

**Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет**

**В.М. Лісовий
В.В. М'ясоєдов
О.М. Ковальова**

**БІОЕТИЧНІ ПРИНЦИПИ
ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**Харків
ХНМУ
2012**

УДК 608 1: 615
ББК 52.81
Л 63

Затверджено вченою радою ХНМУ.
Протокол № 1 від 19.01.2012 р.

Рецензенти:

Рудик Ю.С. – д-р мед. наук, ст. наук. співробітник,
зав. відділу клінічної фармакології і фармакотерапії
ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».
Бездітко Н.В. – д-р мед. наук, професор кафедри
фармакоекономіки Національного фармацевтичного
університету.

Лісовий В.М., М'ясоєдов В.В., Ковальова О.М.

Л 63 Біоетичні принципи випробувань лікарських засобів. – Харків:
ХНМУ, 2012. – 144 с.

У виданні представлені основні положення методології клінічних досліджень, типів і дизайну випробувань лікарських препаратів та відображена концепція доказової медицини. Подані основні етичні принципи проведення доклінічних досліджень із використанням лабораторних тварин. Висвітлені правові аспекти медичного втручання, спрямовані на забезпечення захисту прав пацієнта на підставі стандартних операційних процедур діяльності етичних комітетів, отримання інформованої згоди, збереження конфіденційності медичної інформації.

Додаток містить нормативні міжнародні та національні документи, які регламентують процедури проведення клінічних досліджень.

Видання призначено для дослідників, лікарів та студентів вищих медичних та фармацевтичних закладів.

УДК 608 1: 615
ББК 52.81

© Харківський національний
медичний університет, 2012.

© В.М. Лісовий,
В.В. М'ясоєдов,
О.М. Ковальова, 2012

ЗМІСТ

Вступ	4
Розділ 1. Методологія клінічних випробувань лікарських засобів	5
1.1. Доцільність клінічних випробувань	5
1.2. Типи клінічних досліджень	8
1.3. Дизайн клінічних досліджень	10
1.4. Фази клінічних досліджень	15
Розділ 2. Концепція доказової медицини	20
2.1. Доказова медицина – перспективний напрямок сучасної медичної науки та клінічної практики	20
2.2. Достовірність та значимість доказів.....	22
2.3. Кокранівське товариство	25
Розділ 3. Етичний контроль біомедичних досліджень	28
3.1. Історичні витоки біомедичних досліджень.....	28
3.2. Правові аспекти захисту експериментальних тварин..	33
3.3. Альтернативні методи доклінічних досліджень.....	34
Розділ 4. Моральна і правова оцінка клінічних досліджень	38
4.1. Моральна оцінка досліджень на людях.....	38
4.2. Нормативні документи біомедичних досліджень	41
4.3. Система біоетичної регуляції медичних втручань.....	49
Розділ 5. Стандартні операційні процедури діяльності комітетів із біоетики	63
5.1. Система експертизи ефективності та безпеки біомедичних досліджень.....	63
5.2. Структура стандартних операційних процедур	64
Додаток.....	70
Література	139
Список скорочень	143

ВСТУП

Феномен біоетики останніми роками привертає значну увагу науковців різних спеціальностей, насамперед біологів, лікарів, фармакологів. Це обумовлено тим, що науково-технічний прогрес у медицині характеризується створенням новітніх діагностичних маніпуляцій та методів лікування, що представляє величезні блага для людства. Разом із тим, впровадження цих досягнень у лікарську практику може в деяких випадках призвести до небажаних явищ. Тому з давніх часів у медицині були сформовані гуманістичні принципи, спрямовані на покращання здоров'я та збереження життя людини. Метою медичної науки стала не тільки розробка нових терапевтично ефективних лікарських засобів і медичних технологій, але й запобігання їх негативного впливу завдяки проведенню доклінічних та клінічних випробувань. Це означає, що у сферу біоетики потрапляють певні науково-дослідницькі й медичні дії, пов'язані з клінічними дослідженнями.

Останні роки призвели до появи цілого спектра проблем біоетики, серед яких ті, що пов'язані з вирішенням дискусійних питань – до якої межі можливо проводити біомедичні дослідження та застосовувати всі отримані результати, що підкреслює актуальність цієї проблеми.

Оптимальним методом, який сприяє наближенню до досконалості, може бути створення переліку норм або правил, яких необхідно дотримуватись, щоб досягти поставленої мети. Безмежні технологічні можливості людини потребують нової визначеності суспільства в плані ставлення до людини як до природної і соціокультурної цінності. Постають проблеми моральних регуляторних форм, стандартів, правових документів, що дозволяють або забороняють певні втручання в людську біологію.

Вплив біоетичного мислення на медицину особливий, тому що це дозволить забезпечити адекватний захист прав пацієнта при проведенні випробувань фармакологічних препаратів, підвищити якість, безпечність доклінічних та клінічних досліджень.

Видання призначено для студентів вищих медичних та фармацевтичних закладів, лікарів, дослідників.

РОЗДІЛ 1

МЕТОДОЛОГІЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1. Доцільність клінічних випробувань

Значний арсенал правових і етичних питань постає перед лікарем при проведенні діагностичних і профілактичних заходів. Особливо актуальна ця проблема при призначенні пацієнтові лікування: якій спосіб лікування обрати, які критерії ефективності, доцільність застосування того або іншого методу лікування, вірогідність можливих ускладнень, вартість лікування, співвідношення ефективності й безпеки лікування.

На всіх етапах лікування «...захворівши, ми повністю ввіряємося в руки лікаря, ми даємо зовсім незнайомій людині бавитися з найдорожчим для нас. Якщо ця довіра підринається, виникає природне обурення серед свідків або серед пацієнтів, які залишилися в живих». Цей образний опис Гаррі Гаррісона з твору «Щур із нержавіючої сталі» дуже чітко дає уявлення про відчуття пацієнта, який зазнає медичного втручання.

Під медичним втручанням розуміють профілактичний, діагностичний, біологічний або психологічний прийом, який приводить або спроможний привести до змін в організмі людини. Це може бути медикаментозна терапія, оперативне лікування, використання спеціальних пристроїв, поведінкова терапія, зміна медичного підходу та ін.

На даний час у цивілізованому світі вважається законом, що новий метод діагностики і лікування хвороби, перш ніж буде рекомендований до практичного застосування, повинен пройти клінічне дослідження, тобто попереднє наукове дослідження за участю людей, яке проводиться з метою оцінки ефективності й/або безпеки оптимальних доз призначення одного і більше діагностичних, терапевтичних чи профілактичних лікарських засобів, устаткування і технологій, відібраних відповідно до заздалегідь встановлених критеріїв прийнятності.

Найчастіше в клінічній практиці застосовуються медичні втручання за допомогою фармацевтичних препаратів. Появі на фармацевтичному ринку інноваційного лікарського засобу передують довгий шлях: пошук та синтез біологічно активної молекули з пе-

редбачуваними фармакологічними властивостями, накопичення варіантів хімічних субстанцій, клонування відповідних рецепторів або ферментів, тестування, відбір перспективних молекул, зміна молекулярної структури досліджуваної субстанції, ідентифікація потенційного кандидата-препарата, експериментальна розробка, проспективні клінічні випробування, реєстрація та затвердження, постмаркетингові стратегії.

Пошук та створення нових ліків – це дуже тривалий та складний процес. Більшість досліджуваних молекул не стають ліками. Для того, щоб дійти до заключної фази для одного продукту необхідно «просіяти» 10 тис. перспективних молекул, від перших етапів дослідження до ухвалення препарату зі 100 молекул залишаються тільки 20. У середньому на розробку нового лікарського засобу потрібно 12–15 років, затрат у розмірі 2000 людино-годин та значних фінансових вливань.

Початковий етап включає емпіричний підхід із високою пропускнуою здатністю (HTS – High Throughput Screening): методи молекулярної генетики – технології генної інженерії, рекомбінантної ДНК; комп'ютерне раціональне конструювання (Rational Design Approach) – створення моделі об'єктів із подальшим створенням нових молекул. Нова хімічна речовина, що ідентифікується та заявляється як кандидат для дослідження, повинна пройти доклінічне тестування на тваринах протягом 2–12 тижнів та доклінічне дослідження на тваринах, що триває від 1 до 3 років.

Відповідальним етапом створення лікарського препарату та виходу його на фармацевтичний ринок є клінічні випробування, які передбачають залучення людей, що обумовлено наступною медичною необхідністю: відсутність ефективних методів лікування конкретного захворювання; наявність достатнього обсягу інформованості про патогенез хвороби; можливість запланованого препарату втручатися в перебіг захворювання; наявність необхідного рівня знань; практична доцільність.

До інноваційного фармакологічного засобу ставлять такі вимоги:

- гостра медична потреба;
- препарат має бути високоефективним та надійним у лікуванні конкретної патології;
- бути більш ефективним, ніж існуючий і раніше відомий;

- фармакотерапія новим лікарським засобом повинна забезпечити високі результати лікування при незначних фінансових затратах;
- препарат має бути доступним для всіх соціальних прошарків населення;
- новий інноваційний продукт повинен позитивно впливати на якість життя;
- лікування має приносити користь пацієнту та суспільству.

Найчастіше клінічні випробування на людях проводяться з метою визначення безпеки і/або ефективності досліджуваних препаратів, з'ясування або уточнення клінічних, фармакологічних і/або фармакодинамічних ефектів для виявлення небажаних реакцій на досліджувані препарати, вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму і виведення з організму.

Клінічні дослідження можуть бути ініційовані тільки після того, як отримані певні результати в ході доклінічних досліджень (на біологічних моделях і лабораторних тваринах).

Історично методологія проведення клінічних досліджень пройшла досить великий шлях. Перше документоване дослідження було проведене в 1747 р. на борту корабля «Солсбері» шотландським морським лікарем Джеймсом Ліндом, який порівнював ефективність лікування 12 моряків, які хворіли на цингу, за допомогою шести різних продуктів. У всіх моряків були однакові симптоми – висип, слабкість, кровоточивість ясен. Моряків розмістили в одній частині корабля, їх основний раціон був однаковий, до якого Лінд вирішив увести кислі продукти. Він поділив моряків на шість груп по 2 людини в кожній: моряки в першій групі отримували сидр, у другій – 25 крапель купоросу, в третій – морську воду, в четвертій – оцет, у п'ятій – суміш зі спецій, у шостій – по два апельсини й лимони. Лікування хворих, які отримували апельсини і лимони, довелося припинити через 6 днів, тому що фрукти закінчилися. Проте шести днів було досить, щоб один моряк видужав повністю і зміг повернутися до роботи, а самопочуття другого покращилося настільки, що він зміг доглядати решту хворих. Результати експерименту Джеймс Лінд опублікував у 1753 р. у роботі «Трактат про цингу», де запропонував використовувати цитрусові для профілактики хвороби.

На згадку про перше, документально підтверджене клінічне дослідження на борту корабля «Солсбері», був установлений Міжнародний день клінічних досліджень, призначений на 20 травня. Вперше це свято відзначалося в 2005 р. за пропозицією European

Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) – некомерційної організації, метою якої є сприяння проведенню міжнародних клінічних досліджень в Європі.

Процедури і дизайн клінічних досліджень активно розроблялися в останні десятиліття. Були класифіковані типи і критерії достовірності результатів дослідження. Спеціальна увага була привернута до формування вибірки пацієнтів, які беруть участь у клінічних дослідженнях, для того, щоб результати можна було перенести на всю популяцію хворих з конкретною патологією. Тому при плануванні майбутнього дослідження повинні бути використані методи біомедичної статистики, що дозволяють отримувати репрезентативні результати.

Клінічні дослідження можуть проводитися на базі одного дослідницького центру в одній країні, а можуть бути багатоцентровими і проходити одночасно в багатьох країнах. Мета, завдання, дизайн, методологія, статистичні аспекти й організація дослідження описуються в документі, який називається протоколом клінічного дослідження. Протокол – це своєрідна інструкція для лікарів, які виконують дослідження. Лікарі-дослідники зобов'язані строго дотримуватися протоколу – це служить гарантією того, що дослідження у всіх центрах проводяться правильно. Багатоцентрові клінічні дослідження виконуються відповідно до єдиного протоколу. Недотримання протоколу може призвести до виключення дослідника/дослідницького центру з програми досліджень.

1.2. Типи клінічних досліджень

Перший спосіб класифікації клінічних досліджень – згідно з наявністю втручання в звичайну тактику ведення пацієнта, тобто в стандартні процедури обстеження і лікування хворого.

1. **Обсерваційне дослідження (наглядове)** – клінічне дослідження, в якому дослідник збирає дані шляхом простого спостереження подій в їх природному перебігу без активного втручання.

2. **Неінтервенційне дослідження («дослідження без втручання»)** – дослідження, в якому лікарський засіб призначається звичайним способом відповідно до умов, викладених в дозволі на ринкову реалізацію. Питання про «віднесення» пацієнта до конкретної стратегії лікування не вирішується заздалегідь у протоколі дослідження. Воно вирішується відповідно до існуючої практики і призначення препарату, чітко відокремлене від вирішення про

включення пацієнта в дослідження. Ніякі інші процедури діагностики або моніторингу для пацієнтів не застосовуються, а для аналізу зібраних даних використовуються епідеміологічні методи.

3. Інтервенційне дослідження – дослідження нових, незареєстрованих лікарських препаратів, імунобіологічних засобів, медичної техніки, або дослідження, в якому лікарські препарати, імунобіологічні засоби, медична техніка призначаються або застосовуються способом, відмінним від умов, викладених у зареєстрованій інструкції щодо застосування (чи то нове свідчення, нове дозування препарату, новий шлях введення, новий спосіб застосування або ж нова категорія пацієнтів).

Критерієм іншого способу класифікації є мета випробування. Цей спосіб класифікації був запропонований Національним інститутом здоров'я США (US National Institutes of Health) і виділяє шість різних типів клінічних досліджень:

- профілактичні (prevention trials) – проводяться, щоб знайти найкращі способи попередження захворювань у людей, які ніколи на них не страждали, або запобігти рецидивам захворювання у пацієнтів; у таких дослідженнях можуть вивчатися лікарські препарати, вакцини, вітаміни, мінерали, зміни способу життя;
- скринінгові (screening trials) – проводяться, щоб знайти найкращий спосіб виявлення певних захворювань або станів;
- діагностичні (diagnostic trials) проводяться, щоб знайти найкращий спосіб діагностики певного захворювання або стану;
- терапевтичні (treatment trials) – проводяться, щоб вивчити ефективність і безпеку експериментальних препаратів, нових комбінацій препаратів або нових методів у хірургії та променевої терапії;
- дослідження якості життя (quality of life trials) проводяться, щоб вивчити способи підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на хронічні захворювання;
- програми розширеного доступу (за виняткових обставин – compassionate use trials or expanded access) передбачають використання експериментального препарату в пацієнтів із серйозними або загрозливими для життя захворюваннями, які не можуть бути включені в клінічне дослідження, оскільки не відповідають критеріям включення; зазвичай до таких програм

залучаються пацієнти із захворюваннями, для яких не існує ефективних способів лікування, або ті, які випробували всі стандартні, добре відомі способи лікування, і яким вони не допомогли.

1.3. Дизайн клінічних досліджень

Дизайн дослідження – це загальний план дослідження, описання того, як воно буде проводитись.

Основні типи наглядових досліджень – когортне, проспективне когортне, ретроспективне когортне, дослідження «випадок–контроль» та ін.

У когортному дослідженні виділену групу людей (когорту) спостерігають протягом деякого часу та порівнюють результати лікування пацієнтів із тими, хто отримував або не отримував препарат, що досліджувався.

У проспективному когортному дослідженні спочатку складається план дослідження і визначається порядок збору і обробки даних, потім складаються когорти, проводиться дослідження і аналізуються отримані дані.

У ретроспективному когортному дослідженні когорту підбирають по архівних записах і простежують стан здоров'я пацієнтів із моменту початку спостереження за пацієнтом до теперішнього часу.

У дослідженні «випадок–контроль» порівнюють людей із певним захворюванням із людьми цієї ж популяції, які не страждають на дане захворювання, щоб виявити зв'язки між клінічним результатом і попередньою дією певних чинників ризику.

