

**«Актуальные вопросы этической
экспертизы:
роль локальных этических
комитетов»**

Профессор М.В. Журавлева

Сеченовский Университет

31 октября 2019 г.

Москва

Факторы, определяющие здоровье

- Генетика
- Образ жизни и социальные факторы
- Качество пищи и воды
- Загрязненность окружающей среды
- Вредные привычки
- Медицинская помощь
- **Лекарственные препараты**



Гуманитарные катастрофы, связанные с ЛС



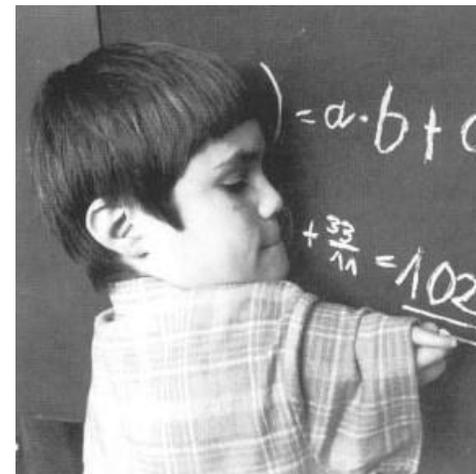
- 1937 – р-р сульфаниламида в диэтиленгликоле
- 1961 – талидомид
- 1983 – зомепирак
- 1983 - осмозин
- 1982 – беноксапрофен
- 2001 – церивастатин
- 2005 - проблема коксиров

Талидомидовая трагедия 1960х привела к...

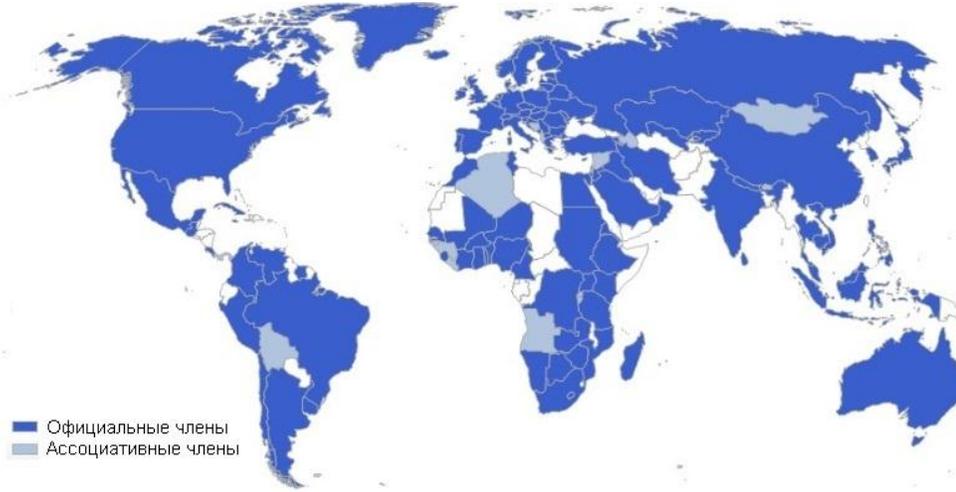
рождению детей с
фокомелией

появлению международной
системы мониторинга
безопасности лекарств

развитию
клинической
фармакологии



Глобальная система фармаконадзора



■ Официальные члены
■ Ассоциативные члены

1954 – синтез Талидомида (*Хеми Грюненталь*).

1957 – продажи в Германии (*Контерган®*).

1958 – продажи в GB (*Дистравал®*).

1956-1962 ~ 12 тысяч случаев тератогенеза.

1960 – Фрэнсис О.Келси (FDA) – не одобрила *Кевадон®* для США, зная о риске невритов.

1964 – метод «желтой карты» (в GB) – **единый метод работы систем фармаконадзора**

1967 – Программа ВОЗ по МБЛС на основе Резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения (WHA 20.51).

1968 – в г. Уппсала (Швеция) открыт Международный центр МБЛС (*УМС*).

