Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт
лидерства и
управления
здравоохранением

Этика клинического исследования

Профессор Андрей Константинович Дёмин

Структура лекции

- Возникновение и развитие
- Современные требования
- Проблемы и направления развития
- Основные нормативные документы
- Организация и деятельность этических комитетов
- Порядок этической экспертизы диссертационных исследований в Сеченовском университете

Медицинская этика: определение, история

- Врачебная этика (в пер. с греч. ethos – обычай, нрав, характер) – раздел науки о роли нравственных начал в деятельности врача, о его высокогуманном отношении к больному, как о необходимом условии успешного лечения и укрепления здоровья человека.
- Термин «этика» предложен Аристотелем, под которой философ понимал науку о человеческой морали. Позже стал включать разделы эксикология (учение о добре и зле) и деонтология (учение о долге).
- Однако в медицине преобладал патернализм, пациенты следовали указаниям врачей.
- Современная история защиты прав испытуемых начинается с Нюрнбергского кодекса 1947 года

Нюрнбергский кодекс 1947 года

- Нюрнбергский кодекс принят Нюрнбергским трибуналом после завершения Нюрнбергского процесса над нацистскими врачами.
- Первый международный документ, регулирующий принципы проведения медицинских экспериментов на человеке.
- Десять принципов.
- №1 «Абсолютно необходимым условием проведения эксперимента на человеке является добровольное согласие последнего».

Лекарственные препараты

Прием Elixir sulfanilamide (1937) привел к массовому отравлению в США с числом погибших более 100.

В результате этой трагедии в 1938 году принят Федеральный закон о пище, лекарствах и косметических средствах.

Талидомидовая трагедия (1956-1962) 40 000 человек получили периферический неврит, от 8000 до 12 000 новорождённых родились с физическими уродствами, из них около 5000 не погибли в раннем возрасте, оставшись инвалидами на всю жизнь.

Талидомид не был допущен на рынок США по результатам экспертизы.

Талидомидовая трагедия

Другие проблемные лекарственные средства

1937 – р-р сульфаниламида в диэтиленгликоле

1964 – талидомид

1983 – зомепирак

1983 - осмозин

1982 – беноксапрофен

2001 - церивастатин

Неэтичное исследование и его последствия

- Исследование нелеченого сифилиса Таскиджи проведено в 1930-1972 годах под эгидой Службы общественного здоровья США с целью изучить стадии заболевания сифилисом на 600 лицах из числа бедных афроамериканцев, 400 из которых на начало исследования не были заражены сифилисом.
- С 1947 году пенициллин стал стандартным методом лечения сифилиса, что скрыли от больных.
- Исследование прекращено в 1972 году в связи с публикацией статьи врача в СМИ, вызвавшей широкий политический и общественный резонанс.
- Из 399 участников контрольной группы, то есть больных сифилисом людей, к 1972 году остались живы только 74. 28 умерли от сифилиса, 100 — от осложнений сифилиса. Заражено 40 жён участников контрольной группы; 19 детей родились с врождённым сифилисом.
- После разбирательства, в 1974 году Конгресс США принял Национальный Закон о научных исследованиях и создал комиссию, регулирующую правила исследований с участием человека.

Этические комитеты

•Хельсинская декларация Всемирной ассоциации врачей «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» принята в 1964 г., далее неоднократно обновлялась.
•Необходимость созыва этических комитетов для утверждения протокола исследований с участием людей впервые записан в пересмотре этой Декларации 1975 года.
•Совет международных организаций медицинских наук, учрежденный ВОЗ, выработал такое же требование в Международных этических рекомендациях для биомедицинских исследований с участием людей.

ЭК - независимый орган, состоящий из медиков и лиц без медицинского образования, основной задачей этической экспертизы является защита прав, достоинства, интересов и здоровья участников клинических исследований.

ICH GCP

Направления развития медицинской этики США

- Госпитальная этика (решение о прекращении лечения умирающего пациента, информированное согласие на получение помощи, применение новых или экспериментальных видов лечения и др.).
- Этика частной практики (культуральная чувствительность, профессиональная ответственность, распределение ресурсов, ограничение времени для приема пациента и др.).
- Этика клинических исследований (получение информированного согласия участников исследований)ю Мониторинг, определенный законодательно
- Этика общественного здоровья (распределение ресурсов, вакцинация, борьба с эпидемией опиодных наркотиков, и др.).

