачи данных и носимых медицинских устройств;
- риски, обусловленные тем, что ключевые процессы (в том числе связанные с первичными конечными точками) выполняются за пределами централизованных лабораторий;
- иные подобные риски.

7. Специфика национального регулирования

В Рекомендациях также содержится таблица с описанием национальных требований государств-членов ЕС к использованию различных элементов децентрализации при проведении клинических исследований.

* * *

Согласно информации, размещённой на официальном сайте ЕМА, ожидается, что Рекомендации будут изменяться и дополняться по мере накопления объёма знаний и опыта проведения исследований с децентрализованными элементами. Также ожидается, что приложение с описанием национальных требований будет регулярно обновляться [8].

Кроме того, в 2022 году по результатам проведения интервью с национальными уполномоченными органами была опубликована статья группы авторов консорциума «Trials@Home»: «Возможности и вызовы для децентрализованных клинических исследований: точка зрения европейских уполномоченных органов» (*англ.* Opportunities and Challenges for Decentralized Clinical Trials: European Regulators' Perspective) [9]. В статье отмечается, что с позиций практической применимости подтверждающие клинические исследования на поздних стадиях подойдут для применения децентрализованных элементов больше, чем клинические исследования на ранних стадиях, так как необходимо убедиться в безопасности исследуемого препарата. При этом, по мнению отдельных экспертов, децентрализованные исследования не совсем подходят для оценки эффективности и безопасности терапии заболеваний, требующих тщательного наблюдения со стороны медицинских специалистов и интенсивного лечения (например, болезнь Паркинсона или онко-

логия). Однако в приведённой статье также отмечается, что для наблюдения за состоянием пациентов, проходящих лечение хронических заболеваний или заболеваний низкого риска, применение децентрализованных элементов является оправданным.

Опыт регулирования в США

В США на сегодня не приняты рекомендации или руководства по децентрализованным клиническим исследованиям, аналогичные описанному документу Европейского союза. Тем не менее, в США, также как и в ЕС, в связи с введёнными на период пандемии COVID-19 ограничениями, в марте 2020 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* United States Food and Drug Administration; FDA) подготовило Руководство для индустрии, исследователей и институциональных наблюдательных советов (Комитетов по этике): «Проведение клинических исследований медицинских продуктов во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, связанной с COVID-19» (*англ.* Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards: Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency) (далее — Руководство) [10]. Данное Руководство, в частности, описывает порядок использования инструментов для удалённого сбора данных (таких как: электронное информированное согласие, виртуальные визиты в клинику, доставка исследуемого препарата на дом и др.). Важно отметить, что действие данного Руководства, также как и в ЕС, ограничивается периодом чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией COVID-19.

В то же время, после начала пандемии в США стали активно обсуждаться более комплексные подходы к децентрализации клинических исследований и внедрению в клинические исследования децентрализованных элементов, связанных, в первую очередь с использованием цифровых технологий здравоохранения (*англ.* digital health technologies; DHTs). Так, в декабре 2021 года FDA подготовило проект Руководства для индустрии, исследователей и заинтересованных лиц: «Цифровые технологии здравоохранения для удалённого сбора данных в клинических исследованиях» (*англ.* Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations: Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders) (далее — Проект руководства) [11]. Проект руководства указывает, что цифровые технологии здравоохранения (DHTs) включают аппаратное и/или программное обеспечение и могут использоваться для получения информации, связанной со здоровьем, от участников клинического исследования и передачи этой информации

исследователям и/или другим уполномоченным сторонам для оценки безопасности и эффективности лекарственного препарата.

Проект руководства не содержит детализированных рекомендаций по вопросам децентрализации. Однако документ приводит определение термина: **«децентрализованное клиническое исследование»** (англ. *decentralized clinical trial*) — *это клиническое исследование, при котором некоторые или все процессы, связанные с исследованием, осуществляются за пределами места нахождения исследователя*. При этом Проект руководства также указывает, что «использование технологий цифровой передачи данных расширяет возможности пациентов участвовать в клинических исследованиях в местах, удалённых от места проведения исследования (децентрализованные клинические исследования)».