Каждая страна-участник Программы ВОЗ ОБЯЗАНА представлять сообщения о НР ЛС (не менее 1 в 1 квартал), которые вносятся в базу данных *УМС* (VigiBase)

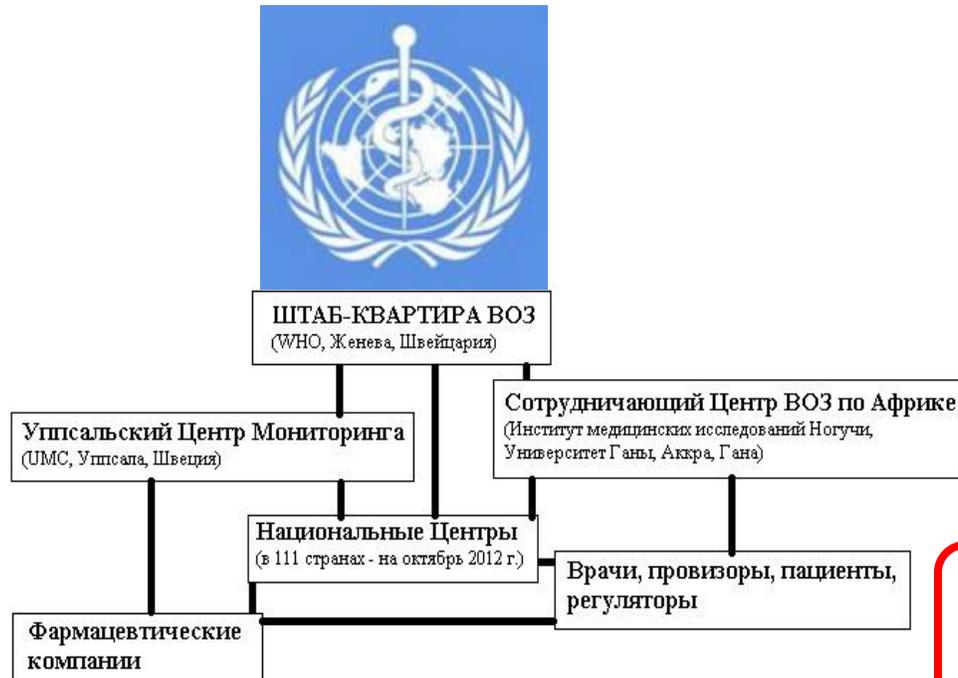
2013 – 111 стран-членов (Россия – с 1997 г.), и 32 страны-ассоциативных члена.

2015 – ЕАЭС (Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизстан, Россия).