The History of Medical Ethics

https://www.medscape.com/courses/section/898061

В США в 1972- 82 гг. доля медицинских вузов с медицинской этикой в программе обучения выросла с 4.2% до 72.8%

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.

Некоторые проблемы медицинской этики

Взаимоотношения врача и пациента. Права пациента. Модели взаимоотношения врач-пациент. Врачебная тайна.
Право на жизнь и сопутствующие этому проблемы (проблема аборта, стерилизации, новых репродуктивных технологий и пр.).
Моральная оценка таких проблемных ситуаций в медицине как «смерть мозга».
Право на смерть (право умереть с достоинством). Эвтаназия (активная и пассивная). Самоубийство.
Моральные аспекты проведения экспериментов на животных.
Медико-биологические эксперименты на людях.
Концепция социальной справедливости и политика в области здравоохранения.
Генетика, генно-инженерные технологии.
Этика в психиатрии, права душевнобольных.
Моральные проблемы ВИЧ-инфицированных.
Межпрофессиональные отношения в медицине.
Клонирование человека и животных.
Трансплантация органов и тканей.

Этические комитеты в России

- Акцент на этике клинических исследований.
- В России нормы проведения клинических исследований внедряются с середины 90-х годов XX века.
- Первый Комитет по биоэтике при РАМН (председатель – академик Ю.М.Лопухин).
- Первый ЭК Российской Медицинской Ассоциации (1997 г). Комитет по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств, приказ Минздравсоцразвития России 2004 год (председатель – академик РАМН Ф.И.Комаров).
- Приказ Минздрава России от 10.07.2015 N 435н (ред. от 31.03.2017) "Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации" (вместе с "Положением об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации", "Порядком вынесения Этическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации заключения об этической обоснованности либо об этической необоснованности возможности применения методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации") (Зарегистрировано в Минюсте России 27.07.2015 N 38196)
- Заключение об этической обоснованности проведения КИ лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий, в случае проведения испытаний с участием человека выдается Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Локальные ЭК.
- Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) – некоммерческая организация, объединяющая юридических лиц, участников российского рынка клинических исследований.

Принципы деятельности комитетов по этике

- Независимость.
- Компетентность.
- Открытость.
- Плюрализм.
- Объективность, конфиденциальность, коллегиальность.

Функции комитетов по этике (федерального, локальных)

Решение конфликтных этико-правовых ситуаций, возникающих в практической медицине

Этическая экспертиза научно-экспериментальных исследований, не преследующих прямых лечебных или диагностических целей для пациентов

Этическая экспертиза клинических исследований

Этическая экспертиза инициативных исследований (диссертаций)

Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств

Правильное проведение КИ требует выполнения двух условий, для защиты прав и обеспечения безопасности испытуемых, участвующих в КИ:

- получение рецензии Этического комитета (ЭК). Любое биомедицинское исследование с участием людей в качестве испытуемых может быть инициировано только после одобрения комиссии по этике (Этического комитета);
- получение Информированного согласия (ИС). Пациенты могут включаться в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нем и дали осознанное и добровольное согласие на участие. ИС - процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования. ИС документируется с помощью письменной подписанной и датированной формы ИС (ICH Harmonised Tripartite Guideline for GCP).

Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств

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 оказание ему медицинсклй в дальнейшем

Основные нормативные документы этической экспертизы клинических исследований - 1

- Конституция Российской Федерации
- Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323 –ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации«
- Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (в действующей редакции) «Об обращении лекарственных средств»
- Налоговый кодекс Российской Федерации
- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», 4 апреля 2006 г.
- Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 N 232-ст "Об утверждении Национального стандарта РФ "Надлежащая клиническая практика. ГОСТ Р 523792-2005"
- Руководство по надлежащей клинической практике ICH GCP E6 (R2), Регламент (ЕС) № 536/2014 Европейского парламента и Совета ЕС
- Приказ Минздрава России «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»от 01.04.2016 №200н
- Международный кодекс медицинской этики Всемирной медицинской ассоциации (ВМА)