Проект данного руководства рассматривает следующие вопросы:

- выбор цифровых технологий здравоохранения, которые подходят для использования при проведении клинического исследования (спонсор должен убедиться, что DHT соответствует цели его применения; в этом случае также, как и в иных руководствах FDA используется концепция использования по назначению (англ. *fit-for-purpose*));
- проверка технических параметров и контроль передачи объективных данных при использовании цифровых технологий здравоохранения в рамках проведения клинического исследования (соответствующие проверки должны подтвердить, что DHTs позволяют обеспечивать надлежащую запись и измерение определённых показателей; также в результате проведения тестов должны быть выявлены потенциальные ошибки, способы минимизации таких ошибок и способы разрешения проблем, с которыми могут столкнуться участники исследования при использовании DHTs);
- использование цифровых технологий здравоохранения для сбора данных в целях определения конечных точек исследования (спонсор должен описать конечные точки, полученные по результатам анализа данных, собранных с помощью DHTs; при этом метод оценки данных, полученных от участника исследования, должен быть однозначно определён и описан);
- выявление рисков, связанных с использованием цифровых технологий здравоохранения в ходе проведения клинического исследования (спонсор должен оценить риски для участников исследования, связанные с использованием DHTs; при этом выделяется две ключевые группы рисков: риски причинения физического вреда из-за использования DHTs (например, возможность

получения ожога вследствие ношения медицинского браслета, считывающего определённые показатели) и риски, связанные с защитой персональных данных);

- управление рисками, связанными с использованием цифровых технологий здравоохранения при проведении клинических исследований (спонсор должен принимать меры для нивелирования соответствующих рисков, например, с помощью применения различных технологий защиты данных).

Проект руководства отмечает, что использование цифровых технологий здравоохранения даёт существенные преимущества, так как данные могут собираться в любое время (например, во время рутинной или спортивной деятельности, сна), в любом месте (например, дома, в школе, на улице). В зависимости от вида технологии, возможен удалённый сбор данных о состоянии пациентов, которые не могут вносить данные самостоятельно (например, новорожденные, лица с когнитивными нарушениями).

Кроме того, в США реализуется Инициатива по трансформации клинических исследований (англ. *Clinical Trials Transformation Initiative*; CTTI) — это государственно-частное партнёрство, основанное в 2007 году совместно Университетом Дьюка и FDA в целях совершенствования подходов к проведению клинических исследований. CTTI является площадкой для открытого диалога по вопросам повышения качества и эффективности клинических исследований, в котором принимают участие более 500 заинтересованных организаций (из которых порядка 80 являются участниками CTTI) [12].

В 2019 году рабочая группа CTTI по децентрализованным клиническим исследованиям опубликовала научную статью: «Правовые, нормативные и практические вопросы, которые следует учитывать при внедрении децентрализованных клинических исследований: рекомендации Инициативы по трансформации клинических исследований» (англ. *Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative*) [13]. В этой статье CTTI даёт рекомендации по ряду вопросов, среди которых:

- разработка протоколов исследования (частично децентрализованные / гибридные дизайны);
- использование телемедицинских и мобильных технологий (включая необходимость анализа локальных нормативных актов по вопросам телемедицины, которые приняты в разных штатах США и не гармонизированы между собой);
- организация передачи исследуемых лекарственных препаратов (включая необходимость анали-

за регуляторных режимов разных штатов США в отношении доставки незарегистрированных лекарственных препаратов непосредственно пациенту; вопросы подготовки исследуемого препарата к приёму (участнику исследования может доставляться готовая для приёма лекарственная форма или такая форма может требовать приготовления непосредственно на месте); вопросы стабильности препарата и его текущего профиля безопасности и др.);

- распределение ролей и ответственности (в случае использования децентрализованных элементов клиническое исследование должно соответствовать всем стандартам и требованиям, в том числе к распределению ролей и ответственности между спонсором, исследователем и привлекаемыми третьими лицами (такими как локальные медицинские специалисты в месте нахождения пациентов, мобильные медицинские бригады) для обеспечения безопасности пациентов и соблюдения их прав);
- организация мониторинга безопасности (процедуры дистанционного мониторинга безопасности должны быть надлежащим образом и всесторонне описаны, а сотрудники, проводящие исследования, и участники исследования должны быть проинформированы о специфике проведения децентрализованных клинических исследований и надлежащим образом обучены).