2015 – **VigiAccess**

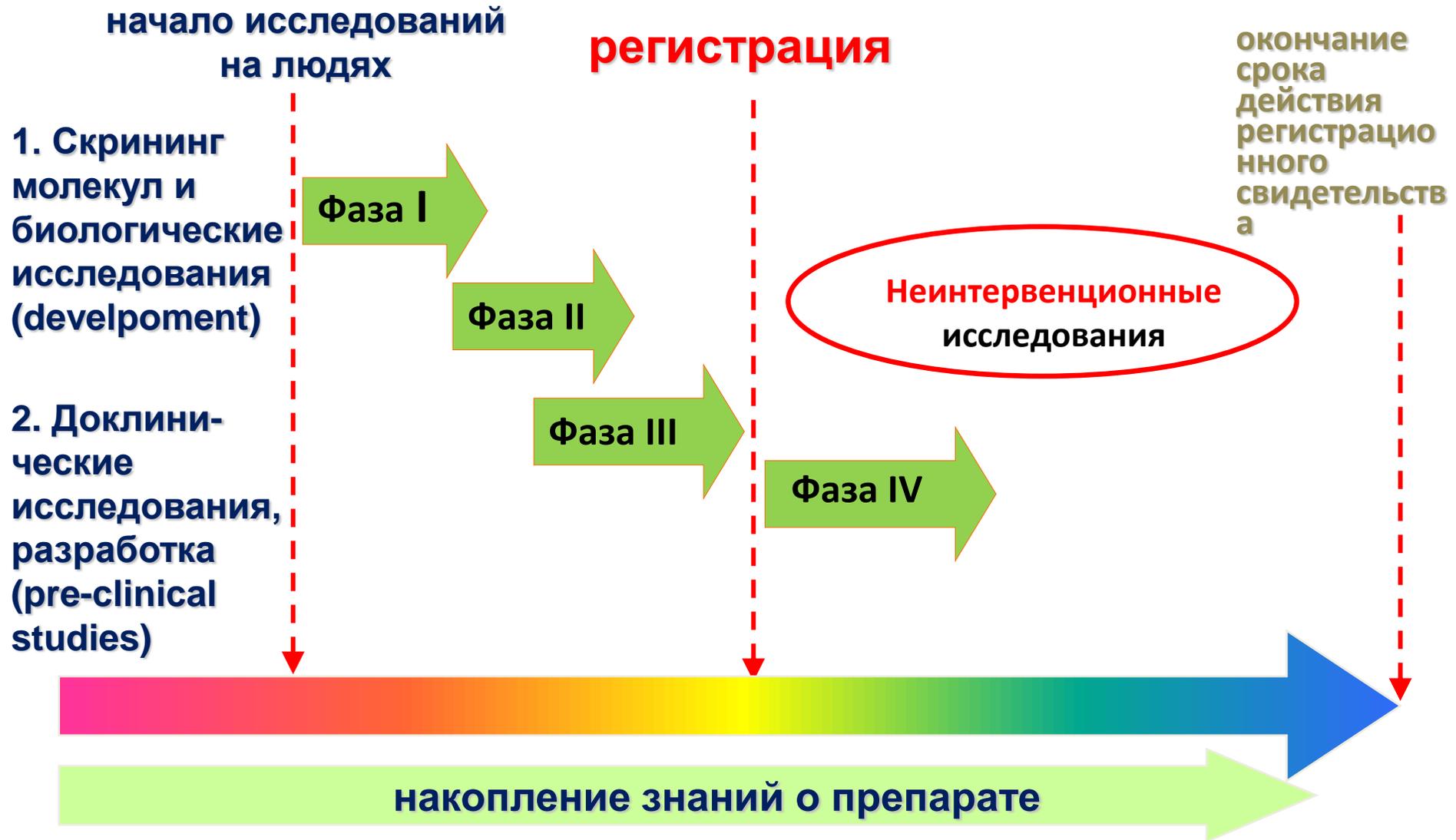
открытый доступ к **VigiBase** (по торг. наим.)

<http://www.vigiaccess.org>





Жизненный цикл препарата



Клинические исследования – определение

Клиническое исследование лекарственного препарата - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами

23. Перед началом исследования протокол должен быть направлен для рассмотрения, комментирования, выработки рекомендаций и одобрения в соответствующий **Комитет по этике**.

Такой комитет должен быть **прозрачен** в своей деятельности, **независим** от исследователя, спонсора и любого иного неуместного влияния, должен **иметь** надлежащую **квалификацию**. Он должен учитывать законы и подзаконные акты страны или стран, в которых планируется проведение исследования, а также соответствующие международные нормы и стандарты, которые, однако, не должны умалять или отменять меры по защите субъектов исследования, установленные настоящей Декларацией.

Оглавление

1. Терминология

2. Принципы ICH GCP

3. *Комитеты по этике*

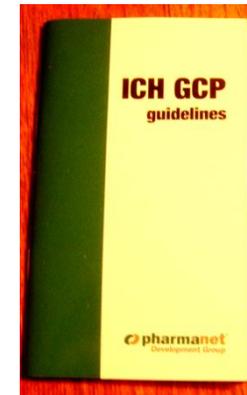
4. Исследователь

5. Спонсор

6. Протокол & Поправки

7. Брошюра исследователя

8. Основные документы для проведения клинического исследования



Этический Комитет

Центральный

- облегчает одобрение многоцентровых КИ.
- обеспечивает большую независимость в принятии решений.
- более высокий уровень компетенции.

Локальные

- небольшие КИ.
- лучше информирован о локальных условиях.
- независимость
- непредвзятость
- компетентность

Полномочия ЛЭК:

- Одобрить проведение исследования.
- Требовать изменений в предоставленной документации.
- Отказать в одобрении.
- Запрашивать дополнительные материалы.
- Привлекать независимых экспертов.
- Сообщать в разрешительные инстанции о несанкционированных КИ.