Основные нормативные документы этической экспертизы клинических исследований -2

- Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации - Этические принципы медицинских исследований с участием человека
- Конвенция о правах человека в биомедицине Совета Европы
- Международное руководство по проведению биомедицинских исследований с участиемчеловека
- "Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 N 714 "Об утверждении Типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата"
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от26.08.2010 N 748н "Об утверждении порядка выдачи разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения“
- Постановление Правительства Российской Федерации «Об утверждении Положения оФедеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития» от 30.06.2004 №323
- Другие нормативные документы РФ и ЕАЭС, международные документы

Стороны, вовлеченные в проведение КИ

Пациент

Исследователь

Фармацевтические компании (спонсор)

Контрактно - исследовательские организации

Комитеты по этике

Популяция, члены которой участвуют в исследовании

Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

- Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в GCP и нормативных требованиях.
- До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.
- Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.
- Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.

Инновационный лекарственный препарат: основные этапы разработки и вывода на рынок

- Фармацевтическая разработка + выпуск лабораторных серий готовой лекарственной формы для исследований
- Доклинические исследования
- Клинические исследования
- Регистрация ЛП + Производство промышленных серий образцов

Фармацевтический рынок ЕАЭС

В странах Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС) –России, Беларуси, Казахстане, Армении и Кыргызстане –проживают более 170 млн. человек

Фармацевтический рынок России:

объем рынка - около 1,5 трлн. руб.;

средние темпы роста госпитального и коммерческого секторов– 10% в денежном выражении;

ЛП в денежном выражении: импортные–70%, отечественные–30%;

ЛП в натуральном выражении: импортные–40%, отечественные –60%;

Оригинаторы в натуральном выражении –всего 15%, подавляющая часть –иностранного производства;

Тренд на импортозамещение, в т.ч. на разработку оригинальных инновационных препаратов

Фазы клинических исследований

- **Фаза I**
- Безопасность, переносимость, фармакокинетика, фармакодинамика у здоровых добровольцев или пациентов
- **Фаза II**
- Безопасность, подбор оптимальной терапевтической дозы и схемы, фармакодинамика, эффективность (предварительная сравнительная или несравнительная оценки) у пациентов
- **Фаза III**
- Безопасность, переносимость, сравнительная эффективность (как правило) у пациентов
- **Фаза IV**
- Постмаркетинговые исследования: безопасность, переносимость, эффективность (получение дополнительной информации), расширение показаний к применению

Инновационный лекарственный препарат: базовая программа клинических исследований (КИ)

- КИ I фазы *1-2 года*
  - КИ II фазы *1-3 года*
    - КИ III фазы *1,5+ лет*

Всего: от 3,5 лет

В 2011 году фармацевтические и биотехнологические компании расходовали на такие исследования $35 млрд. Аналогичная ситуация с медицинскими изделиями.

Набор пациентов в исследования в России происходил в 3-20 раз быстрее, чем в США или Западной Европе

Этапы проведения клинического исследования

1. Разработка плана и дизайна клинического исследования (КИ). Подготовка досье на получение Разрешения на проведение КИ (включая Протокол, Информационный листок пациента с формой Информированного согласия, Брошюру исследователя, Индивидуальную Регистрационную Карту и др.). Регистрация КИ в реестрах. Поиск исследовательских центров. 2-5 месяцев.

2. Подача досье в Минздрав России. Проведение экспертизы документов и этической экспертизы. Получение Разрешения на проведение КИ от Минздрава России. Закупка исследуемого(ых) препарата(ов), препарата(ов) сравнения, препаратов базисной терапии, расходных материалов (при необходимости). Поиск исследовательских центров. Около 4 месяцев

3. Подача досье и получение Разрешений на проведение КИ от Локальных Этических Комитетов Исследовательских центров (ИЦ). Заключение договоров с ИЦ. Закупка препаратов и расходных материалов. Оформление Договора обязательного страхования и Страховых полисов, их отправка в ИЦ. Проведение мониторинговых визитов открытия ИЦ. Создание Файла Спонсора и Файлов Исследователя. 1-3 месяца