В конце статьи коллектив авторов СТТІ приходит среди прочего к выводу о том, что не все клинические исследования подходят для децентрализации. Там, где инфраструктура для текущего исследования уже создана, по мнению авторов, внесение изменений в протокол с целью внедрения удалённых или децентрализованных инструментов может быть адекватным дополнительным шагом. Тем не менее, авторы выделяют несколько факторов, которые влияют на оценку того, подходит ли планируемое исследование для внедрения децентрализованного дизайна или гибридного дизайна. В качестве одного из ключевых факторов авторы называют понимание профиля безопасности исследуемого препарата, и делают вывод о том, что децентрализованный дизайн может не подходить в случае исследования нового действующего вещества, профиль безопасности которого неизвестен. В то же время, децентрализованный дизайн может подойти для лекарственного препарата с хорошо изученным профилем безопасности, например, если в рамках исследования определяются новые показания для его применения. Также авторы статьи предлагают проанализировать вопрос о том, подходит ли целевая популяция исследования для применения децентрализованного дизайна. При этом должна быть

проведена оценка нескольких факторов: условия традиционного получения пациентами медицинской помощи; стабильность состояния пациентов с точки зрения участия в исследовании с децентрализованными элементами.

Таким образом, в США подходы к внедрению децентрализации в клинические исследования активно анализируются, развиваются и в ходе появления новых знаний и новых проектов внедряются в клиническую практику.

Что есть в праве Российской Федерации и Евразийского экономического союза?

Ни в нормативных актах Евразийского экономического союза, ни в нормативных актах РФ на сегодняшний день термин «децентрализованное клиническое исследование» не определён. Регулирование, аналогичное описанному с США и ЕС также не принято. Тем не менее, отдельные элементы децентрализации фактически внедряются в РФ в рамках действующего правового поля.

Так пандемия COVID-19 стала стимулом для более активного поиска возможностей внедрения механизмов удалённого взаимодействия пациентов и исследовательских центров, а также инструментов удалённого мониторинга состояния пациентов (таких как, например, дневники самонаблюдения).

Тем не менее, в действующем законодательстве РФ существует ряд барьеров для полноценного внедрения децентрализации в клиническую практику. К числу таких барьеров относятся, в частности:

- сложность процедуры получения электронного информированного согласия пациента на медицинское вмешательство;
- ограниченные возможности проведения телемедицинских консультаций, пробелы и серые зоны в регулировании телемедицины;
- жёсткие требования к защите персональных данных, которые могут не учитывать специфику задач по проведению клинических исследований с децентрализованными элементами;
- серые зоны, связанные с возможностью доставки исследуемого препарата на дом пациенту;
- ограничения, связанные с предусмотренным законодательством функционалом медицинской сестры, осуществляющей визиты на дом.

Ниже соответствующие вопросы будут более подробно проанализированы с регуляторной точки зрения. Однако каждая практическая ситуация будет требовать отдельного анализа на предмет выявления правовых рисков и возможностей.

Электронное информированное согласие пациента. Часть 7 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах ох-

раны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон № 323-ФЗ) допускает возможность получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство (далее — согласие), как в форме документа на бумажном носителе, так и в форме электронного документа. Однако, если согласие подписано в форме электронного документа, Закон № 323-ФЗ указывает, что гражданин, родитель или иной законный представитель пациента подписывает такой документ с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи или простой электронной подписи посредством применения единой системы идентификации и аутентификации. Также требуется усиленная квалифицированная электронная подпись медицинского работника.