3.1.2 ЛЭК должен получить от исследователя следующие документы:

- Протокол (включая поправки).
- Письменные материалы для привлечения пациентов (рекламные листовки).
- Информированное согласие.
- Дополнительная информация, которая выдается пациентам.
- Брошюра исследователя.
- Информация о безопасности.
- Информация о компенсации в случае нанесения вреда.
- Автобиография исследователя.

3.1.3 НЭК должен рассмотреть квалификацию исследователя...

Порядок рассмотрения ЛЭК

- Кворум не менее 50% от списочного состава.
- При необходимости могут приглашаться представители Заявителя или Спонсора.
- Члены ЭК, имеющие какое-либо отношение к исследованию в голосовании не участвуют.
- Материалы на заседании докладываются экспертом, который дает свое заключение.
- После обсуждения члены ЭК дают свое решение.

Актуальные вопросы деятельности локальных этических комитетов

СОПы разрабатываются на основе общепринятых этических норм.

СОПы должны постоянно развиваться и пересматриваться.

Перечень основных СОПов дан в Руководстве по GCP, в котором говорится, что

ЛЭК должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, определяющие:

- Его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган.
- Порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организацию заседаний.
- Порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию.
- Периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию.
- Порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и утверждения/одобрения незначительных изменений для исследований, ранее утвержденных/одобренных им же.
- Недопустимость включения субъектов в исследование до того, как ЛЭК выдаст письменное утверждение/одобрение на проведение исследования.

Основные нарушения, выявленные в медицинских организациях



* все данные по количеству проверок приведены с сайта <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllslp/> на 30.09.2018 г.

Актуальные вопросы деятельности локальных этических комитетов

Для развития сферы клинических исследований чрезвычайно важно, чтобы **локальные этические комитеты (ЛЭК)** не только выполняли свою функцию защиты прав, интересов и благополучия субъектов клинических исследований, но и достойно осуществляли связанную с ней вторую задачу – **консультирование врачей-исследователей** и спонсоров с целью помочь им найти и принять решения, соответствующие принципам надлежащей и этической клинической практики.

Актуальные вопросы деятельности локальных этических комитетов

- Недопустимость отклонения от протокола или его изменений без предварительного утверждения/одобрения соответствующих поправок ЛЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона)
- **Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЛЭК:**
 - а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования;
 - б) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования;
 - в) обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными;
 - г) о новых данных, которые могут свидетельствовать о возрастании риска для субъектов или неблагоприятно повлиять на ход исследования.
- **ЛЭК должен хранить все документы** (например, свои процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и переписку) **в течение минимум трех лет после** завершения исследования и предоставлять их по запросу уполномоченных органов.

Одобрение в ЛЭК -

- гарантирует **приемлемость** исследования с точки зрения этики.
- гарантирует, что выгоды больного от участия в исследовании разумна, а риск - **риски минимизирован**.
- гарантирует **выполнение** регуляторных и юридических **требований**.
- служит для **защиты** прав, безопасности и интересов участников исследования

Как можно оценить эффективность и безопасность препарата после его регистрации

1. Постмаркетинговые клинические исследования
2. Сбор информации по безопасности в рамках деятельности по фармаконадзору
3. Фармакоэпидемиологические многоцентровые неинтервенционные исследования (наблюдательные программы)



Данные,
полученные
в условиях
реальной
клинической
практики

Определение: неинтервенционное исследование

- «Неинтервенционное исследование" (non-interventional studies) - исследование, которое соответствует следующим условиям:
- лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;
- решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но **рутинной клинической практике**, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Синонимы используемые в научной литературе для неинтервенционных исследований

Неинтервенционное исследование =
= наблюдательное исследование =
= обсервационное исследование =
= наблюдательная программа

Сравнение постмаркетинговых клинических исследований IV фазы и неинтервенционных исследований