Обов'язковою умовою клінічного дослідження є проведення контрольованого випробування, яке можливо трактувати у двох термінологічних значеннях. У широкому розумінні це означає проведення випробувань відповідно до протоколу і під контролем монітора, етичного комітета й регуляторних органів. У вузькому розумінні – наявність, разом із досліджуваними, групи контролю. Таке дослідження отримало назву *контрольоване клінічне дослідження*. Застосовуються дві основні технології контролю – плацебо-контроль і активний контроль.

Термін «плацебо» – похідне від латинського дієслова *placere*, що означає «подобатися». За своєю сутністю, плацебо – це не справжнє, інертне лікування, яке призначають замість реального. Плацебо може бути фармакологічним (пігулки, розчини), фізичним (ма-

ніпуляції, оперативні втручання) або навіть психологічним (спілкування з хворим).

Фармакологічне плацебо – це «пустушка», індиферентна речовина, продукт, що не містить активних інгредієнтів. Фармакологічне плацебо за формою, кольором, смаком, запахом повинно повністю імітувати досліджуваний препарат.

Вперше плацебо виникло ще в 1894 році, коли з'явилися пігулки з цукрової пудри або іншої, приємної на смак речовини. Клінічні випробування з використанням плацебо провів доктор Махі в 1914 р., порівнявши фармакологічну ефективність морфіну і плацебо. Одна група пацієнтів плацебо-контролю отримувала соду, якій за допомогою незначної дози хініну надавали гіркуватого смаку, інша група пацієнтів отримувала морфін. Було встановлено, що ефект плацебо склав 40%, а морфіну – 52%. Вперше вдалося довести, що для оцінки ефективності ліків їх необхідно порівнювати з плацебо. Крім того, важливими були дані про те, що існує плацебо-ефект – це різноманітні позитивні фізіологічні або психологічні зміни при застосуванні інертної речовини, що дається людині з певною установкою. Наступний висновок, який було зроблено під час застосування плацебо, полягав у тому, що психологічні чинники можуть визначати кінцевий результат застосування препарату. Пацієнт реагує не тільки на фармакологічний ефект препарату, але і на сам факт лікування. У зв'язку з цим доречно згадати вираз: «рани швидше загоюються у тих, хто одержав перемогу, ніж у тих, хто зазнав поразки». Наступний вираз має такий же сенс: «прибуття до міста паяца приносить більше користі для мешканців, ніж аптекаря з ліками».

Яким чином можна пояснити плацебо-ефект? В основі дії плацебо полягають три опосередкованих ефекта: 1) психологічний фактор, а саме надія хворого на видужання; 2) встановлення комунікативних позитивних зв'язків між лікарем (дослідником) та хворим (досліджуваним); 3) природний перебіг хронічного захворювання з періодами ремісії, стабілізації або загострення.

В останні роки було встановлено, що плацебо-ефект при больовому синдромі реалізується через опіоїдні рецептори головного мозку.

З 1970 року використання плацебо стало обов'язковим для оцінки ефективності нових ліків, перевірки сторін дії відомих препаратів, порівняння аналогічних препаратів.

Якщо для контролю застосовується активний метод лікування, то препарат, що вивчається, порівнюється з уже відомою і широко вживаною на сьогоднішній день терапією.

Окрім цього, використовується паралельне і перехресне дослідження.

Паралельне дослідження – проведення дослідження у двох і більше групах, у яких хворі отримують або різні лікарські препарати, або різні дози одного і того ж препарату.

Перехресне дослідження дозволяє оцінити ефекти як лікарських засобів, що вивчаються, так й інших препаратів в одних і тих же випробовуваних.

При деяких дослідженнях застосовується ліквідаційний період або період «відмивання» (Wash-out-Period), необхідний для закінчення дії інших препаратів, коли потрібно еліминувати чи усунути ефект другого препарату, що приймався перед початком дослідження. Період «відмивання» призначається, щоб у процесі дослідження аналізувати ефективність саме досліджуваного препарату. Разом із цим, дослідник може простежити, як досліджуваний виконує режим лікування. У цей період є можливість порівняти плацебо-ефект у різних досліджуваних.

Для об'єктивізації результатів дослідження, усунення і мінімізації психологічних чинників були запропоновані нові підходи до дизайну, обумовлені тим, що знання пацієнта про те, що він отримує терапію активним препаратом, може вплинути на ефективність терапії і оцінку безпеки. Лікар-дослідник, переконаний у перевагах одного з порівнюваних препаратів, може мимоволі трактувати на його користь поліпшення в стані здоров'я пацієнтів або спробувати призначити пацієнтові з важчим захворюванням те лікування, яке він вважає ефективнішим. У зв'язку з цим були запропоновані наступні варіанти контрольованих клінічних досліджень з посиленням вимог, а саме: застосування в дизайні дослідження елементів «обману» або так званого «засліплення» (blinding). Слепе дослідження побудовано таким чином, що досліджуваний не володіє інформацією стосовно методу лікування, тим самим виключається вплив суб'єктивного фактора на результат.

Дослідження, в якому приховуються дані щодо характеру лікування тільки від досліджуваного, називається *простим сліпим* (single-blind), якщо ж від досліджуваного і від дослідника – *подвійним сліпим* (double-blind), якщо від досліджуваного, дослідника та

особи, яка оцінює результати лікування, до закінчення оцінки результатів клінічного дослідження – *потрійний сліпий метод (triple-blind)*. Дослідження, в якому про все обізнані як досліджувані, так і дослідник, називається *відкритим (open-label)*, часто його застосовують у фазі I на здорових добровольцях.

Подвійна імітація (Double-Dummy) – це «засліплення» за допомогою лікарського засобу активного контролю.

За сучасних умов при проведенні клінічних досліджень пред'являються строгі вимоги до формування вибірки хворих. Необхідна процедура *рандомізації* (від англ. *random* – вибраний випадково) – розподіл хворих випадковим чином, для включення їх до досліджуваної і контрольної групи, і тому хворі мають однакову можливість отримувати досліджуваний препарат або плацебо.

Вперше принцип рандомізації був застосований у 1931 р. за пропозицією дослідника і математика R.A. Fisher при проведенні клінічного дослідження препарату sanocysin при лікуванні хворих на туберкульоз. Відбір хворих було здійснено на підставі підкидання монети. В цьому дослідженні також було введено принцип «сліпого» випробування, тому що хворі не знали, що їм вводили – препарат чи дистильовану воду.

Еталонним методом дизайну клінічних досліджень, «золотим стандартом» є *багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі дослідження*, основні ознаки яких такі:

- наявність групи контролю;
- використання плацебо;
- рандомізація;
- застосування «засліплення».

ВООЗ підтримує пріоритет багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень серед інших типів досліджень.

В організації і проведенні клінічних досліджень першою ключовою проблемою виступає вибір кінцевих точок, що визначають дизайн, результати і, врешті-решт, довіру до результатів клінічних випробувань лікарських засобів.

Поняття «кінцевих точок» пов'язане з терміном «маркер». Під маркером розуміють ознаку (симптом і/або синдром), рівень здоров'я людини, що об'єктивно відображає стан природного і патологічного біологічного процесу і пов'язаних з ним функціональних і морфологічних реакцій.

Кінцева точка – міра результату у вигляді вимірюваних і таких, що піддаються кількісному визначенню, біологічних індикаторів фізіологічного або патологічного процесу і/або фармакологічної відповіді на медичне (діагностичне, лікувальне, інше) втручання на різних рівнях організмової або соціальної інтеграції.

Приклади кінцевих точок: виживаємість, смертність, частота ускладнень, поліпшення якості й збільшення тривалості життя, полегшення клінічних симптомів і синдромів, перебіг патологічного процесу, відновлення порушених структур і функцій, одужання, смерть, стан морфологічних структур і фізіологічних функцій, характеристики патологічного процесу (біохімічні, імуноферментні показники та ін.), розподіл специфічних генів у популяції, наявність у тканинах біологічних субстанцій.

Кінцеві точки класифікуються за типом (основні, несурогатні й сурогатні – заміщаючі) і за рівнем (популяційні й індивідуальні).

Основні (несурогатні) кінцеві точки: результат патологічних станів, ускладнення, клас функціональних порушень.

При гострих патологічних станах враховують одужання, перехід до підгострого перебігу, розвиток ускладнень, несприятливий результат (смерть); для підгострих – одужання, хронізацію, розвиток ускладнень, смерть; для хронічних – частоту загострень, тривалість ремісій, ускладнення, смерть.

Заміщаючі (сурогатні) кінцеві точки: біологічні маркери, отримані в результаті етіологічних, патогенетичних, клінічних, популяційних доказів. Заміщаючі (сурогатні) кінцеві точки служать для оцінки ефективності медичного втручання, тобто відображають міру результату.

За рівнем виділяють індивідуальні й популяційні кінцеві точки. Останніми роками намітилася тенденція до використання кінцевих точок індивідуального рівня. Під кінцевою точкою індивідуального рівня прийнято розглядати міру результату, що використовується в оцінці ефективності медичного втручання у конкретного хворого, а саме: якість життя, результат патологічного процесу (одужання, перехід у підгострий перебіг, хронізація), клас функціональних порушень, кількість залучених до процесу органів і систем, ускладнення, прогноз (для одужання, життя) та ін. Кінцеві точки індивідуального і популяційного рівня не протистоять одна одній, а складають єдину систему кінцевих точок.

Оцінка результатів клінічних втручань на основних кінцевих точках здійснюється за трибальною якісною шкалою: негативний і позитивний результат клінічного втручання, при цьому допускається деталізація кожного з результатів, наприклад, для негативно-го – ускладнення з їх градацією, смерть.

«Золотим стандартом» кінцевих точок прийнято вважати виживаємість пацієнтів. Безумовно, ці висновки будуть достовірними тільки при проведенні масштабних, довготривалих досліджень. Проте важливо не тільки встановити факт тривалості життя хворого, але і оцінити якість життя, тобто ступінь функціонування систем і органів, можливість повноцінного психологічного і соціального існування людини. Загальна оцінка стану здоров'я хворого здійснюється за допомогою використання опитувальників із визначенням якості життя (загальні та адаптовані до конкретних патологічних станів).

Слід підкреслити, що введення концепції кінцевих точок було стимулювано саме впровадженням системи клінічних випробувань, оскільки кінцеві точки дозволяють достатньою мірою дати оцінку ефективності або неефективності запропонованих медичних втручань і навіть визначати, на певних етапах, заборону на клінічне дослідження, що вже проводиться. Таким чином, для досягнення адекватної оцінки ефективності медичних втручань при клінічних випробуваннях необхідно формувати систему несурогатних і сурогатних показників, що дають можливість визначити якісну характеристику пацієнтів на різному рівні.

Для узагальнення відомостей, отриманих з різних джерел, використовують систематизований аналіз даних (*метааналіз*), який дозволяє науково обґрунтувати їх і розповсюдити в зрозумілому для читачів вигляді.

1.4. Фази клінічних досліджень

Фаза I. Перший досвід застосування нового активного препарату в людини. У дослідженні зазвичай беруть участь від 20 до 100 здорових добровольців.

Мета: встановити переносимість, фармакокінетичні і фармакодинамічні параметри, а іноді й дати попередню оцінку безпеки препарату.

Типи досліджень фази I:

- дослідження одноразових наростаючих доз (Single Ascending Dose studies – SAD);

- дослідження багатократних наростаючих доз (Multiple Ascending Dose studies – MAD).

Фаза II. У дослідженні зазвичай беруть участь 100–500 осіб.

Мета: визначити рівень дозування, схему прийому, клінічну ефективність препарату.

Типи досліджень фази II:

- Па фаза (pilot trials) – пробні дослідження, сплановані для визначення активності, рівня безпеки, режиму дозування препарату на відібраних групах пацієнтів із певним захворюванням або синдромом;
- Пб фаза (pivotal trials) – базове клінічне дослідження, сплановане для визначення ефективності й безпеки дії препарату на пацієнтів із конкретним захворюванням.

Фаза III (mega trials) – рандомізоване контрольоване багаточентрове дослідження за участю великої (більш ніж 10 000) кількості пацієнтів.

Мета: оцінка безпеки і ефективності препарату в певній популяції у пацієнтів із захворюваннями різного ступеня тяжкості.

Підтвердивши ефективність і безпеку препарату в ході досліджень фази III, компанія формує так зване реєстраційне досьє препарату, в якому описуються: методологія і результати доклінічних і клінічних досліджень препарату, особливості виробництва, його склад, термін придатності. Сукупність цієї інформації надається в уповноважений орган охорони здоров'я, що здійснює реєстрацію препарату. Препарат, що не пройшов клінічного дослідження, не може бути зареєстрований і виведений на фармацевтичний ринок.

Фаза IV (postmarketing trials) – післяреєстраційне дослідження, необхідне для оптимізації застосування препарату.

Мета: збір додаткової інформації з безпеки препарату на достатньо великій популяції протягом тривалого часу: оцінка термінів лікування, взаємодія з іншими препаратами або продуктами харчування, порівняльний аналіз стандартних курсів лікування, аналіз застосування у хворих різних вікових груп, економічні показники лікування і віддалені результати лікування.

Існує інша класифікація досліджень, основою якої є мета дослідження препарату (*табл. 1.1*).

Таблиця 1.1

Класифікація досліджень залежно від мети

Тип дослідження	Мета дослідження
Фармакологічне	Оцінити переносимість, встановити/описати фармакокінетику і фармакодинаміку, дослідити метаболізм і взаємодію з іншими препаратами, оцінити активність
Терапевтичне пошукове	Дослідити застосування за певними свідченнями, встановити дозування для подальших досліджень, зібрати дані для визначення дизайну, кінцевих точок і методології терапевтичного підтверджуючого дослідження
Терапевтичне підтверджуюче	Довести/підтвердити ефективність, встановити профіль безпеки, надати дані для оцінки співвідношення ризику і користі для реєстрації препарату, встановити залежність ефекту від дози
Терапевтичне дослідження: застосування	Уточнити співвідношення ризику до користі взагалі і в окремих популяціях і/або за певних умов, виявити рідкісні небажані реакції, уточнити рекомендації щодо дозування

Кожен тип дослідження має тісний, але лабільний взаємозв'язок із фазами клінічного вивчення препарату (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Кореляція між фазами і типами досліджень

Терапевтичне дослідження: застосування				xx
Терапевтичне підтверджуюче		x	xx	x
Терапевтичне пошукове	x	xx	x	x
Фармакологічне	xx	x	x	x
	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV

Примітка: xx – це типи досліджень, які зазвичай проводяться на певній фазі клінічного вивчення; x – типи досліджень, які можуть проводитися на певній фазі клінічного вивчення, проте це не є поширеною практикою.

Порядок проведення клінічних випробувань лікарських препаратів в Україні регламентований наказом МОЗ № 523 від 12.07.2012 р.

Етапи здійснення клінічного дослідження відображені в наступних найбільш важливих розділах:

Інформація про лікарський препарат (лікарські препарати), який(які) використовується(ються) в дослідженні: лікарський препарат, який досліджується або використовується як препарат порівняння.

Статус досліджуваного лікарського препарату в клінічному дослідженні.

Опис досліджуваного лікарського препарату.

Досліджуваний лікарський препарат біологічного або біотехнологічного походження.

Досліджуваний лікарський препарат, призначений для генної терапії.

Інформація про плацебо (якщо використовується більше одного – повторити інформацію про кожне).

Загальна інформація про клінічне дослідження:

- досліджуваний патологічний стан або захворювання;
- мета дослідження;
- основні критерії включення (вказати найважливіші);
- основні критерії виключення (вказати найважливіші);
- первинна (і) кінцева (і) точка(и);
- дизайн дослідження.

Групи досліджуваних.

Повне досьє досліджуваного лікарського препарату містить таку інформацію:

1. Лікарська речовина: загальна інформація; виробництво; характеристика; контроль лікарської речовини; стандартні зразки або речовина; система упаковки/закупорки; стабільність.

2. Лікарський препарат: опис і склад лікарського препарату; фармацевтична розробка; виробництво; контроль допоміжних речовин; контроль лікарського препарату; стандартні зразки або препарат; система упаковки/закупорки; стабільність.

3. Доповнення: технічні способи і устаткування; оцінка безпеки відносно сторонніх мікроорганізмів; нові допоміжні речовини; речовини для відновлення і розчинники.

4. Доклінічні фармакологічні й токсикологічні дані: фармакодинаміка; фармакокінетика; токсикологія.

5. Дані з клінічного вивчення (якщо проводилися): клінічна фармакологія; клінічна фармакокінетика; вплив на людину; оцінка користі й ризику.