Таким образом, Закон № 323-ФЗ устанавливает два жёстких условия:

- обязательное использование единой системы идентификации и аутентификации (в которой требуется соответствующая регистрация), что фактически исключает или сводит к минимуму возможности использования альтернативных информационных платформ для целей получения электронного согласия;
- использование усиленной квалифицированной цифровой подписи медицинского работника (в такой подписи используются криптографические средства защиты), для получения которой требуется соблюдение специальной процедуры, предусмотренной Федеральным законом от 6 апреля 2011 года № 63-ФЗ «Об электронной подписи» (что технически усложняет процесс).

Возможность отступления от обозначенных норм предусмотрена частью 7 статьи 20 Закона № 323-ФЗ для экспериментальных правовых режимов. Тем не менее, каких-либо исключений непосредственно для проведения клинических исследований не предусмотрено.

Телемедицинские консультации. Децентрализованный дизайн клинического исследования (в отличие от гибридного дизайна) подразумевает полностью удалённый формат взаимодействия с пациентом. Действующее законодательство РФ, в свою очередь, не даёт нужной для реализации подобного сценария гибкости. Так, пункт 51 Порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, утв. Приказом Минздрава России от 30 ноября 2017 года № 965н, указывает, что дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом, включая программу и порядок дистанционного наблюдения, по результатам очного приёма (осмотра, консультации) и установления диагноза

заболевания. Таким образом, использование формата, при котором пациент получает информацию о клиническом исследовании преимущественно через Интернет и в онлайн режиме присоединяется к такому исследованию, практически исключается.

Защита персональных данных. Вопросы обработки персональных данных регулируются Федеральным законом от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных» (далее — Закон о персональных данных). Персональными данными (далее — ПД) является любая информация, относящаяся к определённому или определяемому физическому лицу (субъекту персональных данных). При этом данные о состоянии здоровья отнесены к специальной категории персональных данных, обработка которых возможна только при наличии письменного согласия субъекта персональных данных (пункт 1 части 2 статьи 10 Закона о персональных данных). Под обработкой ПД понимается любое действие (операция) или совокупность действий (операций), совершаемых с использованием средств автоматизации или без использования таких средств с персональными данными, включая сбор, запись, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), извлечение, использование, передачу (распространение, предоставление, доступ), обезличивание, блокирование, удаление, уничтожение персональных данных (пункт 3 статьи 3 Закона о персональных данных).

Кроме того, в соответствии со статьей 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон № 323-ФЗ) сведения о факте обращения гражданина за оказанием медицинской помощи, состоянии его здоровья и диагнозе, иные сведения, полученные при его медицинском обследовании и лечении, составляют врачебную тайну. Разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, допускается только с письменного согласия гражданина или его законного представителя. Часть 3 статьи 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» допускает использование информации, составляющей врачебную тайну для проведения научных исследований, их опубликования в научных изданиях, использования в учебном процессе и в иных целях, если для этого получено письменное согласие гражданина или его законного представителя.

Закон № 323-ФЗ не устанавливает специальных требований к согласию на обработку информации, составляющей врачебную тайну. Согласно устоявшейся практике, соответствующее согласие оформляется как согласие на обработку ПД в соответствии с требованиями Закона о персональных

данных (см. пункт 1 части 1 статьи 6 и статью 9 Закона о персональных данных). На практике, однако, оформление соответствующих согласий, а также последующая обработка персональных данных вызывают множество правовых вопросов, на которые не всегда можно однозначно ответить, чтобы полностью исключить риски нарушения законодательства. Это дополнительно усложняет внедрение инструментов удалённого мониторинга за состоянием здоровья пациентов, а также передачу соответствующих данных по каналам связи.