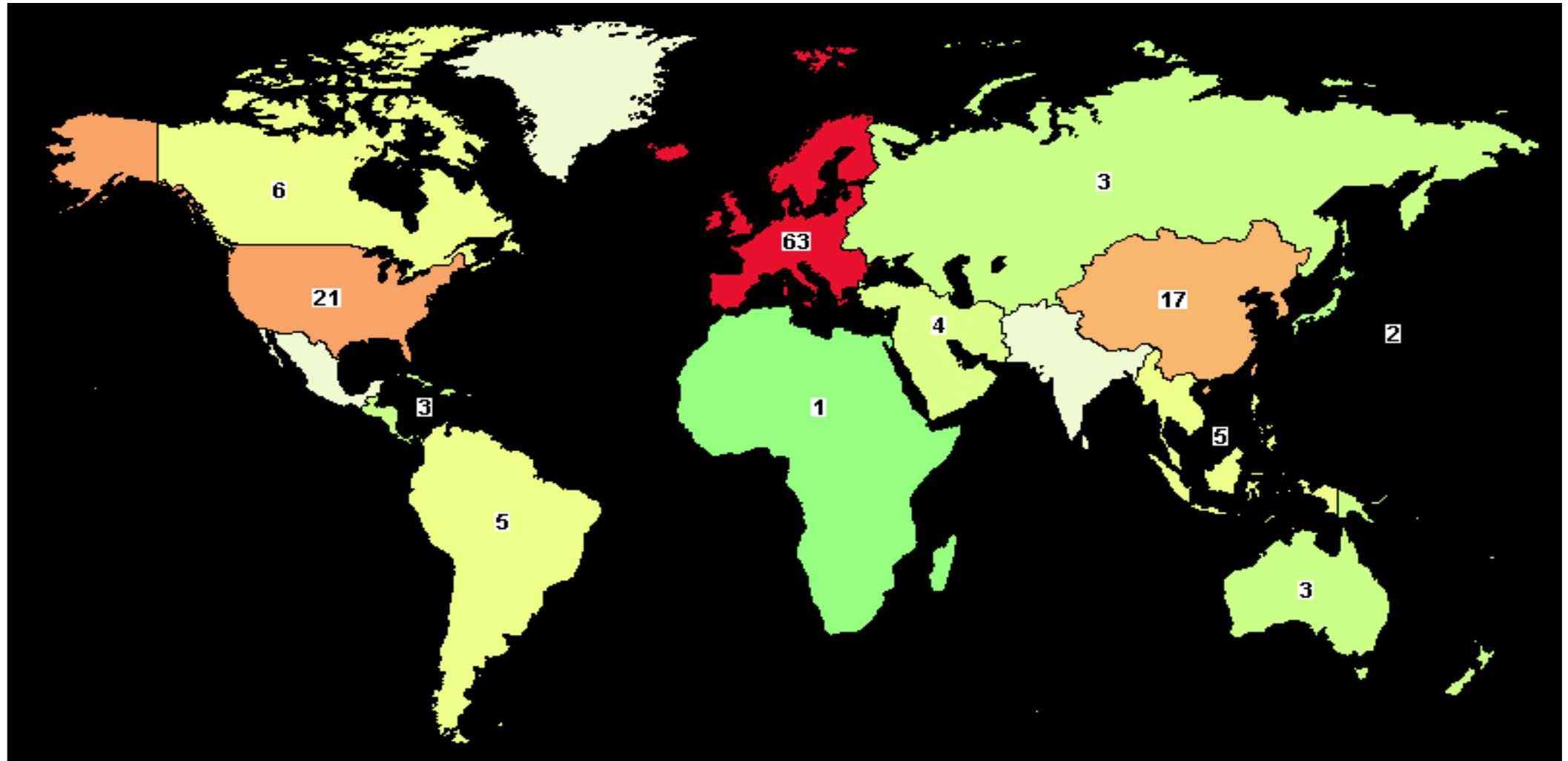
Важные отличия популяции предрегистрационных исследований