У доповненні до наказу № 523 від 12.07.2012 р. містяться такі положення: вимоги до складання повідомлення про підозрювану непередбачену серйозну побічну реакцію; вимоги щодо структури періодичного звіту відносно безпеки досліджуваного лікарського препарату.

Відповідно до статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби», Директиви Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 04 квітня 2001 року «Про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для вживання людиною» (із змінами), а також з метою подальшого вдосконалення та упорядкування проведення клінічних випробувань лікарських засобів внесено зміни до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року та викладено в новій редакції згідно наказу № 523 Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 року та зареєстровано в Міністерстві юстиції 20 липня 2012р. за №1235/21547. (Додаток)

РОЗДІЛ 2

КОНЦЕПЦІЯ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

2.1. Доказова медицина – перспективний напрямок сучасної медичної науки та клінічної практики

Важливим надбанням сучасної медицини, у першу чергу клінічної фармакотерапії, слід розглядати створення «концепції доказової медицини». Термін «доказова медицина» є перекладом англійських слів «Evidence-based medicine». Існують й інші версії перекладу: медицина, заснована на доказах; науково-доказова медицина.

Концепція доказової медицини має глибокі історичні коріння. За давніх часів засновниками та творцями різних видів лікування були, в основному, алхіміки, знахарі, лікарі, які мали високий та незаперечний авторитет. Лікувальні втручання сприймалися як догма і не піддавалися сумніву. За останні 200 років відбулися значні перетворення в базисних медичних науках: анатомії, фізіології, біохімії, біофізиці, мікробіології, патофізіології, патоморфології, біології і генетиці. Становлення природничих наукових знань дозволило провести аналіз існуючих діагностичних і лікувальних методик, відібрати найбільш раціональні та надати їх в розпорядження лікарів. Разом із тим, принцип визначення ефективності рівня достовірності різних лікувальних підходів був відсутній, до початку 80-х років минулого століття у світі панувала емпірична медицина, заснована взагалі на теоретичному підтвердженні ефективності тих чи інших методів діагностики та лікування. Проте тільки на підставі теоретичних знань про хворобу, її етіологію, механізми розвитку, реакції організму як відповідь на лікування, неможливо створити найбільш ефективний та безпечний метод лікування. Тому виникла нагальна потреба у формуванні нового підходу в системі доказів у медичній практиці, що стало стимулюючим мотивом для створення нового типу клінічних досліджень, які за дизайном є неупередженими та нівелюють суб'єктивізм дослідника.

Доказова медицина є винаходом, що відображає новий і перспективний напрямок медичної науки і клінічної практики. В основі цього прогресу лежить розвиток декількох розділів медицини.

По-перше – це, насамперед, формування епідеміології як науки про закономірності розвитку і розповсюдження хвороб. Доповнена методами медичної статистики, як невід'ємною складовою,

епідеміологія дає чіткі відповіді на питання, що виникають у медичній реальності, зокрема, і при проведенні клінічних досліджень.

По-друге – це поява величезного потоку нових знань, розвиток сучасних медичних інформаційних технологій із глобалізацією процесу. Цілковито зрозуміло, що лікар, навіть із великим стажем роботи і практичним досвідом, не володіє достатніми навичками, що дозволяють йому вільно орієнтуватися у великій безлічі клінічних ситуацій. Більше того, необхідно враховувати те, що дотримуватися думки окремих експертів, навіть найбільш авторитетних, не завжди доцільно через відсутність переконливих доказів дієвості лікувальних заходів.

Принцип післядипломної освіти лікарів, що традиційно склався в нашій системі охорони здоров'я, безумовно, є прогресивним, проте удосконалення знань один раз на 5 років для лікаря є недостатнім, необхідне безперервне навчання. Інформаційні технології, що існують у даний час, певною мірою вирішили цю проблему. Разом із тим, у професійному практичному житті лікарю складно самостійно знайти раціональне зерно у величезному потоці медичної інформації. Матеріали в підручниках, рекомендаціях потребують постійної ревізії, оновлення, критичного узагальнення. Цілковито логічно, що потрібен системний підхід для прийняття рішень у медицині.

По-третє, створення доктрини багаточетрових рандомізованих контрольованих клінічних досліджень дали в руки лікарів надійний інструмент для вибору доказів на користь того або іншого способу лікування.

Важливим аргументом на користь створення доказової медицини є фінансовий аспект. Головна мета медичної діяльності полягає в отриманні максимального ефекту відповідно до надходжень матеріальних коштів, незалежно від джерела фінансування – державний бюджет, фонди страхування, особисті кошти громадян та ін. Призначені лікарем діагностичні процедури повинні надавати реальну інформацію про стан пацієнта, не завдавати шкоди, створювати умови для надання найбільш ефективного лікування. Доказова медицина сприяє раціональному розподілу коштів у системі охорони здоров'я.

Застосування принципів доказової медицини в практичній діяльності має важливе значення, тому що створює умови для розробки ефективних, безпечних та економічно вигідних терапевтичних стратегій.

Доказова медицина – це базовий фундамент для формування на науковій основі з урахуванням новітньої та достовірної інформації стандартів лікування хворих на підставі об'єктивних критеріїв у всіх розділах фармакотерапії. Єдині ефективні підходи передбачають наявність стандартів обстеження і лікування хворих. Згідно з тлумаченням словника («Oxford English dictionary on historic principles») стандарт – це авторитетний або прийнятий приклад правильності, досконалості або певного рівня якості. Словник «Collins» трактує поняття стандарт як існуючий приклад чогось, порівняно з чим оцінюються інші.

Стандарти надання медичної допомоги хворим із конкретною патологією відповідно до достовірних результатів створюються комітетами, які представлені найбільш авторитетними та досвідченими експертами в цій галузі.

Одними з основних понять доказової медицини є формуляри і протоколи лікування, тобто лікар при першому спілкуванні з хворим уже повинен мати чітко обумовлений і, головне, науково обґрунтований і доведений алгоритм постановки діагнозу і призначення схеми терапії.

Значним практичним досягненням доказової медицини слід вважати формування уніфікованих клінічних протоколів первинної та вторинної допомоги, які реалізуються на державному, регіональному, популяційному та індивідуальному рівнях.

Такий підхід має безперечну перевагу перед емпіричною медициною, тому що при наявності медичних протоколів лікарі отримують механізм удосконалення практичної діяльності на підставі аргументованих алгоритмів діагностичних процедур, тактики медичних заходів із визначенням схем, критеріїв ефективності лікування, прогнозу, ускладнень, термінів припинення лікування, показань до госпіталізації, лікування.

2.2. Достовірність та значимість доказів

Доказова медицина – новий підхід, спрямований на технологію збирання, аналізу, узагальнення й інтерпретації наукової інформації. Ступінь вірогідності інформації був запропонований Центром доказової медицини в Оксфорді за такою градацією:

- А. Висока вірогідність.
- В. Помірна вірогідність.
- С. Обмежена вірогідність.
- Д. Наукові докази відсутні.

Докази отримують з різних джерел, при цьому розрізняють наступне:

- малодоказові дослідження:
 - опис випадку;
 - опис серії випадків;
- проміжні доказові дослідження:
 - випадок-контроль;
 - метааналіз;
- високодоказові дослідження, що включають, як правило, більше 1000 хворих:
 - багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі дослідження.

Метааналіз – це статистичний метод, що дозволяє об'єднувати результати незалежних рандомізованих контрольованих досліджень, проводити узагальнення інформації, її аналіз та інтерпретацію результатів із метою створення систематичних оглядів. Виділяють такі види метааналізу:

- кумулятивний – створення кумулятивної кривої оцінок із отриманням нових даних;
- проспективний – розробка досліджень, що плануються; частіше застосовується проспективно-ретроспективний метааналіз;
- метааналіз індивідуальних даних заснований на дослідженні результатів окремих хворих; цей метод має обмеження.

Достовірність і значимість доказів неоднакова. Ступінь достовірності отриманих результатів залежить від того, який дизайн клінічних випробувань обраний.

Шведська рада з технології оцінки в охороні здоров'я (A. Li Wan Po, 1998) надає таке ранжування доказів у порядку зменшення достовірності:

- рандомізовані контрольовані дослідження;
- нерандомізовані дослідження з паралельним контролем;
- нерандомізовані дослідження з історичним контролем;
- когортне дослідження;
- дослідження «випадок-контроль»;
- перехресне дослідження;
- результати спостережень (відкрите випробування);
- опис окремих випадків.

Запропонована така оцінка доказовості клінічних досліджень (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Шкала оцінки доказовості клінічних досліджень

Ступінь	Види досліджень
A	Проспективні рандомізовані дослідження
B	Великі проспективні, але нерандомізовані дослідження
C	Ретроспективні нерандомізовані дослідження на великій групі
D	Дослідження на обмеженій кількості хворих
E	Дослідження на окремих хворих

Сучасні досягнення у сфері медичної епідеміології і статистики, регламентація проведення клінічних досліджень, розробка критеріїв достовірності ефективності лікування, широке залучення можливостей інформаційних технологій стали основою створення нового напрямку медицини – доказової. Цей розділ медицини заснований на доказах, передбачає пошук, порівняння, узагальнення і розповсюдження отриманих доказів для застосування на користь хворих.

Практика доказової медицини об'єднує індивідуальний практичний досвід із найбільш достовірними незалежними клінічними доказами, отриманими в результаті систематизованих досліджень. Доказова медицина має на меті добросовісне використання найкращих сучасних свідоцтв для лікування кожного пацієнта.

Доказова медицина ставить основним завданням клінічно важливі результати медичних втручань і проголошує, що відносно кожного пацієнта повинні застосовуватися тільки ті втручання, ефективність яких доведена в доброякісних дослідженнях на основі строгих наукових принципів.

Таким чином, доказова медицина, по суті, є практичним застосуванням методів медичної епідеміології.

Принципи доказової медицини можуть бути застосовані в будь-яких медичних сферах, але найтісніше вони пов'язані з клінічною фармакологією.

Чим може допомогти доказова медицина?

– Постійна відповідність стандартам доказової медицини дозволить ефективно і професійно навчати лікарські кадри і вчасно підвищувати їх кваліфікацію.

– При цьому не буде таких разючих відмінностей між дипломами і сертифікатами, отриманими в різних медичних установах і, відповідно, у кваліфікації лікарів.

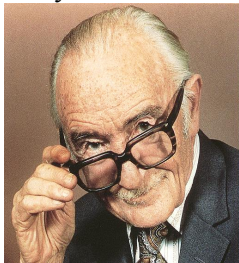
– Доказова медицина дозволяє лікувати хворих відповідно до єдиних, найбільш ефективних підходів, при цьому самі лікарі краще розуміють один одного.

Разом із незаперечними перевагами існують певні обмеження доказової медицини:

- відсутність всебічного обхвату медичних проблем;
- застосування селекції в групі досліджуваних хворих (обмеженість обхвату хворих);
- відсутність індивідуального остаточного вибору стратегії лікування;
- відсутність тотожності між фармакоекономікою і доказовою медициною;
- проблема інтерпретації даних при результатах, що різко відрізняються.

2.3. Кокранівське товариство

Для підвищення ефективності лікувальних заходів у всьому світі й усунення можливих ризиків для хворого міжнародне товариство дослідників поставило за мету знаходити, аналізувати і узагальнювати результати всіх будь-коли проведених рандомізованих клінічних випробувань і лікувальних втручань. Була створена асоціація, названа на честь відомого англійського епідеміолога Арчі Кокрана, який вперше закликав оцінити ефективність всіх лікувальних втручань шляхом узагальнення (систематичного огляду) результатів усіх клінічних випробувань.



Арчі Кокран (1909–1988)

У своїй програмній книзі, опублікованій у 1972 р., Арчі Кокран звернув увагу на те, що суспільство перебуває в невизначеності щодо дійсної ефективності лікувальних втручань. Він писав: «Безумовно, величезної критики заслуговує медицина за те, що ми не організували системи аналітичного і критичного узагальнення всіх рандомізованих контрольованих клінічних випробувань за всіма дисциплінами і спеціальностями з періодичним оновленням оглядів».

Мрія А. Кокрана про огляди, що систематично оновлюються, втілилася в кокранівському товаристві – міжнародній організації, мета якої – пошук і узагальнення найдостовірнішої інформації про результати медичних втручань. У жовтні 1992 р. був відкритий перший Кокранівський центр в Оксфорді. У жовтні 1993 р. на першому Кокранівському колоквиумі (надалі стали щорічними) 73 представника з 9 країн стали засновниками Кокранівського товариства.

Кокранівська співпраця заснована на 8 принципах: дух співробітництва, ентузіазм учасників, відсутність дублювання в роботі, постійне оновлення даних, актуальність інформації, доступність, постійне підвищення якості роботи, мінімізація помилок.

Основний продукт діяльності Кокранівського товариства – Кокранівська електронна бібліотека, що має чотири бази даних: базу даних систематичних оглядів; базу рефератів ефективності лікувальних втручань; реєстр контрольованих клінічних випробувань; базу робіт за методологією оглядів.

Систематичний огляд (systematic review) – аналіз та узагальнення наукових досліджень, кількісна оцінка сумарного ефекту. Систематичні огляди (головний результат діяльності Кокранівського товариства) регулярно публікуються в електронному вигляді під назвою «The Cockrane Database of Systematic Reviews» – Кокранівська база даних систематичних оглядів.

Кокранівська база даних систематичних оглядів містить завершені огляди, протоколи та огляди, що готуються. Реферативна база даних оглядів про ефективність медичних втручань містить структуровані реферати тих систематичних оглядів, які пройшли критичну оцінку співробітників центру зі складання і розповсюдження оглядів і журналів. Кокранівська база даних за методологією оглядів є бібліографією статей, присвячених методам синтезу і аналізу результатів клінічних випробувань. До Кокранівської електронної бібліотеки також включені: навчальний посібник із мето-

дології складання систематичних оглядів; словник специфічних термінів, прийнятих в організації; адреси проблемних груп та інших підрозділів Кокранівського товариства.

Кокранівський підхід – це необхідна складова доказової медицини, тому що висновки, рекомендації Кокранівського товариства створюють правову базу для органів управління охорони здоров'я, страхових організацій розвинених країн із високим рівнем медичного обслуговування.

Доказова медицина є сучасним етапом розвитку медицини, її методологія продовжує удосконалюватися в процесі поглиблення наших знань про людину, її взаємозв'язки з природою і суспільством.

Таким чином, не викликає сумніву, що впровадження принципів доказової медицини є фундаментом оптимізації якості надання медичної допомоги з точки зору безпеки та ефективності лікування, адекватної вартості медичних послуг, прозорості та відкритості інформації.

РОЗДІЛ 3

ЕТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ БІОМЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Історичні витоки біомедичних досліджень

Прагнення до пізнання таємниць живого закладено в самій природі людини. Сама вказівка на застосування живих істот для проведення досліджень у галузі анатомії і фізіології має глибоке історичне коріння, що бере свій початок з античних часів. Так, Алмаеон і Croton ще близько 500 р. до н.е. шляхом штучно викликаної сліпоты через деструкцію структур ока у живої тварини встановили функцію зорового нерва. Аналогічним шляхом у 350 р. до н.е. на живій свині, якій дали випити забарвлену воду і розрізали горло, була вивчена фізіологія акту ковтання. Практично одночасно Гіппократ описав періодичність скорочення передсердя і шлуночків серця, інформація про це була отримана при розтині грудної клітки у живої тварини.

Андрій Везалій (XVI ст.) свої анатомічні дослідження на трупах постійно підтверджував дослідами на живих тваринах. При цьому він спеціально підкреслював, що, підкоряючись диктату церкви («ради наших богословів»), вівісекцію можна проводити лише на безсловесних тваринах.

Важливе значення мають експерименти на тваринах, проведені ученими К. Бернартом, А.М. Філомафітським, І.М. Сеченовим, І.П. Павловим, Л. Пастером, Р. Кохом, П. Ерліхом та ін. Для учених і лікарів і до цього дня є незаперечними слова І.П. Павлова: «Тільки пройшовши через вогонь експерименту медицина стане тим, чим повинна бути, тобто свідомою, а отже, завжди цілком діючою».

Слід зазначити, що сучасне медико-біологічне дослідження, як одне з найважливіших засобів досягнення мети передбачає проведення наукового експерименту. Вивчення проблем спадковості, пристосовності, еволюційного становлення механізмів захисту і підвищення стійкості організмів до дії несприятливих чинників зовнішнього середовища, розробка і апробація фармацевтичних препаратів, пошук нових ефективних методів попередження і лікування захворювань людини і тварин вимагають проведення медичних і біологічних досліджень.

