

Этические аспекты клинических испытаний

О. Полосьянц

О. Талибов

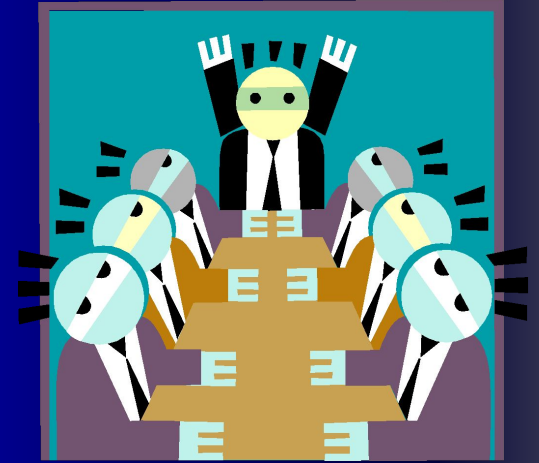
Границы между исследованием и обычным лечением

- **Медицинская практика** – это воздействие, единственной целью которого является улучшение самочувствия или предупреждение заболевания у конкретного пациента, при этом имеются разумные шансы на успех.
- **Исследование** – это деятельность, призванная проверить гипотезу, сделать выводы и, таким образом, развить или внести свой вклад в поддающееся обобщению знание. Исследование обычно описывается при помощи протокола, в котором указываются планируемые цели и методы их достижения.

- Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, базирующимися на Хельсинской Декларации, и соответствовать GCP и действующему законодательству.
- Исследование следует проводить в соответствии с протоколом и поправками, которые должны предварительно получить одобрение Ревизионного совета учреждения (IRB) или Независимого Комитета по этике (IEC).

Этический комитет

Ethics Committee



- Независимый орган (на уровне данного учреждения, региональном, национальном или наднациональном уровне), состоящий из лиц, имеющих научное/медицинское образование и не имеющих его, в чьи обязанности входит обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и гарантирование общественности этой защиты посредством (наряду с другими способами) рассмотрения и одобрения протокола клинического исследования, приемлемости исследователей, оборудования, а также методов и материалов, которые предполагается использовать при получении и документировании информированного согласия субъектов исследования.
- Законный статус, состав, функции и требования официальных инстанций относительно Независимого этического комитета могут различаться в разных странах, но должны позволить Независимому этическому комитету действовать в согласии с правилами GCP.

Принципы деятельности КОМИТЕТОВ ПО ЭТИКЕ

- Независимость.
- Компетентность.
- Открытость.
- Плюрализм.
- Объективность
- Конфиденциальность

Функции комитетов по этике

- Осуществляют функции экспертизы, консультирования, рекомендаций, побуждения, оценки, ориентирования в моральных и правовых вопросах клинических исследований.
- Спецификой этической экспертизы является «игнорирование» цели исследования как его приоритета.
- ЭК работают для того, чтобы пациентам были гарантированы все возможные меры предосторожности и нормы безопасности.

Обязанности ЭК

- защищать права, безопасность и здоровье испытуемых. Особое внимание должно быть уделено тем исследованиям, в которые могут включаться незащищенные испытуемые.
- в разумные сроки рассматривать представленные им документы и дать свое заключение в письменной форме, четко указав, о каком исследовании идет речь, какие документы были рассмотрены и когда.
- давать заключение о квалификации исследователя планируемого исследования, основанное на представленной им автобиографии.
- периодически проверять каждое идущее исследование через промежутки времени, соответствующие степени риска для испытуемых, но не реже, чем один раз в год.
- оценить размеры и способы выплат, производимых в пользу испытуемых, чтобы исключить их принуждение или злоупотребление влиянием.

- Эк должны осуществлять свои функции согласно письменным рабочим процедурам и должны хранить всю письменную документацию о своей деятельности, протоколы своих заседаний, а также выполнять требования GCP и действующего законодательства.
- Эк должны принимать решения на заранее объявленных заседаниях и при наличии кворума, оговоренного в письменных рабочих процедурах.
- Только те члены Эк, которые непосредственно участвуют в рассмотрении и дискуссиях, могут принимать участие в голосовании, высказывать свое мнение и давать советы.
- Исследователь может предоставлять информацию по любым аспектам исследования, но в процессе принятия решения Эк, но не имеет права принимать участие в голосовании или обсуждении.
- Для проведения экспертизы по специальным вопросам Эк может привлекать к своей работе (прибегать к помощи) лиц, не являющихся его членами.