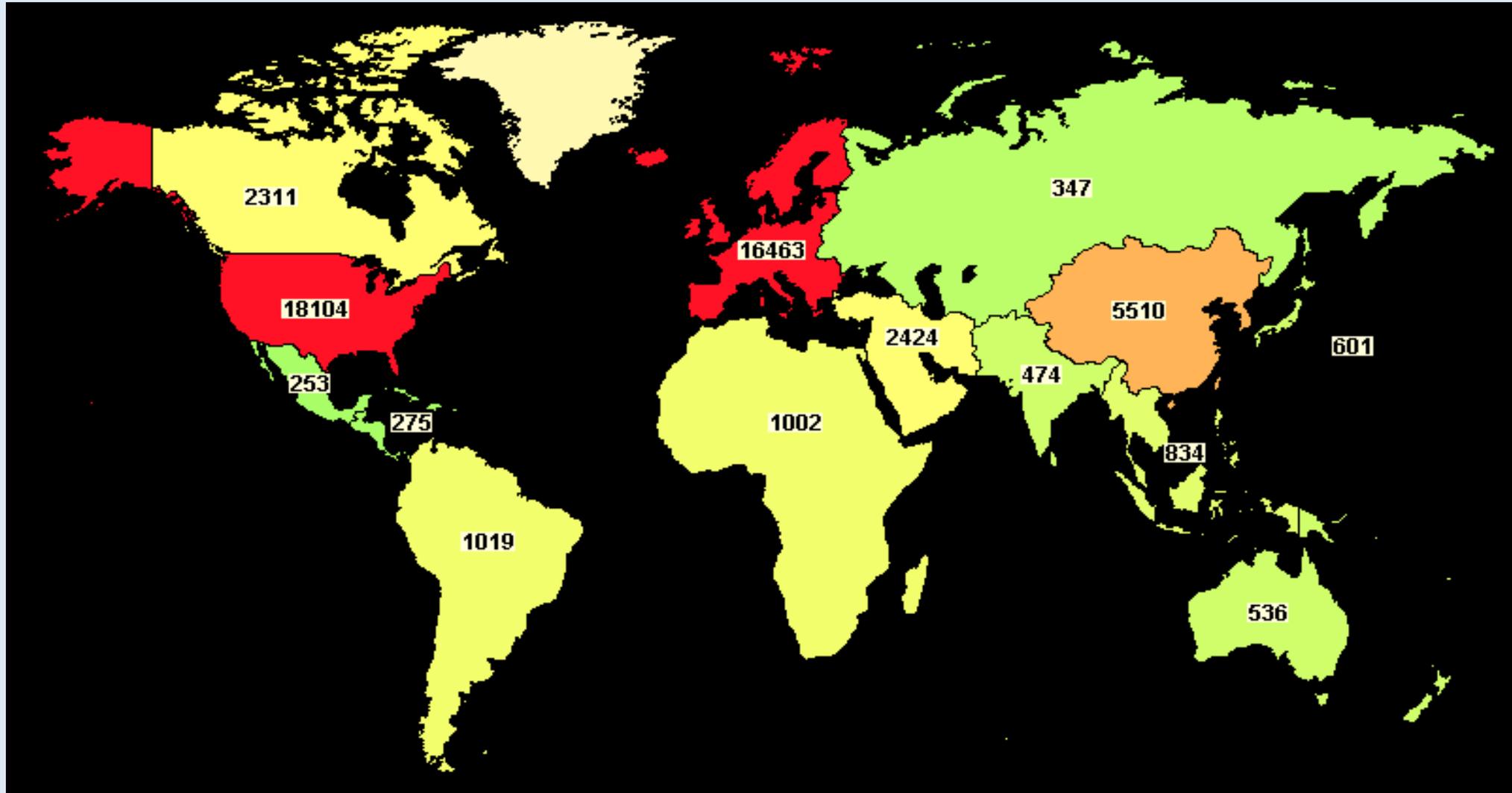
- Популяция участников предрегистрационных исследований может значительно отличаться от «целевой аудитории» препарата в реальной клинической практике
- Предрегистрационные контролируемые клинические исследования редко включают **пожилых пациентов**, больных с сопутствующими хроническими заболеваниями или получающих многокомпонентную фармакотерапию

Van Spal H.G.C., Toren A., Kiss A. et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high impact general medical journals – a systematic sampling review // JAMA. 2007. Vol. 297. No 11. P. 1233–1240

Зарегистрированные на сайте www.clinicaltrials.gov неинтервенционные исследования на 2013 г.