Очевидно, що ці види біомедичних досліджень направлені, перш за все, на розширення наукової бази даних про норму і пато-

логію розвитку людини, а також на оцінку безпеки, ефективності або корисності медичного продукту, процедури або дії.

Випробування медичних інструментів, приладів і апаратів, нових інвазивних способів лікування також вимагає обов'язкового попереднього визначення їх безпеки для людини шляхом організації доклінічних випробувань і тестування, як правило, з використанням лабораторних тварин. Необхідно також взяти до уваги завдання вищих медичних закладів, де навчальними планами і програмами передбачено обов'язкове освоєння практичних навичок, інвазивних медичних процедур, хірургічних маніпуляцій, особливо у випадках надання невідкладної медичної допомоги.

Біомедичні дослідження набули широкого масштабу лише в ХХ ст., і поки що ми лише у загальних рисах уявляємо собі механізми розвитку захворювань. Усе ще недостатньо з'ясовані причини виникнення і механізми розвитку безлічі захворювань складної етіології, таких як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, захворювання імунної і нервової систем та іншої патології. Отже, біологічні дослідження проводилися і повинні проводитися з метою розкриття генетичних, фізіологічних, біохімічних й інших причин захворювань. Іноді ми знаємо причини, як у випадку з багатьма спадковими захворюваннями, але поки не можемо запропонувати ефективного способу виправлення цих дефектів.

Для створення ефективних способів лікування людина повинна пізнати власну матеріальну природу. Це завдання біології і медицини. Людство в його сучасному вигляді значною мірою зобов'язане своїм існуванням біології і медицині. Біологи вивчають закони природи, медики використовують ці знання для створення найбільш ефективних ліків і способів лікування, і ці спільні зусилля врятували багато людських життів за всю історію. Саме досягненням медицини можна вважати значне скорочення епідемій і смертності від інфекційних захворювань, а також збільшення тривалості життя людей майже удвічі за останні 150 років.

Разом із тим, деякі лікарські препарати, що використовуються повсякденно в практичній діяльності, недосконалі. Точної статистики немає, але навіть у розвинених західних країнах сотні тисяч людей щорічно вмирають від побічної дії ліків. Окрім того, більшість ліків розроблялися в середньому 10–20 років тому і їх вже в принципі не можна назвати сучасними. За останній час було винайдено безліч більш ефективних аналогів із меншою кількістю побічних ефектів, але їх впровадження вимагає всебічного вивчення.

Мікроби весь час змінюються. Людина повинна регулярно створювати нові антибактеріальні ліки. Патогенні мікроорганізми еволюціонують дуже швидко, тому за час інтенсивного використання антибіотиків розвинулися стійкі до них форми мікроорганізмів. Усе менше залишається в руках лікарів ефективних антибіотиків, оскільки старі, перевірені препарати, вже не діють. Окрім того, що патогенні мікроорганізми вражають швидко знайшли стійкість до певних хімічних сполук, вони створили універсальні системи захисту від значних груп потенційних антибіотиків (множинна лікарська стійкість).

Створення нових антибіотиків вимагає їх перевірки на лабораторних тваринах, а отже, можливі неминучі смерті серед них, якщо новий випробовуваний препарат виявляється неефективним. Якщо відмовитися від таких випробувань і тим самим зупинити створення принципово нових способів боротьби з патогенними мікроорганізмами, то вони знову, як і за давніх часів, виявляться сильнішими за нас, і більшість людей, які живуть на Землі, можуть стати жертвами епідемії.

Таким чином, незважаючи на те, що медицина вже допомогла радикально знизити обсяг людських страждань, пов'язаних із хворобами, і збільшити тривалість людського життя, продовження випробувань лікарських засобів є абсолютно необхідним.

Обов'язковою умовою введення лікарського препарату в лікувальну практику є проведення доклінічного випробування, яке включає дослідження *in vitro* (лабораторні дослідження в пробірках) та *in vivo* (дослідження на лабораторних тваринах), у ході яких вивчаються різні дози тестованої речовини, щоб отримати попередні дані про фармакологічні властивості, токсичність, фармакокінетику і метаболізм препарату, що вивчається.

Доклінічне дослідження лікарського препарату на тваринах проводиться від 1 до 3 років і включає наступне:

- експериментальну фармакологію;
- визначення фармакокінетики, метаболізму та токсичності.

Безпека майбутнього лікарського засобу гарантується визначенням токсичності на тваринах при короткотривалих та довготривалих дослідженнях та аналізу впливу фармакологічного препарату на репродуктивну здатність тварин (репродуктивна токсичність); впливу на генетичний апарат (генотоксичність, мутагенність).

Важливою умовою визначення безпеки майбутнього препарату є дотримання норм GLP (Good Laboratory Practice – належна клінічна практика), що пропонують міжнародні стандарти планування та проведення досліджень на тваринах.

Дослідження за участю людей можна починати, якщо результати, отримані в ході досліджень на тваринах, доводять, що препарат може застосовуватися для лікування захворювання, оскільки він безпечний і його використання не призводить до виникнення побічних ефектів.

Таким чином, виконання фундаментальних наукових досліджень, проведення експериментального етапу доклінічних випробувань, спрямованих на отримання результатів, які неможливо одержати іншими засобами (розробка нових або поліпшення існуючих способів лікування, розробка технології або набуття знань для розробки нового ефективного способу лікування) вимагає використання лабораторних тварин.

З огляду на великі масштаби науково-пошукової діяльності в сучасній медицині й участі в цій діяльності лікарів-дослідників, унаслідок величезної уваги, яка приділяється у всьому світі соціально-етичним аспектам застосування лікарями медичних нововведень, закономірно зростає значення поглибленого освітлення різних питань етичного контролю медико-біологічних експериментів. При цьому необхідно виділити декілька ключових проблем: використання тварин для вивчення фізіологічних і патологічних процесів; використання тварин для доклінічних випробувань лікарських засобів, створення альтернативних технологій з метою заміни лабораторних тварин.

К. Бернар говорив, що якщо Гіппократ є «батьком медицини» як лікування, то Галена (II ст. н.е.) слід вважати «батьком фізіології», оскільки останній широко використовував експерименти на тваринах. У дослідях на тваринах А. Везалій багато уваги приділяв експериментальній методиці й вперше використав термін «вівісекція». Добре відомо, що, використовуючи вівісекцію, Гарвей (XVII ст.) зробив своє відкриття про «рух серця і крові у тварин». У XVIII ст. принципову роль експериментів на тваринах у становленні фізіології підкреслював А. Галлер: «Розтинати трупи ні в якому разі недостатньо; необхідно різати живих. У трупі немає руху; всякий рух, отже, треба спостерігати на живій істоті. Ця жорстокість принесла справжній фізіології, мабуть, більше користі, ніж всі інші науки».

Широке розповсюдження досліджень на тваринах у першій половині XIX ст. (тобто ще до відкриття наркозу) стало початком першого руху захисту тварин. У 1824 р. у Великобританії виникло Королівське товариство з попередження жорстокого поводження з тваринами. Впродовж XIX ст. рух активістів набирав силу. Найбільшої гостроти суперечки щодо можливості використання тварин для медичних досліджень досягли в 70-і роки XIX століття. Аргументи видатних представників наукової медицини (К. Бернара, І.І. Мечникова та ін.), які захищали право вченого на експериментальну діяльність і привертала увагу до гуманних цілей розвитку науки як спеціалізованої соціальної діяльності, звичайно, були переконливішими за абстрактно-гуманні аргументи захисників тварин.

Адекватна етична оцінка факту вимушеного використання тварин для експериментів була у той час і у багатьох медиків. І.І. Мечников писав: «Совість підказує, що всяке страждання, заподіяне іншій істоті, на користь людини або іншої тварини, аморально». Однак ця теза вслід ніби продовжувалась в іншій тезі: «Великі закони, що керують інфекційними хворобами, і цінні засоби боротьби з ними ніколи не були б знайдені без вівісекції або навіть при одному обмеженні її». Як видно, протиріччя тут вирішується лише частково, учені ще не зробили тоді будь-яких дієво-практичних зусиль, направлених хоч би на пом'якшення цієї суперечності.

Особливість сучасного підходу до етичної проблеми, викликаній використанням тварин у медичних експериментах, чітко простежується вже у 20-і роки XX ст. у висловах видатного лікаря і філософа А. Швейцера, який закликав учених усвідомити свій етичний обов'язок перед будь-якими тваринами, що використовуються в експерименті, оскільки вони є живими: «Ті люди, які проводять експерименти над тваринами, пов'язані з розробкою нових операцій або із застосуванням нових медикаментів, ті, які щеплять тваринам хвороби, щоб використовувати потім отримані результати для лікування людей, ніколи не повинні взагалі заспокоювати себе тим, що їх жорстокі дії мають благородні цілі. У кожному окремому випадку вони повинні зважити, чи існує насправді необхідність приносити цю тварину в жертву людству. Вони повинні бути постійно стурбовані тим, щоб ослабити біль, наскільки це можливо. Як часто ще кошунствують у науково-дослідних інститутах, не застосовуючи наркозу, щоб позбавити себе зайвого клопоту і заощадити час! Як багато робимо ми ще зла, коли піддаємо тварин жадливим мукам, щоб демонструвати студентам і без того добре відомі явища!»

3.2. Правові аспекти захисту експериментальних тварин

За останні роки як на міжнародному рівні, так і в нашій країні, з'явилися нові закони і положення, що є правовою основою для проведення доклінічних досліджень, виконання науково-дослідних робіт і здійснення навчального процесу з використанням біологічного матеріалу і експериментальних тварин.

Відповідно до «Європейської Конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», прийнятої у 1985 р. в Страсбурзі, й у декларації Всесвітньої медичної асоціації включення тварин до дослідження може здійснюватися тільки з метою виконання таких завдань:

– ліквідація і запобігання хворобам, небезпечним для здоров'я людини або тварин; тестування ефективності й якості лікарських препаратів, речовин і продуктів; діагностика або лікування хвороб, а також вивчення впливу несприятливих чинників навколишнього середовища або їх віддалених наслідків на організм людини, хребетних або безхребетних тварин і рослин;

- контроль, оцінка, регуляція і модифікація фізіологічних умов існування людини, тварин і рослин;
- захист навколишнього середовища;
- проведення чітко обґрунтованого наукового дослідження;
- забезпечення освітнього процесу;
- слідчі експерименти.

Будь-які інші цілі, не включені до ст. 2 даної Конвенції, не є законною підставою для включення тварин до експерименту без відповідного дозволу (частина III, ст. 6).

Разом із тим, необхідно взяти до уваги положення Гельсінської Декларації і рекомендації, що містяться в Директивах Європейського Товариства (№86/609 ЄС).

До основних положень, що випливають зі змісту цих документів, можуть бути віднесені наступні:

- експерименти на тваринах допустимі тільки в тому випадку, якщо вони направлені на отримання нових наукових знань, поліпшення здоров'я людини і тварин;
- експеримент повинен бути спланований на основі поглибленого вивчення проблеми за даними літератури з урахуванням схвалення уповноваженої особи або органу біоетичної експертизи;

- експеримент повинен бути ретельно обґрунтований і направлений на отримання результатів, які не можуть бути досягнуті іншими методами;
- при проведенні експериментів на тваринах повинні бути прийняті заходи, що дозволяють уникнути зайвих фізичних страждань або пошкоджень;
- експеримент повинен здійснюватися тільки кваліфікованими фахівцями, які знайомі з правилами біоетики і строго дотримуються їх;
- не допустиме використання бездомних тварин;
- повинні дотримуватися заходи обережності, що забезпечують безпеку персоналу і виключають можливий негативний вплив на навколишнє середовище;
- при проведенні медико-біологічних досліджень з використанням лабораторних тварин повинні строго дотримуватися правові й етичні норми.

Установи можуть проводити роботу з тваринами при дотриманні таких умов:

- наявність віварію (експериментально-біологічної клініки), обладнаного відповідно до санітарних вимог;
- наявність експериментальної операційної (лабораторії) з відповідним устаткуванням;
- наявність штату співробітників, які забезпечують догляд за тваринами.

Правові аспекти захисту тварин знайшли відображення в Законі України «Про лікарські засоби» (зі змінами), де відзначається, що доклінічне вивчення лікарських засобів передбачає хімічні, фізичні, мікробіологічні, фармакологічні, токсикологічні та інші наукові дослідження з метою вивчення їх специфічної активності та безпечності (що відповідає положенням Директиви 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001).

3.3. Альтернативні методи доклінічних досліджень

Не може не викликати тривогу в біоетиків усього світу те, що близько десяти мільйонів хребетних тварин на рік використовуються для біомедичних експериментів. Хотілося б нагадати, що незважаючи на те що в центрі біоетичних концепцій і норм є людина, біоетика покликана також захищати права всіх видів тварин, що беруть участь в експериментах.

Виникає закономірне питання: чи можна взагалі морально виправдати таке «жертвоприношення» в наш час, чи існують альтернативи експериментам із лабораторними тваринами, що в майбутньому дозволять взагалі виключити експерименти на хребетних тваринах?

Термін «альтернатива» в контексті даного питання означає «процедуру, яка може максимально замінити потреби у використанні власне тварин, зменшити кількість тварин для експерименту і підвищити якість експерименту». Дана концепція альтернативи включає всі три основні положення, запропоновані в 1959 р. Russell і Burch: «Three Rs». Принцип «Three Rs» став загальноприйнятим світовим стандартом експериментальної роботи з тваринами і широко використовується на сучасному етапі при проведенні доклінічних досліджень (REDUCTION, REPLACEMENT, REFINEMENT).

1. REDUCTION (максимально можливе зменшення кількості тварин для експерименту):

- впровадження нових наукових стратегій;
- високий рівень контролю експериментальних проб;
- адекватні статистичні програми;
- гармонізація міжнародних регуляторних рекомендацій.

2. REPLACEMENT (заміна – виключення тварин з експериментального або навчального процесу, якщо є можливість отримати аналогічні результати альтернативними методами):

- наявність і облік інформації про раніше проведені дослідження з метою виключення помилок;
- створення математичних і комп'ютерних моделей: моделювання фізіологічних, біохімічних, фармакологічних, поведінкових й інших процесів; математичне моделювання кількісних структурно-функціональних взаємовідносин; молекулярне моделювання з використанням комп'ютерної графіки;
- використання для експерименту тварин із нижчою організацією;
- використання для експерименту хребетних тварин на ранніх стадіях їх ембріонального розвитку (савців – у першій половині гестаційного періоду, птахів і рептилій – у період інкубації);
- проведення експериментів на клітинних культурах і органах *in vitro*.

3. REFINEMENT (підвищення якості експерименту – удосконалення експериментальних методик для зниження або виключення негативного впливу на тварину):

- мінімізація страждань і дистресу в тварин;
- забезпечення належних умов життя тварин;
- використання анестезії і анальгезії;
- використання найменш інвазивних процедур для експерименту;
- використання гуманних методів закінчення життя тварин, у випадку, якщо після завершення експерименту неможливо повністю відновити нормальну якість їх життя.

На сьогоднішній день відомо, що для адекватної заміни тваринного організму можуть використовуватися одноклітинні організми, бактерії, фізико-хімічні моделі, культури клітин і тканин, комп'ютерні моделі.

Звичайно, заява про заміну лабораторних тварин у більшості експериментаторів викличе украй негативну реакцію, адже проводячи безліч експериментів саме на «братах наших менших», наука виходить із припущення, що їх результати можна переносити на людину. Проте через фізіологічні й анатомічні особливості, відмінності в процесах обміну речовин це не завжди правомірно.

Речовина може бути токсичною для людини і нетоксичною для тварини, токсичною для одного виду тварин і нетоксичною для іншого. Так, Говард Флорі, який вперше успішно застосував пеніцилін для лікування людини в 1941 р., визнавав те, що препарат дійшов до клінічних випробувань на людині лише завдяки щасливій випадковості: він проводив дослідження на мишах, а не на морських свинках, для яких пеніцилін токсичний. З іншого боку, учені, лікарі, прихильники заборони експериментів на тваринах пам'ятають трагічну історію з популярним у 60-і роки минулого століття препаратом талідомід: 10 тис. дітей із вродженими вадами кінцівок народилися у жінок, які приймали талідомід під час вагітності! Сучасна медицина налічує певну кількість препаратів, що пройшли випробування на лабораторних тваринах та виявилися небезпечними для людей.