Доставка препарата на дом (введение препарата пациенту на дому). Напрямую вопрос введения (применения) исследуемого лекарственного препарата пациентом на дому законодательно не решён. Возможность доставки лекарственных препаратов пациенту дистанционным способом ограничена положениями статьи 55 Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Кроме того, с правовой точки зрения статус лекарственного препарата, который ещё не зарегистрирован, как предмета гражданского оборота является спорным. Таким образом, для оценки данного вопроса необходимо обратиться к тем нормативным актам, которые регулируют процесс проведения клинических исследований и процедуры оказания медицинской помощи пациентам.

С позиций регулирования более-менее определённые положения утверждены Приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 года № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Согласно данному документу (см. пункты 29, 32, 50):

- организатор клинического исследования обеспечивает использование при проведении клинического исследования исследуемых лекарственных препаратов, произведённых в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики, имеющих соответствующие показатели качества и которые в соответствующих случаях закодированы и маркированы в целях обеспечения маскировки;
- организатор клинического исследования обеспечивает поступление в медицинскую организацию, в которой проводится клиническое исследование, исследуемого лекарственного препарата;
- поступление исследуемого лекарственного препарата в медицинские организации, его возврат, уничтожение исследуемого лекарственного препарата подробно и в срок документируется организатором клинического исследования;
- исследователь должен обеспечить применение участниками клинического исследования исследуемых лекарственных препаратов в соответствии с протоколом.

данных (см. пункт 1 части 1 статьи 6 и статью 9 Закона о персональных данных). На практике, однако, оформление соответствующих согласий, а также последующая обработка персональных данных вызывают множество правовых вопросов, на которые не всегда можно однозначно ответить, чтобы полностью исключить риски нарушения законодательства. Это дополнительно усложняет внедрение инструментов удалённого мониторинга за состоянием здоровья пациентов, а также передачу соответствующих данных по каналам связи.

Несмотря на то, что на уровне национального регулирования запрета на передачу исследуемого препарата пациенту не установлено, при буквальном толковании обозначенных норм, исследуемый препарат должен передаваться пациенту медицинской организацией, а исследователь должен контролировать применение препарата согласно протоколу исследования.

При этом согласно нормам, утверждённым Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», передачу лекарственных препаратов для исследований из одного места проведения исследований в другое следует проводить только в исключительных случаях. Порядок такой передачи должен быть установлен стандартной операционной процедурой (см. пункт 47). Таким образом, на уровне законодательства ЕАЭС запрета на передачу исследуемого препарата пациенту также не установлено. Однако подобные случаи относятся к исключениям, а сама передача препарата должна отслеживаться и контролироваться.

В то же время, каждую ситуацию необходимо рассматривать индивидуально, так как обобщённые рекомендации в подобных случаях не применимы.

Визит на дом медсестры или врача. Статья 32 Закона № 323-ФЗ устанавливает, что медицинская помощь может оказываться в следующих условиях:

- вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации);
- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника;
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Таким образом, закон прямо разрешает медицинским работникам посещать пациента на дому в рамках оказания медицинской помощи. Однако при этом, комплексный анализ положений Приказа Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 года

№ 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», а также Приказа Минтруда России от 31 июля 2020 года № 475н «Об утверждении профессионального стандарта «Медицинская сестра/медицинский брат» показывает, что функционал врача и медицинской сестры разграничен. При этом медицинская сестра не вправе осуществлять те действия, которые отнесены к компетенции (должностным обязанностям) врача. Таким образом, порядок взаимодействия медицинских работников и пациентов на дому требует специального анализа в зависимости от того, какой лекарственный препарат проходит исследование, в рамках лечения какой нозологии и т. д.

Кроме того, для ряда нозологий может быть установлена возможность применения препарата (как минимум первого введения) только в условиях стационара. Таким образом, децентрализованный дизайн может быть использован только для тех препаратов, которые не требуют специальных условий введения (условий стационара, близости к отделению реанимации). Например, по аналогии «Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (утв. Минздравом России), согласно которым, условия, необходимые для начала терапии в домашних условиях: (1) удовлетворительные санитарные условия проживания семьи; (2) способность пациента или его родственников к обучению правилам ухода за катетером/порт системой, прохождение обучения практическим навыкам; (3) комплаентность семьи по выполнению рекомендации врача за предыдущий период наблюдения; (4) предварительный осмотр специалистом по муковисцидозу в условиях медицинского учреждения, первое введение антибактериального препарата/препаратов в ЛПУ (стационар одного дня, дневной стационар), оценка переносимости терапии, за исключением случаев, когда уже имеется опыт применения конкретного лекарственного препарата; (5) подписание информированного согласия пациентом/законными представителями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов в связи с данной работой.