- По действующему законодательству, Эк должны хранить все необходимые записи (как то, рабочие процедуры, списки своих членов, представленные на рассмотрение документы, отчеты о заседаниях и корреспонденцию) в течение по крайней мере трех лет после завершения исследования и предоставлять их по требованию регулятивных органов.
- Требуется, чтобы рабочие процедуры в письменном виде и списки членов предоставлялись по требованию исследователя и спонсора за исключением тех случаев, когда это не позволяет национальное законодательство.

Процедуры ЭК

- Определение состава (указываются имена и квалификация членов и официальный орган, учредивший данный комитет).
- Составление расписания, доведение его до своих членов и проведение заседаний.
- Проведение исходного рассмотрения и последующего пересмотра исследований с определением его периодичности.
- Обеспечение рассмотрения по ускоренной процедуре.
- Определение списка документов, необходимых для предоставления в ЭК и количества их копий.
- Образцы (стандартные формы) заключений ЭК.
- Обеспечение выполнения требования о том, чтобы исследователь незамедлительно информировал ЭК:
 - об изменениях в исследовании, предпринятых с целью устранения непосредственной угрозы для испытуемых;
 - об изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и/или увеличивающих риск для испытуемых;
 - обо всех тяжелых и непредвиденных нежелательных лекарственных реакциях (НЛР);
 - о новой информации, негативной в отношении безопасности испытуемых или проведения исследования.
- Немедленное письменное уведомление исследователя/учреждения о решениях, принятых ЭК в отношении исследования, его причинах и процедуре обжалования этих решений.

СоставЭК

- Должен состоять из рационального количества участников (членов), и коллективно обладать квалификацией и опытом, достаточными для того, чтобы правильно оценить научную и этическую стороны предполагаемого исследования.
Рекомендации по составуЭК:
- ЭК должен состоять по крайней мере пяти членов.
- Один членЭК по роду своей деятельности не должен иметь отношения к научной сфере.
- Все членыЭК должны быть независимы от исследователя и спонсора.
- По крайней мере один членЭК должен быть независим от исследовательского центра.
- Список членовЭК и их квалификация должны быть документированы.

Документы для предоставления в ЭК для осуществления им своих функций:

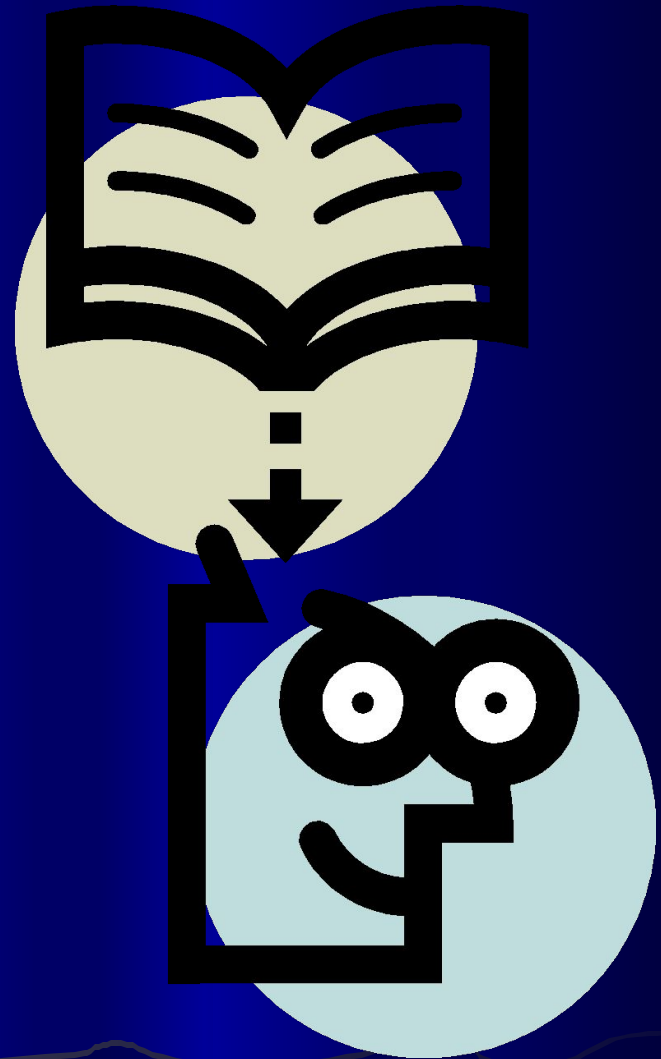
- Протоколы исследований, поправки к протоколу,
- Письменные формы информированного согласия, их последующие версии,
- Процедуры набора испытуемых (например, рекламные объявления),
- Письменная информация, предоставляемая испытуемым,
- Брошюра исследователя,
- Отчеты по безопасности,
- Документы по выплатам и компенсациям, предоставляемым испытуемым,
- Любые другие документы, затребованные ЭК.