4. Набор субъектов. Мониторинг ИЦ. Дата-менеджмент. Фармаконадзор. Обращение препаратов. Логистика. Оценка комлаентности. Документооборот. Управление проектом. QA/QC. Продолжительность о*пределяется дизайном.*

5. Завершение набора субъектов. Мониторинговые визиты закрытия ИЦ, комплексные процедуры завершения КИ. Дата менеджмент, валидация и закрытиеБД. Подготовка Итогового Отчета, Отчетов по безопасности, дата-менеджменту, качеству и др. Финализация Файлов Спонсора и Исследователя. Подача Итогового Отчета, в т.ч.в составе досье в Минздрав России /регуляторные органы других стран. 3-5 месяцев.

Получение Разрешения на проведение клинического исследования в России в соответствии с ФЗ 61

- Получение Разрешения на проведение клинического исследования от МЗ РФ занимает 40 рабочих дней (56 календарных дней).
- На практике сроки получения Разрешения на проведение клинических исследований составляют около 3 месяцев.

- Проверка документов на полноту (5 р.д.)
- Экспертизы: Экспертиза документов (30 р.д.); Этическая экспертиза (30 р.д.)
- Принятие решения (5 р.д.)

Досье для получения Разрешения Минздрава России в соответствии с ФЗ 61 -1

- Заявление о выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения
- Копии документов, подтверждающих уплату государственных пошлин
- Протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения
- Брошюра исследователя
- Информационный листок пациента
- Сведения об опыте работы исследователей по соответствующим специальностям и их опыте работы по проведению клинических исследований
- Сведения о медицинских организациях, в которых предполагается проведение клинического исследования

Досье для получения Разрешения Минздрава России в соответствии с ФЗ 61 -2

- Сведения о предполагаемых сроках проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;
- Копия договора обязательного страхования
- Информация о составе лекарственного препарата для медицинского применения
- Документ, составленный производителем лекарственного препарата для медицинского применения и содержащий показатели (характеристики), а также сведения о лекарственном препарате для медицинского применения, произведенном для проведения клинических исследований
- Копия лицензии на производство лекарственных средств в случае, если производство лекарственного препарата осуществляется в Российской Федерации, или копию заключения о соответствии производителя лекарственного препарата требованиям правил надлежащей производственной практики, выданного компетентным уполномоченным органом страны производителя лекарственного препарата

ЛЭК: Этическая экспертиза КИ при инициации исследования

Заявка на экспертизу подается не позднее, чем за определенное время до очередного заседания

Необходимый (согласно СОПам) пакет документов

Независимый эксперт из числа членов ЛЭК составляет экспертное заключение по представленным материалам

Заседания ЛЭК проводятся не реже 1 раза в месяц

Члены ЭК заслушивают сообщение представителя исследовательского центра, заключение эксперта и принимают решение.

При необходимости возможно привлечение независимого эксперта

В течение 10 дней выписка из протокола заседания с решением ЭК выдается представителю исследовательского центра

Варианты решений ЭК

Одобрить проведение исследования без замечаний

Одобрить проведение исследования с несущественными замечаниями без повторного рассмотрения

Повторное рассмотрение после внесения изменений в процедуры и материалы исследования

Не одобрить проведение исследования (с указанием причин)

Отозвать ранее данное одобрение с указанием причин для такого решения (принимается в процессе наблюдения за ходом исследования)

Контроль за ходом исследования

Все изменения, вносимые в документы исследования (поправки, новые версии документов)

Серьезные нежелательные явления и нежелательные лекарственные реакции, связанные с проведением исследования и исследуемым продуктом, а также предпринятые меры

Любые события или новая информация, которые могут изменить соотношение риск / польза

Рассмотрение хода исследования в установленные при инициации исследования сроки

По окончании исследования

Информация о приостановке или досрочном прекращении исследования (причины)

Отчет о результатах, полученных к этому моменту

Уведомление о завершении исследования и заключительный отчет

Письмо ВАК «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (Бюллетень ВАК 2002 г., № 3.-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»;

Письмо ВАК «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (Бюллетень ВАК 2002 г., № 3.-С.73-76.)

