



# Проблеми та особливості етичної експертизи неінтервенційних клінічних досліджень

**Янкова Леся Ярославівна**

Управління аудиту лабораторної та клінічної практик  
(GLP,GCP)

## Неінтервенційне клінічне дослідження

ЛЗ призначаються звичайним способом відповідно до затвердженої інструкції з медичного застосування.

Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі КД заздалегідь не передбачено, а призначення ЛЗ диктується сучасною практикою і не залежить від рішення включити пацієнта у випробування.

Не застосовують додаткових діагностичних або моніторингових процедур щодо пацієнтів, а для аналізу зібраних даних використовують епідеміологічні методи.

*(Директива 2001/20 ЄС, Порядок проведення КВ та експертизи матеріалів КВ, затверджений наказом МОЗ України від 23.09.2009 №690 зі змінами)*

# Клінічні дослідження

## Інтервенційні

**Мета- доведення ефективності та/або безпеки ЛЗ** (чітко визначені критерії включення / невключення пацієнтів до КВ)

КВ I фази, II фази, III фази, IV фази,  
Дослідження біоеквівалентності,  
фармакокінетики/фармакодинаміки

## Неінтервенційні

**Мета - оцінка якості лікування, нові знання про дію ЛЗ, про захворювання, отримання даних з безпеки**

- дослідження зі збором первинних даних: проспективні обсерваційні дослідження, дослідження реєстрів, у яких збираються дані з рутинної клінічної практики (інтерв'ю, заповнення анкет та забір зразків крові можуть проводитися в рамках звичайної клінічної практики)
- дослідження баз даних або перегляд записів, коли усі явища, що представляють інтерес, вже сталися (дані яких використовуються вторинно): випадок-контроль, перехресні, когортні...

# Спільні вимоги до інтервенційних та неінтервенційних клінічних досліджень

1. Наявність протоколу КВ
2. Наукове обґрунтування КВ
3. Оцінка співвідношення користь /ризик
4. ДЛЗ виготовляється згідно вимог GMP
5. Обов'язкова інформована згода
6. Заповнення індивідуальних реєстраційних форм
7. Етична експертиза проводиться Етичними комісіями при ЛПЗ

## Інтервенційні

1. ДЛЗ призначається у відповідності до мети КВ (інструкції з медичного застосування ще немає)
2. Вивчається призначення за новими показаннями
3. Обов'язковий моніторинг проведення КВ
4. Доказова база для формування V модуля РД
5. Додатково до звичайної клінічної практики до суб'єктів застосовуються діагностичні процедури або процедури моніторингу
6. Підтвердження гіпотези щодо застосування ДЛЗ
7. Обов'язкове страхування
8. Експертиза матеріалів КВ проводиться відповідно до Порядку Центром, ЛЕК
9. Затвердження наказом МОЗ України

## Неінтервенційні

1. ДЛЗ призначається відповідно до інструкції з медичного застосування
2. Проводяться для виявлення гіпотези щодо можливості застосування ДЛЗ
3. Моніторинг спонсором не проводиться
4. Проводяться в реальній клінічній практиці
5. Додаткова доказова база безпеки та ефективності в різних реальних умовах
6. Для отримання віддалених результатів при тривалому застосуванні ДЛЗ
7. Страхування необов'язкове
8. Експертиза лише ЛЕК
9. Не затверджуються МОЗ України

**Неінтервенційні клінічні дослідження**  
зворотнього зв'язку з пацієнтами:



отримання

- ❖ оцінка призначуваної терапії
- ❖ дотримання курсу лікування
- ❖ визначення ступеню задоволеності лікарським препаратом та/або станом здоров'я

**При НКД досліджується в реальній клінічній практиці:**

- безпека лікарського засобу (ЛЗ)
- ефективність ЛЗ
- взаємодія ЛЗ з іншими препаратами та їжею
- вплив препарату на лабораторні та/або функціональні показники
- дія ЛЗ в різних вікових групах
- Дія ЛЗ в групах з різними супутніми захворюваннями...