По каждому документу, поступившему в ЭК должен быть вынесен вердикт:

- положительное заключение;
- для получения положительного заключения требуется предварительное внесение изменений;
- отрицательное заключение;
- действие всех данных ранее положительных заключений приостановлено.

- У субъектов исследований должно быть достаточно информации, на основании которой они могут принять решение об участии в исследовании



Информированное согласие

- Информированное согласие - процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования.
- Информированное согласие документируется с помощью письменной подписанной и датированной формы информированного согласия



Информированное согласие

Информация


Согласие

Информационный
листок



Заявление о согласии
на участие

Основные принципы информированного согласия



Испытуемый информирован

- о целях исследования
- о методах исследования
- о лекарственных средствах и режиме лечения
- об имеющемся альтернативном лечении
- о потенциальной пользе и риске, а также возможном дискомфорте

Испытуемый понимает, что:

- согласие дается добровольно
- согласие не может быть получено по принуждению
- он может выйти из исследования в любое время
- выход из исследования не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание

Информация для испытуемых

- Информация о цели исследования и его дизайне.
- Описания предполагаемых риска и неудобств для испытуемого.
- Описание любых выгод, получения которых следует ожидать в результате исследования.
- Описание альтернативных процедур и курсов лечения.
- Описание пределов сохранения конфиденциальности.
- Объяснения, полагается ли компенсация и медицинская помощь в случае возникновения нежелательных явлений (в особенности это касается исследований с риском большим чем минимальный).
- Объяснения, к кому обращаться по поводу исследования и защите прав.
- Заявление о добровольности участия, а также о том, что испытуемый в любое время может прекратить участие в исследовании.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ICH GCP

- 4.8.11

Испытуемый или его официальный представитель должны получить подписанный и датированный экземпляр формы письменного информированного согласия и подписанную и датированную последнюю версию формы согласия, а также экземпляр предоставляемой испытуемым письменной информации об исследовании, и поправок к ней.

- ИС должно быть получено до любых манипуляций, проводимых для целей исследования!
- ИС может быть получено только тем исследователем из состава исследовательской команды, у которого имеются полномочия, определенные Главным исследователем, что подтверждается записью в Журнале распределения обязанностей и полномочий в Исследовательском центре
- В истории болезни (амбулаторной карте) должен быть отмечен факт получения ИС.



Изменения в ИС:

- Изменения протокола
 - Изменение дозы препарата
 - Изменение количества и вида процедур
- Новая информация по безопасности, которая может повлиять на решение пациента о дальнейшем участии в КИ
- Измененная форма ИС:
 - должна быть передана в ЭК с сопроводительным письмом,
 - копия письма должна храниться в файле исследователя,
 - новая форма ИС может использоваться только после одобрения ЭК,
 - пациенты, уже подписавшие предыдущую форму ИС, должны быть поставлены в известность (письмо к пациенту или подписание новой формы ИС).

Принятие решения об участии в КИ

- Пациент должен иметь возможность задать исследователю все интересующие его вопросы, получить ответы и иметь достаточно времени для принятия решения.
- Выбор участвовать или не участвовать в клинических исследованиях является персональным решением пациента, принятым без принуждения.
- Он может обсудить с лечащим врачом, членами семьи и друзьями полученную информацию, при необходимости посоветоваться с юристом.