«… при планировании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования соискатель ученой степени должен строго руководствоваться нормативной и регламентирующей документацией Минздрава России, а также получить письменное информированное согласие лиц, участвующих в биомедицинском исследовании, либо их законных представителей и одобрение на проведение исследования независимого локального этического комитета».

Этическая экспертиза диссертационных работ

Выбор эксперта из членов ЭК

Предоставление экспертом заключения

При необходимости – направление диссертационной работы независимому эксперту с дальнейшим обсуждением его заключения в ЭК

Принятие решения ЭК

Выдача выписки из протокола заседания ЭК диссертанту

Этическая экспертиза диссертационных работ в Сеченовском университете

- Без соблюдения всех вышеуказанных требований диссертация не может быть принята к рассмотрению диссертационными советами.
- Для выполнения этих требований, в соответствии с Приказом № 470 Р от «19» октября 2012 г. «О создании локального этического Комитета», материалы по **планируемым** исследованиям необходимо направлять на этическую экспертизу в локальный этический Комитет.

Перечни документов для аспирантов, докторантов и соискателей ученых степеней к.м.н./д.м.н. представлены по ссылке

- https://www.sechenov.ru/univers/structure/organs/etika/info/

для исследования с участием человека и для исследования с участием лабораторных животных.

Этическая экспертиза диссертационных работ в Сеченовском университете

для исследования с участием лабораторных животных.

- Заявление с просьбой провести этическую экспертизу планируемого эксперимента с участием лабораторных животных, который будет выполнен в рамках диссертационной работы на тему «_____».
- С приложением

Копии приказа об утверждении темы или копия выписки из протокола заседания кафедры об утверждении темы.

Протокола эксперимента с использованием лабораторных животных в рамках диссертационной работы

Curriculum vitae (CV) заявителя (подписанное и датированное).

Этическая экспертиза в Сеченовском университете

для исследования с участием человека

- Заявление с просьбой провести этическую экспертизу планируемого исследования «название темы», которое должно быть выполнено в рамках диссертационной работы., с указанием планируемых сроки проведения исследования: *месяц год – месяц год, в*ида исследования, специальности,. Прилагаются следующие документы:

Копия выписки из протокола заседания кафедры об утверждении темы.

Аннотация к планируемому исследованию *(подписанная исполнителем и научным руководителем)*.

Перечень критериев включения, невключения пациентов в исследование и исключения пациентов из исследования *(если применимо)*.

План (схема, дизайн) исследования.

Этическая экспертиза диссертационных работ в Сеченовском университете

для исследования с участием человека (продолжение).

Основные сведения о методе исследования, лекарственном средстве или медицинском изделии *(в том числе: краткое описание метода, регистрационный номер и инструкция по применению лекарственных средств, копии регистрационного удостоверения медицинского изделия, сертификаты соответствия и т.п.)*.

Информация для пациента с Формой информированного согласия *(если применимо)*.

Обязательство о конфиденциальности.

Список клинических центров, где планируется проводить исследование *(подписанный зав. кафедрой и исполнителем)*.

Форма индивидуальной регистрационной карты пациента *(если применимо)*.

Дневники, анкеты, которые предстоит заполнять участникам исследования *(если применимо)*.

Curriculum vitae (CV) исследователя *(подписанное и датированное заявителем)*.

Другое (копии Договоров, Лицензий и т.п.) *(если применимо)*.

Пример замечаний этической экспертизы диссертационных работ

Основные замечания и причины отказа в одобрении НИР одним из ЛЭК :

- Использование медицинских изделий не имеющих государственной регистрации или разрешения на проведение КИ
- Применение методик при патологии, не являющейся показанием для применения данных методик
- Отсутствие подробного описания исследуемых групп с указанием пола, возраста, критериев включения и исключения больных и процедур исследования
- Отсутствие в информированном согласии для пациента подробного описания риска, показаний и возможных осложнений при применении лечебных или диагностических методик

Пути улучшения этической экспертизы:

- Взаимодействие ЭК различного уровня.
- Проведение семинаров, конференций для членов ЭК.
- Разработка и утверждение положений о локальных этических комитетах.

Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт
лидерства и
управления
здравоохранением

Благодарю за внимание!

Дёмин А.К.
surrf@mail.ru