Зарегистрированные на сайте www.clinicaltrials.gov неинтервенционные исследования на 27.03.2018



Требования регуляторных органов в РФ при проведении неинтервенционных исследований в основном касаются фармаконадзора и сохранения конфиденциальной информации.

- **Федеральный закон РФ от 12.04.2010 N 61-ФЗ(ред. от 28.12.2017)"Об обращении лекарственных средств"**
- **Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (ред. от 29.12.2017)**
- **Федеральный закон РФ от 27-07-2006 №152-ФЗ «О персональных данных»**
- **Правила «Надлежащей клинической практики» Евразийского экономического союза**
- **Правила «Надлежащей практики фармаконадзора» Евразийского экономического союза"**

Дополнительные преимущества неинтервенционных исследований

- Дизайн достаточно прост
- Малозатратны
- Не требуется разрешений регуляторных органов (проходят ЛЭК)
- Не требуется страхования пациентов и врачей на случай нанесения вреда здоровью пациента, т. к. проходят в рамках разрешенной терапии
- Т.к. стоимость проведения клинических испытаний в конечном счете входит в стоимость лекарственного препарата - малозатратность неинтервенционных исследований – преимущество для потребителей.

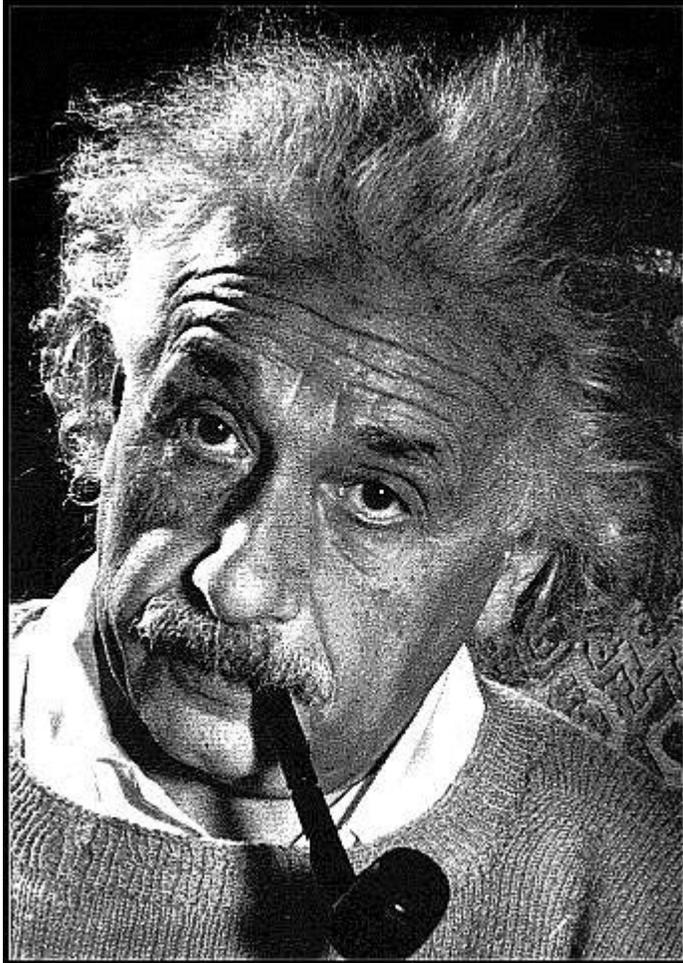


Важность проведения многоцентровых неинтервенционные исследований на больших популяциях пациентов для рутинной практики

- Уточнение данных об эффективности:
 - ✓ выделение групп пациентов с прогнозируемой эффективностью
- Новые данные о взаимодействии лекарственных препаратов
- Уточняются вопросы безопасности:
 - ✓ выявляются редкие побочные реакции,
 - ✓ накапливаются сведения о применении во время беременности
 - ✓ Накапливаются сведения "применении "вне инструкции" (off-label) (намеренном применении лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению – пример применение у детей, лиц пожилого возраста и т.д.



Клиническая фармакология



**«Наука без этики хрома,
этика без науки – слепая».**

Альберт Эйнштейн