Альтернативні методи, замінюючі тварин в експерименті, мають ряд обмежень.

У даний час впроваджена нова модель досліджень *in vitro* на культурах клітин із метою вивчення механізмів захворювання і тестування лікарських препаратів.

Ідеальним є біомедичне дослідження, що ґрунтується винятково на результатах комп'ютерного моделювання. Проте така перспектива є украй віддаленою. Також треба розуміти, що навіть якщо такий підхід буде реалізований у майбутньому, то базуватися він буде на величезному фундаменті знань, отриманих у першу чергу в ході експериментів із використанням лабораторних тварин. Існуючі комп'ютерні методи і всі методи досліджень *in vitro* є не альтернативою, а доповненням до експериментів із лабораторними тваринами.

Комп'ютерні методи і численні методи досліджень *in vitro* дуже широко використовуються дослідниками на початкових етапах створення нових лікарських препаратів. Однак на даний момент неможливо собі уявити, щоб тільки за допомогою цих методів був створений ефективний і безпечний лікарський препарат. Таким чином, сучасна біомедична наука не може обійтися без використання лабораторних тварин. Безумовно в проблемі біоетичного аспекту використання лабораторних тварин для експерименту залишається багато дискусійних і проблемних питань, але найголовніше – при проведенні медико-біологічних досліджень дослідники повинні строго дотримуватися правових і етичних норм.

РОЗДІЛ 4

МОРАЛЬНА І ПРАВОВА ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1. Моральна оцінка досліджень на людях

Прогрес науки неможливий без проведення експериментів у різних галузях знань. При розгляді медицини ми маємо конфлікт інтересів. Абсолютно очевидно, що отримання інформації про фізіологічні й патологічні процеси, ефекти дії на організм різних чинників локального і популяційного масштабу, результати медичних втручань діагностичного і лікувального призначення вимагає участі людини. Разом із тим у ряді випадків проведення будь-яких випробувань пов'язано з ризиком для здоров'я і благополуччя людини. Суперечність полягає в кінцевій меті: хворий, як об'єкт дослідження, хоче отримати сприятливий терапевтичний ефект одужання, а дослідник – нові знання. Отже, необхідна гармонізація цих відносин, і першочергове завдання полягає в етичній оцінці медичних випробувань. У зв'язку з появою в медицині феномена лікаря-дослідника виникло багато методологічних питань: як погоджувати вимоги медичної етики, деонтології лікаря і принципи етики ученого, який займається пошуком нового.

У медичній практиці клінічні дослідження, як правило, вимагають участі людини. Термінологічне визначення клінічного дослідження таке: це наукове дослідження за участю людей, яке проводиться з метою оцінки, ефективності й безпеки нового лікарського препарату, або розширення показань для застосування вже відомого лікарського препарату.

Вже в стародавні часи наших предків, разом із науковими, цікавили етичні проблеми. Давньоримський лікар і учений Цельс, який жив на межі старого і нового літочислення, спеціально обговорював: чи допустиме експериментування на людині й взагалі на живих істотах? Відповідь його була така: з міркувань чисто наукових, експерименти недоцільні, оскільки страждання, які відчуває під час експерименту жива істота, спотворюють нормальні життєві явища. Разом із тим у своїх наукових працях учений Ібн Сіна (Авіценна) згадував про методологію проведення випробувань на людині. Птоломей ще в III ст. до н.е. наполягав на отриманні згоди людини, яка бере участь у дослідженні.

Один з основоположників сучасної експериментальної медицини К. Бернар, ймовірно, першим поставив як самостійне питання про етичну неприпустимість суто наукових медичних досліджень на людині. У 1869 р. у своїх знаменитих «Лекціях з експериментальної патології» він писав: «У наш час етика справедливо засудила б найрішучішим чином будь-яке випробування на людині, яке могло б зашкодити пацієнтові або не мало б на меті явної і безпосередньої користі. Оскільки ми не повинні оперувати на людині, доводиться експериментувати на тваринах». К. Бернар неодноразово звертається до цієї теми. Маючи на увазі методи, що зароджувались в експериментальній фізіології, коли дослідження передбачало, як правило, загибель тварин, він цілком обґрунтовано відкидав медичні експерименти на людях і з позицій лікарської етики, і з позицій соціального призначення науки. «Ми не можемо експериментувати на хворих, які ввіряють себе нам, тому що ми ризикували б їх убити замість того, щоб їх вилікувати. Наука, перш за все, повинна поважати людське життя».

Проте, вже до кінця XIX ст. стало ясно, що за умов науково-дослідної діяльності, що все розширюється, в медицині підхід К. Бернара (експерименту на тварині – так, експерименту на людині – ні), який приваблював своєю простотою з погляду вимог до моралі й етики, є дуже прямолінійним.

Необхідно підкреслити історичну заслугу В.В. Вересаєва, який одним із перших зафіксував у «Записках лікаря» (1902) початкові етичні координати проблеми медико-біологічних експериментів за участю людини як об'єкту:

1 – професійний обов'язок спонукає лікаря до пошуку, використання і застосування засобів у клінічній практиці;

2 – стародавня заповідь Гіппократа «Не нашкодь!» залишається у силі і тут;

3 – ризик, небезпека, загроза вільно або мимоволі порушити принцип «Не нашкодь!» при цьому зростають.

А. Молль, автор фундаментальної роботи «Лікарська етика» (1903), виділяє наступні моменти цієї проблеми. У медичних дослідженнях немало таких, які не викликають суттєвих етичних питань, наприклад, узяття крові для досліджень. Рано чи пізно клінічні нововведення треба випробовувати на першому хворому, лікар повинен отримати згоду хворого на медичні дослідження, що проводяться над ним, оскільки медичні експерименти на людях із пору-

шенням етичних і юридичних вимог стосовно лікарської професії викликає осуд громадськості.

У зв'язку з розвитком медицини, впровадженням нових діагностичних технологій, лікувальних процедур, виникла необхідність у створенні вимог до проведення клінічних випробувань. Вагомим аргументом служить бурхливий прогрес фармацевтичної промисловості й поява в клінічній практиці великого арсеналу лікарських препаратів.

В основу етичних принципів медичних досліджень на людях покладені певні міжнародні документи. Основою всіх міжнародних кодексів і декларацій, які регулюють моральні й юридичні аспекти медичного втручання у фізичне і психічне життя людей, є твердження І. Канта, що «...кожна особа – самоціль, у будь-якому випадку її не можна розглядати як спосіб реалізації будь-яких завдань, навіть якщо ці завдання загальноприйнятого блага».

Цей гуманістичний принцип був упроваджений у всі документи, створені в подальшому для регламентації і дотримання безпеки при проведенні клінічних досліджень.

За період існування клінічних випробувань налічуються факти порушень етичних вимог:

- 40-річне дослідження перебігу сифілісу на афроамериканцях (1933–1972 рр., США);
- експерименти зі введення ракових клітин розумово відсталим пацієнтам;
- застосування сульфаніламідів на основі діетиленгліколя;
- медичні досліді на в'язнях фашистських концентраційних таборів;
- застосування талідоміду.

Дослідження «Tuskegee Study Untreated Syphilis in the Negro Male» було запропоновано і почато в 30-і роки минулого століття в США (штат Джорджія), в той період, коли ще не існувало ефективних методів лікування сифілісу. До дослідження було залучено 400 хворих. Порушення прав досліджуваних полягало, по-перше, в тому, що були відібрані чоловіки афроамериканці з бідного прошарку населення. Залучення до дослідження також проведено з порушеннями, з обіцянками надавати безкоштовне лікування, а насправді хворі не отримували ніяких препаратів, навіть коли з'явилися методи лікування сифілісу. Це дослідження, що проводилось до 1972 р., було припинено у зв'язку зі втручанням засобів масової

інформації. У квітні 1997 р. президент Біл Клінтон офіційно вибачився за державну підтримку цього дослідження.

У 1935 р. для лікування бактеріальних інфекцій були запропоновані сульфаніламідні препарати. У 1937 р. компанія M.E. Massengill випустила форму сульфаніламідну для дітей у вигляді рідини. Як речовина, що розчиняла сульфаніламід, був вибраний діетиленгліколь. Створена лікарська форма не проходила попереднє випробування стосовно токсичності на хворих, а також клінічне випробування. У жовтні 1937 р. в регуляторний орган США надійшли повідомлення про смерть дітей та одного дорослого після прийому препарату. Незважаючи на те, що фармакологічна компанія провела велику роботу з попередження прийому препарату – розіслала телеграми, об'яви в газетах і по радіо, а також пошук покупців препарату згідно з виписаними рецептами, померло 107 людей, в основному дітей, після прийому препарату.

Фашистські медико-біологічні експерименти на всі часи залишаться наочним прикладом нелюдяної антимедицини, оскільки вони кричущим чином фальсифікували не тільки благородну медичну професію, але й етичну природу науки. У фашистських експериментах люди були зведені до рівня просто об'єктів. Їх прирікали або на смерть, або на важкі каліцтва. Пам'ять тисяч людей, які прийняли жорстокі муки, померли в ході цих експериментів, закликає до того, щоб сьогодні медики чітко дотримувалися вимог соціально-етичного контролю при проведенні медичних досліджень на людях.

Талідомід було впроваджено в Європі в 1957–1958 рр. як «нетоксичний» седативний препарат, який пропонувався вагітним жінкам. У 1961 р. німецький педіатр Ленц сповістив про спостереження частих випадків народження дітей із дуже рідкісною вродженою аномалією кінцівок, так звана фокомелія (кінцівки тюленя), що характеризується формуванням рудиментарних кистей і стоп. Фахівцями були проведені проспективні дослідження, що встановили зв'язок між застосуванням талідоміду під час вагітності та народженням дітей з фокомелією. У всьому світі налічується близько 10 000 тис. людей із такою аномалією.

4.2. Нормативні документи біомедичних досліджень

По суті, до 1947 р. питання етичності клінічних досліджень і пошани до прав людей, які залучались до випробувань, практично не обговорювалися, ще не було ані чіткої нормативно-правової ба-

зи проведення досліджень за участю людей, ані інституту етичних комітетів, покликаних захищати права пацієнтів і здорових добровольців.

Найважливішим історичним етапом стало створення в 1947 р. «Нюрнберзького кодексу», який реєстрував проведення досліджень на людях. «Нюрнберзький кодекс» був сформульований як складова частина вироку медикам-фашистам. Цей гуманістичний принцип був впроваджений у всі документи, створені в подальшому для регламентації і дотримання безпеки при проведенні клінічних досліджень.

Основні принципи «Нюрнберзького кодексу»:

- обов'язкова добровільна згода об'єкту досліджень;
- ретельне обґрунтування необхідності проведення експерименту;
- експеримент повинен лише підтвердити результати дослідів на тваринах;
- захист досліджуваного від будь-яких фізичних і психологічних травм;
- виключення тяжких пошкоджень або летального кінця об'єкту досліджень у результаті експерименту;
- виключення перевищення ступеня ризику вище за допустимий рівень;
- проведення експерименту висококваліфікованими фахівцями;
- надання виконавцем морально-етичних прав досліджуваному на час проведення експерименту, а також права припинити участь в експерименті на будь-якій стадії.

Подальший прогрес у створенні нормативних документів пов'язаний із Всесвітньою Медичною Асоціацією (ВМА) – World Medical Association (WMA), створеною в 1946 р. На 8-й Генеральній асамблеї ВМА в Римі в 1948 р. прийнята резолюція «Принципи проведення досліджень і експериментів», в основу якої був покладений Нюрнберзький кодекс. У 1953 р. ВМА декларувала ідею про необхідність розробки етичних правил експериментів на людях, а в 1961 р. етичний комітет цієї організації сформулював проект Кодексу етики при проведенні експериментів на людях і представив його на 16-й Генеральній асамблеї ВМА в Ріо-де-Жанейро. Цей кодекс було покладено в основу моралі медиків всього світу.

У липні 1964 р. ВМА на своїй Асамблеї в Гельсінкі запропонувала декларацію, яка доповнила і поглибила прийняті положен-

ня, відобразила суперечності, що виникають за умов бурхливого науково-технічного прогресу, в медицині між традиційно клінічними, терапевтичними цілями і суто науковими завданнями. ВМА підготувала рекомендації з проведення клінічних випробувань на людині. Після всестороннього обговорення цього проекту 18-а Генеральна асамблея ВМА в Гельсінкі в 1964 р. затвердила документ як остаточний. У даний час він відомий під назвою Гельсінкська декларація I, що неодноразово переглядалася, а в 1975 р. на 29-й Генеральній асамблеї ВМА була прийнята Гельсінкська декларація II. Декларація містить вимоги до лікарів, які беруть участь у медичних дослідженнях, та конкретні рекомендації щодо клінічних випробувань, які проводять із метою діагностичних і лікувальних втручань на користь хворого, і неклінічних досліджень, що проводяться з науковою метою і не мають прямого діагностичного або лікувального значення для пацієнта.

Під клінічними випробуваннями укладачі Гельсінкської декларації розглядають як відповідні терапевтичні дії на користь даного хворого, так і суто наукові дослідження, що не мають терапевтичного значення для досліджуваного. Чітке розмежування в одних випадках поняття «хворий», а в інших – «досліджуваний» – основоположний момент Гельсінкської декларації. Власне, морально-етичні рекомендації декларації складаються з трьох розділів. У першому розділі «Основні принципи» підкреслюється однакова важливість і наукове обґрунтування клінічних випробувань та їх моральне виправдання. Особлива увага приділяється оцінці передбачуваного ризику для хворого або досліджуваного, заходам профілактики передбачуваної і непередбачуваної шкоди для людини – об'єкту клінічних випробувань.

Другий розділ «Випробування терапевтичного характеру» перш за все підкреслює право лікаря на застосування нових терапевтичних засобів із метою врятування життя, відновлення здоров'я або полегшення страждань хворого. Благодісна мета врятування людського життя часом спонукає лікаря до «героїчної терапії», примушує його зробити терапевтичний «крок відчаю». «Героїчна терапія» – це прагнення лікаря до кінця виконати свій професійний обов'язок. Проте, навіть у виняткових ситуаціях врятування людського життя, медична етика не виправдовує будь-які «сміливі» терапевтичні дії лікаря. Формула «мета виправдовує будь-які засоби» невірна і в цьому випадку.

Одним із важливих принципів Гельсінкської декларації є те, що «...лікар має право поєднувати випробування з лікуванням для отримання нових даних лише в тій мірі, в якій це виправдано користю для хворого» і далі «...при проведенні на людині випробування з чисто науковими цілями лікар повинен весь час залишатися в ролі захисника життя і здоров'я досліджуваного». Іншими словами, терапевтична користь для хворого – первинна, нові наукові дані завжди вторинні. Гельсінкська декларація поклала відповідальність за захист суб'єктів випробування на самих дослідників (у більшості випадків – лікарів), спираючись, у першу чергу, на традиційну медичну етику: «здоров'я мого пацієнта має першорядне значення». Разом із тим, декларація не виключає відповідальності лікарів згідно з юридичними, цивільними і моральними нормами своєї країни.

У зв'язку з появою нових положень, що уточнюють регламентуючі документи, з накопиченням досвіду з проведення клінічних випробувань, виникла необхідність перегляду існуючих стандартів, що відбулося на внесенні змін до пунктів декларацій, представлених експертами на таких асамблеях:

- 29-й Генеральній асамблеї ВМА, Токіо, Японія, жовтень 1975 р.;
- 35-й Генеральній асамблеї ВМА, Венеція, Італія, жовтень 1983 р.;
- 41-й Генеральній асамблеї ВМА, Гонконг, вересень 1989 р.;
- 48-й Генеральній асамблеї ВМА, Сомерсет Вест, ЮАР, жовтень 1996 р.;
- 52-й Генеральній асамблеї ВМА, Единбург, Шотландія, жовтень 2000 р.;
- 53-й Генеральній асамблеї ВМА, Вашингтон, США, 2002 р. (додано пояснення до параграфа 29);
- 55-й Генеральній асамблеї ВМА, Токіо, Японія, 2004 р. (додано пояснення до параграфа 30);
- 59-й Генеральній асамблеї ВМА, Сеул, Південна Корея, жовтень 2008 р.