## Післяреєстраційні КВ

### IV фаза КВ (*інтервенційні або неінтервенційні*)

- удосконалення схем дозування ЛЗ;
- порівняння різних термінів лікування ЛЗ;
- вивчення взаємодії з їжею та/або іншими ЛЗ;
- порівняльний аналіз з іншими стандартними курсами лікування;
- аналіз застосування ЛЗ в різних вікових групах;
- визначення впливу окремих ефектів препарату на виживаність (зниження або підвищення рівня смертності);
- вивчення результатів довготривалого застосування у пацієнтів різних груп;
- підтвердження профілю безпеки, тощо

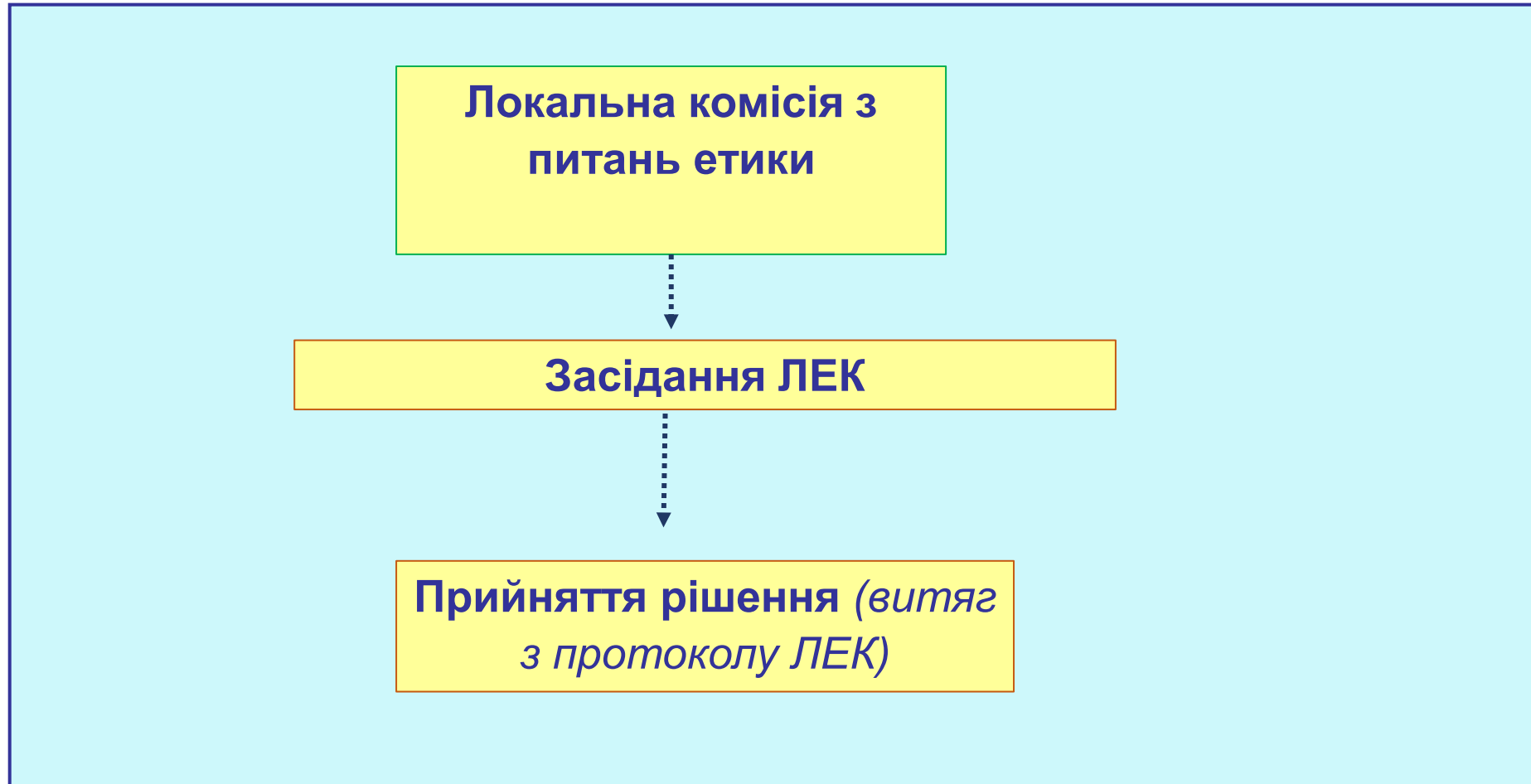
***в умовах реальної клінічної практики***