Участие автора. Семина С. В. — поиск и анализ литературных данных, написание текста; Борзова М. А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Заключение

В связи с введением в отношении РФ ограничительных мер экономического характера возникли логистические барьеры, препятствующие, в том числе, организации и проведению клинических исследований на территории России. Таким образом, у децентрализации как инструмента проведения клинического исследования сегодня появились дополнительные преимущества.

Например, применение децентрализованных элементов или проведение полностью децентрализованного клинического исследования может создать:

- возможности для российских пациентов принимать участие в децентрализованных клинических исследованиях, организованных спонсорами в других странах ЕАЭС (но с использованием необходимой инфраструктуры, медицинского персонала, лабораторий на территории России);
- возможности набирать пациентов из других стран ЕАЭС, если в РФ проводятся исследования собственных инновационных препаратов (с использованием необходимой инфраструктуры, медицинского персонала, лабораторий на территории других стран).

В этом случае с правовой точки зрения требуется создание общего правового поля на уровне наднационального регулирования ЕАЭС, чтобы заложить основу для такого взаимодействия стран-участниц при проведении децентрализованных клинических исследований. Также подобное взаимодействие может осуществляться в рамках международных двусторонних договоров между странами-участницами ЕАЭС, в том числе, заключённых на межправительственном или межведомственном уровне.

Кроме того, с учётом того, что территория РФ включает 85 субъектов, возможность проведения децентрализованных (гибридных) клинических исследований может дать дополнительные возможности для пациентов, которые находятся на значительном удалении от медицинских организаций.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of author. Semina SV — analysis of literary data, writing the text; Borzova MA — writing the text, editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Борзова Мария Анатольевна — советник, Адвокатское бюро «Трубор», Россия, Москва

Автор, ответственный за переписку

e-mail: maria.borzova@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

РИНЦ AuthorID: 1203157

Семина Софья Вадимовна — помощник адвоката, Адвокатское бюро «Трубор», Россия, Москва

e-mail: sofyasemina18@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Borzova Maria A. — counsel, «Trubor» Law Firm, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: maria.borzova@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

RSCI AuthorID: 1203157

Semina Sofia V. — paralegal, «Trubor» Law Firm, Moscow, Russian Federation

e-mail: sofyasemina18@gmail.com

Литература/References

1. European Commission's Pharmaceutical Strategy for Europe. Доступно по адресу: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy-report_en_0.pdf.
2. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic Доступно по адресу: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf.
3. European Medicines Agencies Network Strategy to 2025. Доступно по адресу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf.
4. Design Concept for a Confirmatory Basket Trial. Доступно по адресу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-5-design-concept-confirmatory-basket-trial-robert-beckman_en.pdf.
5. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU). Доступно по адресу: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>.
6. Accelerating Clinical Trials Workplan. Доступно по адресу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf.
7. Recommendation paper on decentralized elements in clinical trials. Доступно по адресу: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en.
8. Facilitating Decentralised Clinical Trials in the EU. Доступно по адресу: См. <https://www.ema.europa.eu/en/news/facilitating-decentralised-clinical-trials-eu>.
9. Opportunities and Challenges for Decentralized Clinical Trials: European Regulators' Perspective. Доступно по адресу: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2628>.
10. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards: Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/media/136238/download>.
11. Draft Guidance. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations: Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/media/155022/download>.
12. Clinical Trials Transformation Initiative. Официальный сайт в сети «Интернет»: https://ctti-clinicaltrials.org/who_we_are/.
13. Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative. Доступно по адресу: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-019-00006-4>.

myRWD