Перший перегляд Гельсінкської декларації відбувся в 1975 р., коли після великої кількості виявлених порушень етичних принципів у ході проведення випробувань ВМА сформулювала чіткіше, що «у випробуваннях за участю людей інтереси науки ніколи не повинні переважати над турботою про благополуччя суб'єктів» (пункт 4, розділ III, декларація версії 1975 р.). Оскільки, як з'ясувалося, не завжди можна повністю довіряти турботу про досліджуваного дослідникам, були додані нові вимоги – попередній розгляд

протоколу незалежним комітетом і дотримання принципів Гельсінкської декларації, як одна з умов публікації результатів дослідження.

На 29-й Асамблеї ВМА, що проходила в 1975 р. у Токіо, був переглянутий і доповнений етичний кодекс медичних досліджень. У вступі до «Токійської Декларації» зазначається, що і «в звичайній медичній практиці багато діагностичних, терапевтичних або профілактичних процедур пов'язано з певним ризиком». У декларації знову підкреслена фундаментальна відмінність випробувань, головна мета яких – діагностування і лікування даного конкретного захворювання, які мають за мету чисто наукові цілі. У першому розділі «Токійської Декларації» – «Основні принципи» вказано спочатку на важливість глибокого наукового обґрунтування будь-якого медико-біологічного дослідження, далі наголошується: «Мета і хід здійснення кожної експериментальної процедури, що включає досліди на людях, повинні бути ясно викладені в протоколі експерименту, який підлягає передачі спеціально призначеній незалежній комісії, що розглядає експеримент, робить критичні зауваження і вносить поправки». Завершальний пункт «Основних принципів» вказує, що «протокол експерименту повинен завжди містити формулювання відповідних етичних міркувань зі вказівкою, що принципи, проголошені в декларації, повністю дотримані».

У першому розділі «Токійської Декларації» детально розглядаються різні аспекти проблеми ризиків при проведенні допустимих медичних досліджень на людях. Пункт 4-й, зокрема, передбачає необхідність розумної рівноваги «між важливістю поставлених завдань і можливим ризиком для досліджуваних». Пункт 5-й вказує на необхідність ретельно оцінювати очікуваний ризик «порівняно з передбачуваною користю». Тут же сформульований наступний імператив: «Інтереси досліджуваних повинні завжди переважати над інтересами науки і суспільства». Пункт 7-й, зокрема, свідчить: «Лікарі зобов'язані утримуватися від проведення досліджень, що включають досліди на людях, поки вони не переконаються, що пов'язаний із цим ризик можна передбачити...».

Заслуговує на увагу новий 8-й пункт: «При представленні результатів свого дослідження лікар зобов'язаний потурбуватися про їх точність. Звіти про експерименти, виконані в обхід принципів справжньої декларації, не повинні прийматися для публікації». Це положення «Токійської декларації» вносить новий елемент у діяль-

ність наукових журналів, які перш ніж опублікувати результати тих або інших досліджень, повинні отримати докази, що ці дослідження були проконтрольовані й схвалені органами відповідного етичного контролю.

Розділи II і III «Токійської декларації» цікаві вже в термінологічному відношенні: «Медичні дослідження, що поєднуються з професійним обслуговуванням хворих (клінічні випробування)» і «Нетерапевтичні медико-біологічні дослідження, що включають досліди на людях (неклінічні медико-біологічні випробування)». Тут точніше, хоча і в дещо ускладненому вигляді, розмежовані два положення, що фундаментально розрізняють типи медико-біологічних досліджень на людях, тоді як у «Гельсінкській декларації» як терапевтичні, так і нетерапевтичні дослідження іменувалися «клінічними».

У 1983, 1989 і 1996 роках редакція Гельсінкської декларації мінялася незначно. У 2000 р. Генеральна асамблея ВМА істотно переглянула і розширила документ. Так, наприклад, була введена нова концепція відповідальності дослідників і спонсорів у прагненні до отримання знань, вигідних для суспільства. «Медичні дослідження виправдані тільки в тому випадку, якщо є підстави вважати, що популяція, в якій проводиться дослідження, отримає користь від їх результатів» (параграф 19 версії 2000 р.).

У травні 2007 р. рада ВМА санкціонувала роботу над новою версією документа – пропозиції про зміни збиралися до жовтня 2007 р., коли вони були представлені на засіданні комітету з медичної етики ВМА; потім робочою групою були підготовлені й поширені для коментарів варіанти поправок. Версія, що враховує всі отримані коментарі, була розглянута на засіданні комітету з медичної етики ВМА в травні 2008 р., впродовж трьох літніх місяців проводилися додаткові консультації, а остаточно переглянута версія була прийнята на 59-й Генеральній асамблеї ВМА, що відбулася в Сеулі в жовтні 2008 р. Остання версія Гельсінкської декларації набула чинності в жовтні 2008 року.

Отже, Гельсінкська декларація є об'єднанням етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людей. Враховуючи еволюцію глобальних і практичних положень із цього питання, цілком закономірно, що певні пункти декларації переглядалися, доповнювалися, удосконалювалися і в цілому містять перелік етичних правил медичної практики, один із яких свідчить: «Обов'язок лікаря полягає в поліпшенні й охороні здоров'я людей,

включаючи пацієнтів, які беруть участь у медичному дослідженні. Його знання і совість повинні бути направлені на служіння цьому обов'язку». Женевська декларація визначає обов'язок лікаря наступними словами: «здоров'я мого пацієнта буде моїм головним пріоритетом», і в той же час Міжнародний кодекс медичної етики звучить так: «при наданні медичної допомоги лікар повинен діяти тільки на користь хворого».

У медичних дослідженнях за участю людини здоров'я учасника превалює над всіма іншими інтересами. Обов'язок лікарів, які беруть участь в дослідженнях, – захист життя, здоров'я, гідності, цілісності, права на самовизначення, права на особисте життя і конфіденційності особистої інформації учасника дослідження.

Кожен пункт Гельсінкської декларації містить етичні стандарти, що проголошують пошану до всіх людей і захист здоров'я і прав. Саме захист прав пацієнта є головним положенням усіх документів регуляторних органів, що визначають біоетичні цінності медичної діяльності.

Стосовно проведення досліджень на людях створені спеціальні адміністративні органи, що регулюють клінічні випробування, медичне застосування та контроль за небажаними клінічними ефектами нових лікарських засобів. У 1938 р. в США прийнято закон про харчові продукти, ліки та косметичні засоби, згідно з яким лікарський препарат або лікарська форма не дозволялась до застосування без дозволу Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами – FDA (Food and Drug Administration). FDA – це спеціальна державна структура, що відповідає за якість харчових продуктів і ліків, які продаються в країні. У 1962 р. у США було прийнято закон, що визначав правило проведення медичних експериментів із випробування лікарських засобів – DAA (Drug amendment act).

Адміністративні органи, що контролюють клінічні випробування:

- в Європі – Європейське агенство з оцінки лікарських препаратів – EMEA;
- у Великобританії – Комітет з оцінки безпеки лікарських засобів;
- у Канаді – Відділ охорони здоров'я в департаменті Національної охорони здоров'я і добробуту;
- у Швеції – Відділ і управління з лікарських засобів Національного управління охорони здоров'я і добробуту.

В Україні створена чітка система взаємодії усіх структур, залучених до клінічних досліджень, на принципах міжнародних стандартів, що дозволило надати умови проведення міжнародних багаточентрових контрольованих рандомізованих випробувань лікарських засобів.

Правові акти, що регламентують проведення клінічних досліджень в Україні згідно з їх нормативною силою:

1. Нормативний документ Ради Європи «Конвенція про захист прав та гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину».
2. Цивільний кодекс України.
3. Закон України «Про лікарські засоби» (ст. 7.8).
4. Основи законодавства про охорону здоров'я (ст. 28 Конституції України).
5. Накази МОЗ України №281, 347 (2000), 420 (2001), 355 (2002), 396 (2003), 690 (2009), 523 (2012).
6. Постанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7. 0: 2008. Затверджена наказом МОЗ від 16.02.2005 № 95.
7. Державна фармакопея України (доповнення 2, с. 231–254).

Біомедичні дослідження, об'єктом яких є людина, повинні відповідати загальноприйнятим науковим принципам та базуватися на достатньому обсязі лабораторних досліджень та дослідів на тваринах, а також на узагальненні наукової літератури. Галузевий наказ № 523 від 12.07.2012 р. визначив правові межі проведення та організації експертизи матеріалів клінічних випробувань в Україні. Наказ встановлює також вимоги до проведення досліджень як *in vivo*, так й *in vitro*, але водночас не поширюється на такі заходи:

- клінічні випробування медичних імунобіологічних препаратів, призначених для використання в медичній практиці з метою специфічної профілактики інфекційних захворювань;
- усі види клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів, у тому числі стовбурових клітин хордової (пуповинної) крові;
- неінтервенційні клінічні дослідження лікарських засобів;
- клінічні дослідження, які проводяться без участі фармацевтичних кампаній у рамках науково-дослідних та дисертаційних робіт.

До регламентуючих документів, що визначають етичні норми клінічних досліджень, відносять керівництва і правила.

4.3. Система біоетичної регуляції медичних втручань

Правила, що визначають обов'язки дослідників і спонсорів, запропоновані в Америці в 70-х роках після проведення аудиту деяких дослідницьких центрів і виявлення певних порушень. Ці правила визначали етичні норми проведення клінічних досліджень. Розроблену систему назвали «Належна клінічна практика» – GCP (Good Clinical Practice). Сам термін вперше був застосований у 1975 році ВООЗ у керівництві «Рекомендації з оцінки ліків для людини». Практика заснована на трьох основних позиціях: Нюрнберзькому кодексі, Гельсінкській Декларації та Бельмонтському звіті. Окрім того, враховано керівництво Міжнародної ради медичних суспільств і ВООЗ «Попередні міжнародні етичні вимоги до біомедичних досліджень за участю людини» (1982).

Поява правил проведення клінічних випробувань датується 1990 р., коли в Брюсселі відбулася нарада представників США, Японії і Європейського економічного співтовариства. Метою цієї наради, яка потім отримала назву 1-ї Міжнародної конференції з гармонізації, була розробка технічних вимог та інтеграції в галузі реєстрації фармацевтичних продуктів, призначених для застосування їх людиною (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for registration of Pharmaceutical for Use, ICH-1). 1 травня 1996 р. міжнародна експертна група закінчила роботу над єдиним документом. У листі, поширеному від імені експертної групи, містився текст документа «Міжнародні гармонізовані трибічні правила належної клінічної практики» (Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice – ICH GCP) і заклик до учасників процесу гармонізації додати йому силу закону. В 1997 р. ICH GCP почав діяти в США, ЄС і Японії. В Україні впровадження правил GCP відбулося в 1966 р. у складі Фармакологічного комітету МОЗ (Державного фармакологічного центру України). У 1999 р. було створено відділення атестації та інспекції, що контролювало клінічні дослідження.

Власні правила клінічних випробувань були прийняті в ряді європейських країн. Ці правила схожі по суті, але розроблені відповідно до національних вимог кожної країни.

Питання, що розглядаються ICH: якість (Quality), безпека (Safety), ефективність (Efficacy), а також ті, що відносяться до різних дисциплін (Multidisciplinary).

Таким чином, GCP – це логічна необхідність формування сучасних правил впровадження лікарських засобів на основі біоетичних вимог.

У клінічних дослідженнях існує два механізми етичного регулювання:

- 1) процедура отримання інформованої згоди;
- 2) етична експертиза, що проводиться етичним комітетом.

Правило *інформованої згоди* є одним із базових у сучасній біоетиці. Згідно з цим правилом будь-яке медичне втручання обов'язково повинно включати спеціальну процедуру отримання добровільної згоди пацієнта або досліджуваного. Ця згода дається на основі адекватного інформування пацієнта (об'єкта дослідження) про мету, тривалість, наслідки, ризики для життя в результаті медичного втручання, можливі альтернативи, їх порівняльну ефективність, права пацієнта та ін.

У практиці правило інформованої згоди є продовженням принципу пошани автономії особи. Принцип ґрунтується на пошані людини як особи, на визнанні її волевиявлення, прав і можливості виконувати визначальну роль в ухваленні рішень, що стосуються її фізичного, психічного і соціального благополуччя.

Інформована згода виступає як необхідна умова забезпечення шанобливого відношення до пацієнтів або досліджуваних (у клінічних дослідженнях) як до осіб, а також зведення до мінімуму загрози для їх здоров'я, соціально-психологічного благополуччя, моральних цінностей внаслідок несумлінних і безвідповідальних дій фахівців.

Історія виразу «інформована згода» не така стародавня, як, наприклад, історія клятви Гіппократа або поняття «деонтологія». Норма про суто добровільну участь у клінічному дослідженні була вперше закріплена в Нюрнберзькому кодексі в 1947 р.

У 50-х роках судова практика США модернізувала традиційне право про необхідність попередньої згоди пацієнта на медичне втручання, створивши правову доктрину «інформованої згоди» (informed consent), що стала предметом активного обговорення в спеціальній літературі.

Значну увагу захисту прав пацієнта і етичних обов'язків лікарів при проведенні клінічних досліджень приділено в Гельсінкській декларації, де вказується, що неодмінною умовою клінічних випробувань є добровільна згода досліджуваних: «З урахуванням психічних особливостей хворого лікарю слід заручитися згодою хворого на випробування, а якщо це юридично або фізично неможливо, то згодою законних опікунів хворого». Оскільки в етичному виправданні медико-біологічних досліджень на людях принцип добровільної свідомої згоди грає ключову роль, необхідне визначення його раціонального змісту. Тут враховується найважливіша вимога моралі – ставитися до людини (хворого, досліджуваного) як до суб'єкта вільного морального вибору. Таким чином лікар та медицина в цілому виражають пошану до особи хворого, суверенності його свідомості, законності його прав. Ця важлива етична вимога припускає оцінку умов експерименту не просто ще однією людиною (іншими людьми), але і оцінку з іншої життєвої позиції. Діалог лікаря і хворого, лікаря і родичів хворого покликаний глибше оцінити прогностично невизначену ситуацію клінічного експерименту.

Питання про «добровільну згоду» пацієнта, досліджуваного на експеримент розглядається в «Токійській Декларації» в різних аспектах. Уже те, що це питання тепер освітлюється в «Загальних принципах», підкреслює його етико-філософське значення, що не вичерпується лише юридично-деонтологічними нормами. Згідно з пунктом 9: «При проведенні будь-якого випробування кожен потенційний досліджуваний повинен бути належним чином проінформований про цілі, методи, очікувані вигоди, можливий ризик дослідження, а також про різного роду незручності, які можуть бути викликані експериментом». Досліджуваний повинен бути повідомлений про те, що він може у будь-який час відмовитися від участі в експерименті. Лікар повинен отримати таку згоду – вільну і усвідомлену – від кожного досліджуваного, бажано письмово. У пункті 10-му наведені додаткові застереження лікарю: бути «особливо обережним» у разі отримання згоди на участь у медичних експериментах досліджуваного, що перебуває в будь-якій залежності від експериментатора: «...в цьому випадку усвідомлена згода досліджуваного повинна бути отримана іншим лікарем...».

У медичній практиці існують форми неінформованої згоди: мовчазна (*tacit*), невисловлена (*implicit*), передбачувана (*presumed*). Наприклад, до мовчазної згоди можна віднести практику забору органів у трупів в деяких країнах. Так, у декількох штатах США

після констатації смерті в померлої людини дозволено забрати рогівку ока навіть у тому випадку, якщо на це немає прижиттєвого дозволу.

Таким чином, одним із ключових принципів у біоетиці є принцип добровільної і інформованої згоди. Причому цей принцип застосовується не тільки у межах наукових і медичних експериментів, а і розповсюджується на всі випадки втручання у сферу здоров'я людини. Загальне правило щодо добровільної інформованої згоди в цілому відображене в українському законодавстві. «Основи» зобов'язують лікаря у доступній формі пояснити пацієнтові стан його здоров'я, мету пропонованих досліджень і лікувальних заходів, прогноз можливого розвитку хвороби, зокрема наявність ризику для життя і здоров'я.

У повсякденній медичній практиці під інформованою згодою розуміється добровільне ухвалення пацієнтом діагностичної або лікувальної процедури після надання лікарем адекватної інформації.