## Закон України “Про лікарські засоби”, 1996р., зі змінами та доповненнями, ст.7

КВ ЛЗ проводяться після обов'язкової оцінки етичних та морально-правових аспектів програми КВ комісіями з питань етики, які створюються і діють при ЛПЗ, де проводяться КВ



# Оцінка етичних та морально-правових аспектів проведення неінтервенційних КД



**ЛЕК повинні працювати згідно чинних нормативних вимог, свого положення та у відповідності до СОП**

## Етична експертиза неінтервенційних клінічних досліджень

- Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2008, зі змінами, наказ МОЗ №95 від 16.02.2009;
- Гельсінська Декларація ВМА «Етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини», 1964-2013;
- Міжнародні керівні принципи етики для біомедичних досліджень за участю людини, CIOMS, 2002-2016, (українською мовою 2018р).
- ЗУ «Про захист персональних даних», від 01.06.2010р. №2297, зі змінами

- ❖ Основна задача етичної експертизи - захист досліджуваних від необґрунтованих ризиків під час проведення КВ
- ❖ Етичне обґрунтування досліджень, що стосуються людей, полягає у перспективі відкриття нових шляхів покращення здоров'я людей, груп та населення
- ❖ Досліджувані мають право знати, що їх медичні записи чи біологічні зразки можуть бути використані для дослідження без їх згоди (лише за умови рішення етичної комісії)

Неподання протоколу до ЛЕК є серйозним порушенням етичних норм

## ЕК має встановити

- НКД становить мінімальний ризик
- права пацієнтів не будуть порушені
- приватне життя і конфіденційність / анонімність забезпечені
- дослідження розроблене, щоб відповісти на важливе питання, на яке неможливо було б відповісти без цього КВ

## Проблеми етичної експертизи

### *експертизи*

1. Визначення неінтервенційного характеру КВ
2. Оцінка ступеню втручання в особисте життя досліджуваних
3. Оцінка співвідношення користі/ризиків при різних видах НКД
4. Оцінка наукових переваг
5. Недооцінка прихованого обману в документах НКД



### *Організації її проведення*

1. Персонал ЛЕК (зацікавленість, освіта, упередженість..)
2. Умови роботи ЛЕК
3. Формальний підхід до експертизи
4. Обмеження ( карантин)

# Етичні принципи оцінки КВ

**Проведення КВ можливе лише за умови дотримання принципів щодо захисту прав людини**

**принцип автономії** – визнання спроможності людини робити свій вибір. Принцип автономії реалізується шляхом проведення процедури отримання добровільної інформованої згоди, яка може бути відкликана в будь-який час і без будь-яких санкцій для досліджуваного

**принцип користі та ненанесення шкоди** - моральне зобов'язання забезпечувати максимум потенційної користі та мінімізація можливої шкоди

**принцип справедливості** - неупередженість і рівність

## ЕК оцінює

- неінтервенційний характер дослідження
- наявність наукового обґрунтування мети дослідження
- співвідношення користь/ризик
- повноту, достовірність, доступність викладення інформації для пацієнта (інформована згода)
- процедуру отримання інформованої згоди та згоди на обробку персональних даних пацієнта
- навантаження на пацієнта (має бути не більше за мінімальне)
- місця проведення клінічного випробування та кваліфікацію залучених лікарів
- ризику (прямі/непрямі)

## ЕК має враховувати

- Чи обґрунтовано процедуру, яку планують використовувати для передачі інформації про досліджуваних
- Чи передбачено (при необхідності) надання ресурсів для забезпечення проведення дослідження з використання медичних записів та біологічних зразків, зібраних для спільних цілей досліджень у країнах, що розвиваються
- Чи інформована згода може бути отримана законно з урахуванням різних мовних та культурних умов.



## Інформована згода (*Informed Consent*)

Процедура, за допомогою якої суб'єкт добровільно підтверджує свою згоду на участь у певному клінічному випробуванні після ознайомлення з усіма особливостями дослідження, які можуть вплинути на його рішення.