Участвуя в клиническом исследовании. Вы, вероятно, сможете:

- получить доступ к новым видам лечения, которые не доступны для других членов общества,
- получить профессиональную медицинскую помощь в ведущих медицинских учреждениях и у ведущих специалистов, также Вам станут доступны дополнительные методы диагностики, обследования
- помочь другим пациентам
- поспособствовать глобальному прогрессу

Клинические исследования имеют следующие неудобства (риски):

- могут быть побочные эффекты при применении лекарственных средств,
- лечение может оказаться неэффективным
- программа (протокол) исследования может занять много времени (визиты в исследовательский центр, лечение),
- режимы дозирования могут быть более сложнее, чем при стандартном лечении.

Что такое плацебо?

Плацебо - это неактивное вещество (таблетка, жидкость, порошок), которое не имеет лечебного эффекта. В клинических исследованиях экспериментальные виды лечения часто сравниваются с плацебо для оценки эффективности лечения. Вы должны знать о вероятности случайного распределения видов лечения среди пациентов.

Типичные ошибки, допускаемые при оформлении информированного согласия

- Отсутствие даты подписания.
- Не указано время подписания в случае проведения процедуры в день информирования (необходимо достаточно время для раздумий).
- Не проводится (и/или не документируется) обсуждение с пациентом текста информированного согласия.
- Дата под подписью пациента ставится медицинским персоналом.
- Информированное согласие не рассматривается на этическом комитете.
- Производится «расшивка», при которой пациент получает лишь выборочную информацию.

Уязвимые категории населения

- Дети
- Беременные
- Люди с психическими отклонениями
- Экономически или образовательно несостоятельные личности
- Заключенные
- Военнослужащие
- Медицинские работники и члены их семей
- Студенты медицинских факультетов и колледжей

FDA Information Sheets. A Guide To Informed Consent.

Illiterate English-Speaking Subjects

An impartial third party should witness the entire consent process and sign the consent document.
A video tape recording of the consent interview recommended.

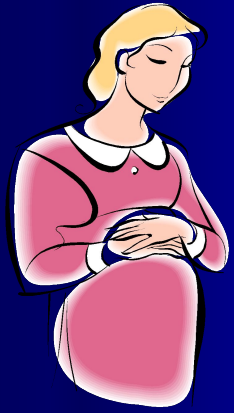
Планирование медицинских исследований с участием детей

- Не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке методы диагностики, лечения и ЛС могут использоваться для лечения у лиц, не достигших возраста 15 лет, только при непосредственной угрозе их жизни (статья 43 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан).
- Перед проведением исследования нового ЛС у детей необходимо провести предшествующие клинические испытания на совершеннолетних с такой же патологией, получить информированное согласие родителей (статья 40 Федерального закона «О лекарственных средствах»).



Исследования на детях

- Consent form
- Assent form
 - 6 – 12
 - 13 – 18



Этические аспекты проведения исследований на женщинах репродуктивного возраста

- Клинические исследования с участием женщин, которые на момент исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов.
- Участие беременных женщин в исследованиях должно определяться специальными положениями, которые в настоящее время только разрабатываются.
- Сложность подобных исследований объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие.

Исследования

на людях с нарушением психики

- В качестве основного правила предполагается, что все взрослые люди, вне зависимости от поставленного диагноза, должны рассматриваться компетентными для принятия решения участвовать в исследовании.
- ЭК должен обращать внимание на действующие законы, определяющие получение согласия от членов семьи на привлечение к исследованиям лиц, неспособных дать таковое от своего имени

Бюллетень ВАК министерства образования РФ, М, №3, 2002.-С.73-76.

- При принятии к рассмотрению и защите диссертаций, тематика которых связана с использованием лекарственных средств (как зарегистрированных, так и новых, находящихся на рассмотрении), методов диагностики и лечения у человека, необходимо проверять их соответствие международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Деловая игра:

- Заседание этического комитета
 - Создание этического комитета
 - Подготовка документов КИ к рассмотрению вЭК
- Команды:
 - ЭК
 - Исследовательская