У практиці біомедичних досліджень інформована згода – це можливість вибору між ухваленням пропозиції, зробленої дослідником, або відмовою від участі в даному дослідженні. В обох випадках згода припускає здатність розуміти інформацію і компетентність із боку особи, якої це стосується. Процес отримання інформованої згоди, необхідний для включення пацієнта в клінічне випробування, важливий для всіх наступних етапів, забезпечує чіткість дотримання пацієнтом протоколу дослідження.

Інформована згода – це процес, що дозволяє пацієнтові або здоровому добровольцеві вільно підтвердити своє бажання брати участь у клінічному дослідженні. Інформованою згодою називається документ, який підписують учасники дослідження (пацієнт і лікар-дослідник). Лікар-дослідник інформує пацієнта про всі аспекти клінічного дослідження, які можуть вплинути на рішення взяти участь в експерименті (користі, ризиках, можливих побічних ефектах та ін.). Тому така згода називається інформованою.

Зміст форми інформованої згоди:

- положення про проведення наукового дослідження;
- мета;
- групи лікування (включаючи плацебо);
- вірогідність випадкового розподілу в групі лікування;
- описання процедури дослідження;
- обов'язки досліджуваного;
- очікувана користь та ризик;

- наявність та оцінка альтернативних методів лікування;
- компенсація в разі нанесення шкоди здоров'ю досліджуваного;
- гарантії конфіденційності;
- проведення моніторингу, аудиту, інспекції дослідження;
- прізвища та телефони контактних осіб.

Після того, як потенційному учасникові дослідження пояснені всі аспекти участі в клінічному дослідженні, дослідник дає пацієнтові письмову інформацію, в якій описані деталі дослідження – тривалість, процедури, потенційні вигоди і ін. Ще раз уважно прочитавши документ, учасник вирішує, чи варто йому підписувати угоду чи ні. Учасник дослідження у будь-який момент може вийти з дослідження без пояснення причини.

Процес отримання інформованої згоди – це обмін інформацією, що включає матеріали, які використовуються для залучення пацієнтів до участі в дослідженні, документи, усні інструкції, а також питання і відповіді. Інформація для пацієнта про дослідження повинна бути на рідній мові, зрозуміла та об'єктивна. Слід звернути увагу на те, що більшість пацієнтів не розуміють значення таких спеціальних термінів, як «протокол», «рандомізація», «сліпе дослідження» та ін.

При експертизі процесу отримання інформованої згоди слід звернути увагу на наступне:

- чи мав учасник дослідження достатньо часу для ухвалення рішення;
- чи мав учасник дослідження можливість поставити питання і отримати на них вичерпні відповіді;
- чи обговорив отриману інформацію зі своїм лікарем, який лікував, юристом і родичами;
- чи є підпис учасника дослідження і власноручно ним поставлена дата на всіх екземплярах форми інформованої згоди;
- чи є підпис зі вказівкою дати, часу і прізвища дослідника, який отримав інформовану згоду;
- чи дотримані умови зберігання інформованої згоди: один екземпляр форми інформованої згоди залишається у дослідника і зберігається в матеріалах дослідження, другий – у пацієнта;
- чи є запис в історії хвороби про факт отримання інформованої згоди до моменту включення в дослідження і проведення яких-небудь маніпуляцій, передбачених дослідженням;
- чи підписана додаткова інформована згода, якщо це передбачено в результаті введення поправок до порядку дослідження?

Сучасна правова держава повинна забезпечити дотримання норм біоетики і підтримувати зусилля, направлені на розробку їх теоретичних основ і створення необхідної законодавчої бази.

Однією з найважливіших умов розвитку системи клінічних досліджень є наявність системи етичної експертизи. Основні принципи етичної експертизи наукових досліджень на людях включає оцінку і мінімізацію ризиків; оцінку очікуваної користі; аналіз співвідношення ризику та користі; розгляд інформованої згоди; вибір досліджуваних та їх стимулювання до участі у дослідженнях.

Потенційний ризик, який може виникати при проведенні випробувань, обумовлений як окремими діями під час виконання дослідження, так і методами оцінки достовірності результатів.

Суб'єкти, котрі беруть участь у дослідженні, в якому розподіл в основну та контрольну групи проводиться випадковим методом, можуть не отримати ефективного лікування. Суб'єкти, які беруть участь у подвійному сліпому дослідженні, можуть потрапити в ситуацію, коли в потрібний момент лікар не зможе оперативно надати їм інформацію, необхідну для лікування.

Міжнародна система суспільного і державного контролю забезпечення прав, гідності, автономії суб'єктів клінічних досліджень за участю людини реалізується за допомогою незалежних суспільних інститутів – етичних комітетів – соціальних і державних структур, які не переслідують жодних релігійних, економічних і національних інтересів. Вони формулюють і пропонують вирішення етичних питань, що виникають у процесі розвитку глобальних біомедичних технологій.

Прототипи перших незалежних комітетів з'явилися в США на початку 50-х років. Федеральна Рада США в 1966 р. передбачила створення інститутської наглядової ради (Institutional Review Board), що проводила незалежну експертну оцінку гарантій дотримання прав досліджуваних, методів отримання інформованої згоди, співвідношення ризиків і очікуваної користі. Надалі у 1974 р., американський департамент (Department of Health and Human Services) прийняв так зване «загальне правило» (Common Rule), згідно з яким кожне дослідження за участю людини повинно отримати схвалення інститутської наглядової ради. Існуюча національна комісія з біоетики при президентові США забезпечує діалог із громадськістю, консультування уряду з питань медичної етики.

Перші згадки про «незалежний комітет», уповноважений забезпечувати дотримання етичних принципів при проведенні клінічних випробувань, з'явилися в доповненні до Гельсінкської декларації (Токіо, 1975). У європейських країнах були створені професійні медичні об'єднання – комітети з етики дослідження (Research ethics committees).

На початку 90-х років Україна починає брати участь у міжнародних наукових проектах і клінічних дослідженнях, що потребує впровадження етичного контролю. З метою гармонізації системи проведення клінічних випробувань і реєстрації лікарських препаратів у 1995 р. був створений етичний комітет при фармакологічному центрі МОЗ України. За ініціативою ЮНЕСКО в 1998 р. був створений Міжнародний комітет із біоетики, в цьому ж році – комітет із біоетики при Президії Національної академії наук України (у 2001–2005 рр. – консультативно-дорадчий орган при Кабінеті Міністрів України). Для роботи у Комітеті були залучені провідні вчені Національної академії наук у галузі біології, медицини, філософії і права, представники міністерств охорони здоров'я, екологічної безпеки, освіти і науки, юстиції, академій медичних і аграрних наук.

У 2000 р. був заснований Комітет із біоетики при Президії НАМН України, який спільно з МОЗ розробив типові положення про комітети з медичної етики наукових і лікувально-профілактичних установ, що відповідає сучасним міжнародним вимогам. У ці ж роки формується ряд громадських організацій біоетичного напрямку і починає широко впроваджуватися система етичної експертизи клінічних досліджень.

У 2006 р. етичний комітет при фармакологічному центрі був реорганізований у Центральну комісію з питань етики МОЗ України. Згідно наказу МОЗ України від 11.04.2012 р. № 255 втратив чинність попередній наказ «Про утворення та склад Центральної комісії з питань етики МОЗ України» (додаток). Комітети або комісії з біоетики працюють при НАН і НАМН України, у всіх вищих медичних навчальних закладах, в інститутах і інших установах медико-біологічного профілю різного рівня.

У законах і підзаконних актах України значне місце належить питанням етичної експертизи клінічних досліджень. Важливе значення має прийнятий у 1992 р. документ «Основи законодавства охорони здоров'я України», в якому закріплені загальні принципи щодо сфери здоров'я і відносно наукових експериментів у галузі

біології і медицини, встановлена відповідальність держави і суспільства за рівень здоров'я населення і збереження генофонду України. Закони, що регламентують проведення медичних втручань, постійно доповнюються і удосконалюються відповідно до національних і міжнародних вимог.

У Конституції України 1996 р. знайшли відображення принципи пріоритету людини, життя і здоров'я, честі й гідності, недоторканності і безпеки, захисту прав і свобод (ст. 3); право на пошану честі; заборона проведення медичних, наукових та інших досліджень на людях без добровільної згоди (ст. 28); недопущення збирання, зберігання, використання і розповсюдження конфіденційної інформації про людину без її згоди (ст. 32).

У світовій практиці склалися три основні напрями діяльності етичних комітетів:

- національні комітети і комісії;
- етичні комітети, що здійснюють експертизу клінічних досліджень за участю людини;
- локальні етичні комітети.

Основними надбаннями Центральної комісії з питань етики при МОЗ України є наступні:

- підготовка рекомендацій для проведення біоетичної експертизи в Україні;
- розробка пропозицій, що стосуються законодавчого регулювання в галузі біоетики;
- забезпечення участі України в міжнародній співпраці щодо питань біоетики;
- координація і моніторинг діяльності відомчих комісій і комітетів;
- інформування населення про досягнення та існуючі проблеми в галузі біоетики.

Центральна комісія з питань біоетики МОЗ України з метою оптимізації локальних етичних комітетів розробляла і періодично доповнювала типові положення. Інформаційний лист Центральної комісії з питань етики МОЗ України містить такі розділи: загальні положення, обов'язки і права локальної етичної комісії, її склад і порядок роботи. Положення встановлює основні вимоги до забезпечення прав, безпеки, благополуччя суб'єктів дослідження (пацієнтів і здорових добровольців) під час проведення клінічних випробувань лікарських препаратів, надання етичної та правової оцінки матеріалів клінічного дослідження.

Для виконання цієї мети етичний комітет вирішує такі завдання:

- незалежно та об'єктивно аналізувати безпеку та недоторканість прав досліджуваних як на стадії планування, так і на стадії проведення досліджень;
- надавати оцінку відповідності дослідження гуманістичним та етичним нормам, доцільності проведення кожного дослідження;
- аналізувати відповідність дослідників і технічних засобів, протоколу (програм) проведення дослідження, вибору суб'єктів дослідження, методу рандомізації правилам проведення якісних клінічних випробувань;
- здійснювати спостереження за виконанням стандартів якості проведення клінічного дослідження для забезпечення достовірності та вичерпності даних.

Із метою оптимізації діяльності етичних комісій в Україні МОЗ України внесено пропозиції змін до «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.02.2006 № 66 (додаток до наказу МОЗ від 23.09.2009 № 690) та оновлено «Типове положення про локальну комісію з питань етики» наказом МОЗ від 12.07.2012 р. № 523 (додаток).

Основні завдання локальної етичної комісії:

- захист прав, безпеки та благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), залучених до клінічних випробувань лікарських препаратів;
- захист прав та інтересів відповідальних дослідників/ дослідників;
- забезпечення дотримання етичних та морально-правових принципів проведення клінічних випробувань у лікувально-профілактичному закладі.

Убрала предложение Упразднили центр. комиссию

Комітети з етики створені для забезпечення етичного консультування дослідників, необхідного для ухвалення правильних рішень з адекватності пропонованих дослідницьких проектів відносно захисту людей, які беруть участь у дослідженні. Для виконання цього завдання структура етичних комітетів та їх діяльність щодо проведення експертизи повинні відповідати наступним принципам: незалежність, компетентність, плюралізм, відвертість/прозорість.

Етичний комітет (комісія з питань етики) – це незалежний орган, який складається з медичних та наукових спеціалістів, а також із представників інших спеціальностей, які відповідають за забезпечення прав, безпеки та благополуччя досліджуваних. Цей комітет повинен складатися не менше ніж із 5 осіб, причому як чоловічої, так і жіночої статі. До складу комітету також повинна входити людина, яка не є науковим співробітником, та одна людина, яка не є співробітником клінічної бази, де проводиться дослідження. Етичні комітети повинні бути незалежні від дослідника, спонсора і будь-якого іншого впливу.

Головною умовою для проведення клінічного дослідження є схвалення етичного комітету та отримання згоди пацієнта на участь в ньому. Перед початком дослідження протокол повинен бути направлений для розгляду, рекомендацій і схвалення в етичний комітет для оцінки відповідності наукової кваліфікації дослідника пропонованому дослідженню. Етичний комітет повинен здійснювати моніторинг поточних досліджень. Лікар-дослідник зобов'язаний надавати комітету інформацію, необхідну для моніторингу, обов'язково інформацію про серйозні небажані явища. Ніякі зміни в протокол дослідження не можуть бути внесені без розгляду і схвалення етичного комітету.

Кожен пацієнт перед включенням у дослідження повинен отримати достатню інформацію про мету, завдання, методи, очікувану користь і потенційні ризики, про незручності, які можуть виникати внаслідок участі в дослідженні, будь-які інші значущі аспекти дослідження, а також про джерела його фінансування, будь-які можливі конфлікти інтересів. Також пацієнт повинен бути інформований про те, що він у будь-який момент може відмовитися від участі в дослідженні або відкликати свою згоду без пояснення причин. Тільки переконавшись в тому, що потенційний учасник зрозумів надану йому інформацію, дослідник повинен отримати його добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Одна з головних функцій комітетів з етики полягає в тому, щоб упевнитися, що пацієнти в повному об'ємі і в доступній формі проінформовані про ризики і користь, які їм може принести участь у дослідженні. Комітет із етики може зажадати, щоб пацієнтам була надана додаткова інформація, якщо, на їх думку, це дозволить підвищити рівень захисту їх прав, безпеки, благополуччя.

Особливу увагу комітети з етики повинні приділяти дослідженням за участю вразливих категорій пацієнтів – неповнолітніх,

недієздатних осіб та пацієнтів у невідкладних станах, похилого віку, смертельно хворих, інших осіб, на яких може чинитися тиск.

Є специфічні особливості отримання інформованої згоди при проведенні медичного втручання у дітей. Відповідно до ст. 6 Сімейного кодексу України, правовий статус дитини має особа, яка не досягла 18 років. У свою чергу, особа, яка не досягла 14 років, визнається малолітньою, а особа у віці від 14 до 18 років – неповнолітньою. Від того, який статус має дитина, залежить об'єм прав при отриманні згоди на проведення медичного втручання. Згідно зі ст. 43 «Основ законодавства України про охорону здоров'я» стосовно пацієнта віком до 14 років (малолітнього пацієнта), а також пацієнта, визнаного в установленому порядку недієздатним, медичне втручання здійснюється за згодою їх законних представників. Надання медичної допомоги фізичній особі, яка досягла 14 років, проводиться з її згоди (ст. 284 Цивільних кодексів України). Проте, відповідно до наказу МОЗ України від 2 червня 2009 року №382 «Про затвердження Тимчасових стандартів надання медичної допомоги підліткам та молоді», встановлена додаткова норма, а саме: окрім згоди самого неповнолітнього пацієнта у віці від 14 до 18 років при проведенні медичного втручання додатково потрібна згода його законного представника – це, в першу чергу, його батьки (усиновлювачі) або опікуни (ст. 242 Цивільних кодексів України). Вони є законними представниками малолітніх осіб і фізичних осіб, які визнані недієздатними. Бабусі, дідусі, брати, сестри не можуть бути законними представниками неповнолітніх пацієнтів у разі відсутності у них відповідних підтверджуючих документів.

При проведенні клінічних досліджень за участю людини разом з етичними нормами слід керуватися і юридичними, у правовому полі регулюючими відносини сторін. Правовою основою для проведення клінічних досліджень, де об'єктом впливу є людина, слід розглядати такі документи: Гельсінкська декларація про права людини, Конституція України, «Основи законодавства України з охорони здоров'я» (1992), закон України «Про лікарські засоби» (1996), сумісний наказ МОЗ України і НАМН України №313/59 від 01.12.2000 «Про подальший розвиток медичної генетики і біоетики в Україні», наказ МОЗ України №523 від 12.07.2012 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики».