Інформована згода документально оформляється за допомогою підписання і датування форми згоди.

«Настанова. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. Належна клінічна практика», затверджені наказом МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95, зі змінами

## Оцінка Інформації для пацієнта і форми інформованої згоди

- **виклад деталей обробки персональних даних:**
  - збір
  - знеособлення
  - передача, використання, зберігання даних
  - коло осіб, що мають доступ до первинної медичної документації, умови доступу
- **виклад прав пацієнта на захист його персональних даних, в тому числі на відкликання згоди на обробку даних**
- **пояснення неможливості вилучення знеособлених даних, оброблених до відкликання згоди, із загальної бази даних (якщо є)**

## ЕК має враховувати

- Можливість модифікації інформованої згоди шляхом введення учасників в оману (як поінформувати про обман після завершення КВ)
- Можливість модифікації процесу інформованої згоди шляхом нерозкриття інформації з метою збереження наукової обґрунтованості дослідження

## Особливості отримання ІЗ в умовах карантину

У разі гостро небезпечних для життя ситуацій, коли неможливо попередньо отримати ІЗ досліджуваного (або її/його законного(-их) представника(-ів)), її потрібно буде отримати пізніше, як це дозволено відповідно до Порядку (Розділ IV пункт 1.3.2. Порядку).

У цих випадках дослідник повинен записати в первинній документації, чому не вдалося отримати згоду досліджуваного до включення його у КВ із зазначенням причини та наступних кроків для отримання ІЗ та інформування пацієнта про КВ.

## дослідження без отримання персональної ІЗ (обов'язкове рішення ЕК)

- особи, які будуть залучені до дослідження, не можуть дати особисту згоду (немає в живих, виїхали з країни)
- недоцільно знаходити осіб (дослідження включає перегляд лікарняних записів або проведення нових аналізів на відібраних зразках крові)
- дослідження нездійсненне або непрактичне без звільнення від підписання ФІЗ при мінімальних ризиках для досліджуваних
- соціальна та наукова цінність дослідження висока, однак неможливо встановити кому належать дані, або біологічні зразки
- реєстри, які створені або офіційно визнані урядовими органами, зазвичай передбачають обов'язковий, а не добровільний збір даних

***Врахування неможливості розкриття персональних даних***

## Оцінка ризиків

- ❖ **Соціального збитку та вторгнення до особистого життя:** конфіденційність інформації, отриманої під час опитування і обстеження досліджуваного
- ❖ **Економічного збитку:** додаткові витрати пацієнтів
- ❖ **Фізичного збитку:**
  - ✓ медичні процедури (чи є додаткові та /або специфічні обстеження)
  - ✓ розвиток непередбачуваних ПР, що не описані в інструкції з медичного застосування
  - ✓ прогресування захворювання
  - ✓ зараження інфекцією ( з урахуванням ситуації з Covid-19)
- ❖ **Психологічного збитку:** стрес і зміна самооцінки досліджуваного
- ❖ **Можливості обману** щодо використання даних

## Спостережні дослідження

- не створюють ризик фізичної шкоди для людей, якщо включають лише експертизу записів
- Однак можуть загрожувати фізичною або психологічною шкодою при наявності чутливих питань (напр. анкетування щодо насилля, трагічних подій, ..)

## Епідеміологічні дослідження

- можуть мати форму КВ з певною групою осіб (кластерні-рандомізовані дослідження), в якому досліджувані не мають можливості надати власноруч Інформовану згоду
- має бути перспектива нових способів покращення здоров'я окремих осіб, груп та популяцій

## Дослідження реєстрів

- Створення реєстрів передбачає обов'язковий, а не добровільний збір даних

При тривалому пасивному спостереженні - доцільно періодично інформувати суб'єктів про статус дослідження та отримувати їх згоду, щоб надалі мати можливість вести поточні записи, включені до бази даних



**Інтереси досліджуваних завжди  
повинні переважати над інтересами  
науки і суспільства**

Гельсінська Декларація, 1964-2013

# Перспективи

- Розробка Порядку проведення НКД
- Співпраця з міжнародними організаціями щодо етичних рекомендацій щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей
- Підтримка удосконалення організації роботи ЛЕК

Дякую за увагу!