Питання етики медичних втручань в широкому розумінні також знайшли відображення в правових документах. Згідно зі ст. 42 Закону України №2801-ХІІ «Загальні умови медичного втручання»:

- медичне втручання допускається в тому випадку, якщо воно не може принести шкоду здоров'ю пацієнта;
- медичне втручання, пов'язане з ризиком для здоров'я пацієнта, допускається як виняток за умови гострої необхідності, у випадку, якщо можлива шкода від використання методів діагностики, профілактики або лікування менша, ніж та, що очікується у разі відмови від втручання, а усунення небезпеки для здоров'я пацієнта неможливе при використанні інших методів;
- методи діагностики, профілактики або лікування, що мають ризики, вважаються допустимими, якщо вони відповідають сучасним науково обґрунтованим вимогам і направлені на усунення реальної загрози життю і здоров'я пацієнта, використовуються за умови інформованої згоди про можливість шкідливих наслідків для пацієнта, а лікар використовує всі необхідні у таких випадках заходи для виключення шкоди життю і здоров'ю пацієнта;
- лікар не має ні морального, ні професійного права піддавати пацієнта підвищеному ризику, застосовуючи такі методи діагностики, профілактики і лікування, які можуть мати небажані, шкідливі наслідки для здоров'я пацієнта – спрацьовує принцип необхідної мінімальної шкоди від медичного втручання;
- ризик від застосування діагностичного методу повинен бути виправданий очікуваною від нього інформацією або її практичною необхідністю;
- при виборі методів лікування можлива шкода повинна бути менша, ніж при бездіяльності/нелікуванні;
- шкода повинна бути меншою, ніж ті блага, які отримує пацієнт у результаті медичного втручання.

Мета застосування плацебо в клінічних випробуваннях в якості контролю полягає в тому, щоб довести, що досліджуваний лікарський препарат реально і достовірно перевищує впливи, обумовлені ефектами природного перебігу захворювання і зменшенням або усуненням психосоматичних проявів захворювання внаслідок прийому плацебо. Основними етичними вимогами при цьому є мінімізація ризику. Дійсно, наскільки етично застосування плацебо у тяжкохворих, якщо це може призвести до розвитку ускладнень і навіть смерті. У зв'язку з цим у параграфі 29 Гельсінкської декларації з приводу застосування плацебо наведено наступне: «Успіх,

ризик та ефективність нового методу лікування повинно тестуватися порівняно з кращими сучасними профілактичними, діагностичними або терапевтичними методами. Плацебоконтрольовані дослідження допустимі тільки в разі відсутності доказаного ефективного лікування».

Виходячи з цих рекомендацій, плацебо застосовують в якості контролю у випадках, коли:

- не існує стандартної терапії захворювання, з якою можна порівняти новий препарат;
- стандартне лікування неефективне або його ефективність сумнівна;
- стандартне лікування не можна застосувати в даному дослідженні;
- плацебо достатньо ефективно при даному захворюванні;
- захворювання не тяжке, відсутність лікування протягом не тривалого терміну не суттєво з медичної точки зору;
- плацебо додають до вже існуючої терапії.

Таким чином, основними етичними принципами проведення клінічних досліджень за участю людини є наступні:

- інтереси і благополуччя людини, яка залучається до клінічного дослідження, повинні завжди переважати над інтересами науки і суспільства;
- висока кваліфікація і майстерність дослідника;
- дотримання принципу справедливості (неупереджений відбір пацієнтів – виключення соціальної, расової, статевої або етнічної дискримінації);
- оцінка співвідношення ризик/користь із використанням основних правил;
- неприйнятність жорстокого або негуманного ставлення до досліджуваних;
- максимальне зменшення ризиків;
- ретельне обґрунтування експерименту;
- обґрунтування необхідності залучення до дослідження вразливих груп людей;
- надання повної інформації про можливі ризики;
- оцінка фізичних і психологічних збитків;
- оцінка соціального і економічного збитку (порушення конфіденційності, можливі матеріальні витрати досліджуваних в експерименті);
- оцінка наслідків вторгнення в особисте життя досліджуваного (порушення конфіденційності, що сприяє отриманню психо-

логічної травми або створенню соціальних проблем досліджуваному);

- оцінка мінімального ризику і ризику, що перевищує мінімальний (виділення додаткових матеріальних засобів на відшкодування фізичного і морального збитку, обумовлених експериментом);
- жодне медичне дослідження не можна проводити без інформованої, вільної і конкретної згоди особи, яка може бути вільно відкликана на будь-якій стадії дослідження, а особа, яка включена до дослідження, повинна бути проінформована про залучення до дослідження, про його право відкликати свою згоду.

Таким чином, принципи біоетики стоять на захисті прав пацієнтів як при повсякденній діяльності лікаря, так і при проведенні клінічних випробувань, а саме:

- особа, яке може бути залучена до дослідження, повинна бути проінформована про мету дослідження і метод проведення експерименту, а також про передбачені ризик і незручності для нього, пов'язані з дослідженням; ця інформація повинна бути достатньо чіткою і підготовлена так, щоб забезпечити отримання згоди або відмови при повному з'ясуванні фактів, які цього стосуються;
- юридично недієздатна особа може бути залучена до дослідження, якщо її законний представник, або орган влади, або особа, уповноважена або призначена відповідно до національного законодавства, дасть згоду; якщо недієздатна особа здатна розуміти, то необхідна тільки її згода, і ніяке дослідження не може проводитися, якщо такої згоди не надано;
- юридично недієздатна особа може включатися до клінічного дослідження, якщо тільки не очікується отримання від дослідження прямої і значної вигоди для здоров'я цієї особи;
- надання прав досліджуваному припинити участь у дослідженні, якщо фізичний і психічний стан не дозволяє йому продовжувати експеримент;
- своєчасне припинення експерименту за наявності підозри на можливість каліцтва, інвалідизації або смерті досліджуваного.

Таким чином, світове співавторство має рекомендації, правила, положення, що створять належні умови для захисту прав, благополуччя пацієнта.

РОЗДІЛ 5

СТАНДАРТНІ ОПЕРАЦІЙНІ ПРОЦЕДУРИ ДІЯЛЬНОСТІ КОМІТЕТІВ ІЗ БІОЕТИКИ

5.1. Система експертизи ефективності та безпеки біомедичних досліджень

Розвиток технологій проведення біомедичних досліджень за участю людини вимагає необхідність створення етично обґрунтованої концепції даного напрямку. З метою підвищення відповідальності з боку дослідників і в рамках захисту прав людини була розроблена система етичної експертизи, що знайшло своє відображення в створенні за ініціативою ВООЗ в 2000 р. проекту міжнародної співпраці «Стратегічна ініціатива розвитку можливостей етичної експертизи» (SIDCER-Strategic Initiative for Developing Capacity for Ethical Review). У рамках розвитку даного проекту в світі формується рух щодо організації суспільних Форумів Комітетів із етики (ФКЕ). На даний час створено 6 Форумів в різних регіонах миру: Африка, Латинська Америка, Азія і Тихоокеанський регіон, Північна Америка та Форум з етики держав-учасників СНД (ФКЕ СНД). Основним завданням ФКЕ СНД є сприяння розвитку біоетики в регіоні країн СНД шляхом формування етичних стандартів з урахуванням національних, історичних і релігійних особливостей.

Досягнення даного завдання передбачає такі напрями діяльності:

- забезпечення можливості регулярних зустрічей і обговорення проблемних питань біоетики в регіоні;
- збереження і розвиток регіональних традицій етики і біоетики в рамках сучасних тенденцій і дискусій проблем біоетики;
- створення і поліпшення взаємодії між комітетами з етики різного рівня, що проводять експертизу біомедичних досліджень у регіоні;
- сприяння в організації навчання і тренінгу з питань біоетики членів комітету з етики (КЕ) у регіоні;
- сприяння і методична допомога в створенні і розвитку національних, регіональних і локальних організацій, що займаються питаннями біоетики в регіоні;
- допомога в практичному застосуванні стандартних операційних процедур етичної експертизи в регіоні;

- сприяння в створенні національних форумів членів КЕ в державах-учасниках;
- координація взаємодії між державами-учасниками з питань біоетики і етичної експертизи біомедичних досліджень в регіоні;
- організація міжнародних зустрічей і симпозіумів;
- забезпечення регіонального представництва в міжнародних організаціях і зустрічах з питань біоетики.

На сучасному етапі головним у роботі ФКЕ СНД є забезпечення нової можливості отримання інформації і знань для вирішення етичних, правових і соціальних питань, що виникають у членів КЕ різного рівня і інших осіб, залучених до біомедичних досліджень, а також проведення відкритої дискусії між колегами з метою обміну досвідом.

Представники багатьох міжнародних організацій (ВООЗ, ЮНЕСКО, Рада Європи, Європейська комісія та ін.) прагнуть до взаємодії форумів між собою, обговорюючи культурні відмінності, особливості законодавчої бази різних держав, місцеві тенденції практичної медицини і науково-дослідної діяльності. Першим міжнародним документом програми SIDCER було «Керівництво з діяльності Комітетів із етики, що здійснюють експертизу біомедичних досліджень» (2000), далі було підготовлено додаткове керівництво «Інспекція і оцінка проведення етичної експертизи» (2002).

5.2. Структура стандартних операційних процедур

Для експертизи ефективності і безпеки біомедичних досліджень розроблені стандартні операційні процедури (СОП), що регламентують роботу КЕ, який покликаний забезпечити незалежну експертизу, консультивання і ухвалення рішень з етичних питань у біомедичних дослідженнях за участю людини. У роботі КЕ використовує етичні принципи Гельсінкської декларації, враховує документи міжнародних і національних програм з етики, дотримує страхових гарантій учасників, функціонує відповідно до національного законодавства, створює власні робочі СОП. ФКЕ СНД у рамках програми SIDCER опублікував збірку модельних СОП діяльності комітетів з етики. У даному виданні виділені 4 основних блоки СОП щодо загальних питань експертизи, із захисту прав учасників дослідження, щодо адміністративної роботи КЕ.

СОП із загальних питань включає 4 розділи:

- СОП 001– «Організації КЕ»;

- СОП 002 – «Порядок денний засідання КЕ»;
- СОП 003 – «Угода про конфіденційність»;
- СОП 004 – «Вибір незалежних консультантів».

Згідно з **СОП 001** КЕ створюється для того, щоб забезпечити незалежну експертизу, консультування і ухвалення рішень етичних питань (у формі «схвалення», «схвалення з рекомендаціями», «несхвалення») в біомедичних дослідженнях за участю людини. КЕ створюється при конкретній організації/інституті. В інструкції щодо дотримання основ етичної діяльності КЕ вказано, що КЕ керується принципами Гельсінкської декларації, враховує національне і міжнародне керівництво з етики біомедичних досліджень, розробляє власні операційні (робочі) процедури, дотримує страхові гарантії учасників дослідження, функціонує відповідно до національного законодавства, визнає і поважає відмінність культурних, релігійних і національних особливостей.

КЕ повинен складатися щонайменше з 5 чоловік, зокрема фахівця у галузі медицини, фахівця, для якого наука не є основним видом діяльності, фахівця, який не є співробітником організації, в якій проводиться дослідження. Члени комітету повинні представляти різні галузі знань (медицина, фармація, юриспруденція, статистика, парамедицина, громадські організації). КЕ не повинен бути однорідним за статевою ознакою. Рекомендовано включати осіб різного віку. При затвердженні складу КЕ його члени підписують угоду про конфіденційність, що дозволяє забезпечити збереження у таємниці особи учасників і результати дослідження. Час роботи КЕ обмежений у тимчасовому інтервалі (не більше ніж на 3 роки) з обов'язковою частковою ротацією кадрів при переобранні.

Умовами призначення членами КЕ є такі:

- згода відкритої публікації імені, професії і участі у роботі даної організації;
- повна прозорість фінансової діяльності;
- підписання угоди про конфіденційність/конфлікт інтересів.

Належне функціонування КЕ забезпечується такими посадовими особами, як голова, віце-голова і секретаріат. Голова відповідає за організацію нарад і зв'язок із керівництвом організації, докладає про результати засідання, запрошує незалежних консультантів, призначає членів КЕ. Віце-голова відповідає за проведення засідань у відсутності голови і за допомогу йому в проведенні нарад. Секретаріат забезпечує адміністративний аспект діяльності КЕ.

СОП 002 необхідний для того, щоб охарактеризувати процес і забезпечити інструкціями щодо підготовки, експертизи, схвалення і розповсюдження порядку денного, плану роботи, розсилки інформації і складання інформаційних листів за засіданням КЕ. Докладна інструкція СОП 002 регламентує, що перед кожним засіданням необхідно перевірити повноту заповнення аплікаційних форм протоколів дослідження, ранжирувати кожен протокол дослідження у відповідну галузь медицини, призначити експертів протоколів дослідження, підготувати порядок денний засідання, розповсюдити пакет документів за протоколами дослідження серед членів КЕ. Після засідання складаються протокол засідання і рішення.

СОП 003 визначає форму, умови і процес укладення угоди про конфіденційність при роботі КЕ. Всі особи, які підписують форму угоди про конфіденційність (неприпустимість розголошення інформації) інтересів, повинні уважно вивчити текст угоди, обговорити його, вирішити питання, що виникли, поставити усвідомлений підпис і дату, дотримувати умови угоди, обов'язково зберігати екземпляр угоди. Конфіденційність розроблена для захисту комерційних таємниць. Вид інформації, яку можна визначити як конфіденційну, практично необмежений. В угоді повинен бути вказаний період часу, протягом якого інформація розголошується, і час, коли необхідно дотримувати конфіденційність.

Конфлікт інтересів – це ситуація, за якої будь-яка особа (державний чиновник, службовець) має професійні або особисті інтереси, достатні для того, щоб вплинути на об'єктивність і обґрунтованість дій, що належать до сфери професійної діяльності. Виділяють три основні елементи: фінансові, посадові і професійні інтереси. Можливі причини виникнення конфлікту інтересів: член КЕ може бути залучений до потенційно конкуруючого дослідницького проекту; член КЕ має доступ до джерел фінансування або інтелектуальної інформації, що дає йому можливість лобювання; особисті прихильності члена КЕ заважають бути об'єктивним при ухваленні рішень. Конфлікт інтересів виникає тоді, коли:

- приватні інтереси не співпадають з професійними;
- професійні дії або рішення можуть бути обґрунтовано поставлені під сумнів шляхом незалежної експертизи;
- конфлікт залежить від ситуації, а не від характеру дій людини;
- потенційний конфлікт інтересів повинен бути виявлений і створенні умови для його запобігання шляхом дотримання умов угоди.

СОП 004 покликаний охарактеризувати процедуру залучення КЕ фахівців як незалежних консультантів в галузі спеціальних питань для проведення експертизи конкретного протоколу дослідження. В обов'язки членів КЕ входить вибір і схвалення кандидатур незалежних консультантів у спеціальних питаннях (етика, юриспруденція, специфічні захворювання, статистика, методологія, представлення інтересів пацієнта і різних співтовариств).

Варіанти рішень КЕ

- Схвалити проведення дослідження без зауважень (у країнах ЄС застосовують термін «сприятлива оцінка» – favorable opinion, в США – «затвердити» approve).
- Схвалити проведення дослідження зі зауваженнями без повторного розгляду.
- Не дозволити проведення дослідження (зі вказівкою причин відмови).
- Повторний розгляд – після внесення змін до процедур і матеріалів дослідження.
- Відкликати раніше дане схвалення зі вказівкою причин для такого рішення.

Перелік документів для подачі в КЕ при проведенні медико-біологічних досліджень за участю людини:

1. Підписана головним дослідником і датована заява на розгляд етичних норм дослідження, що проводиться.
2. Протокол планованого дослідження і поправки до протоколу, прийняті до проведення етичної експертизи.
3. Індивідуальна реєстраційна карта.
4. Щоденники й опитувальники, які належить заповнювати учасникам дослідження.
5. Брошура досліджуваного препарату.
6. Підписані і датовані версії професійних автобіографій дослідників, що діють.
7. Матеріали (включаючи рекламні), що використовуються для залучення потенційних учасників дослідження.
8. Інформація для потенційних учасників дослідження.
9. Форма інформованої згоди.
10. Опис всіх компенсацій для учасників дослідження.
11. Опис умов страхування пацієнта.
12. Список дослідницьких центрів.
13. Усі попередні рішення, прийняті іншими КЕ.

14. Дозвіл Фармакологічного комітету на застосування даного препарату в Україні.

Таким чином, КЕ виступає як своєрідний орган контролю «корисності і безпеки знання» при проведенні біомедичних досліджень за участю людини.

У блоці СОП з захисту прав учасників дослідження розрізняють:

- СОП 013 – «Інформована згода пацієнта»;
- СОП 014 – «Відповіді на питання учасників дослідження»;
- СОП 015 – «Нарада з безпеки»;
- СОП 016 – «Експертиза звітів про небажані явища».

У розділі з захисту прав учасників дослідження першість належить **СОП 013**, метою якого є розробка стандартної схеми документів, що стосуються змісту процедури і умов отримання інформованої згоди від пацієнта на участь в дослідженні. До початку дослідження оформляється типове запрошення до участі в дослідженні, яке повинне містити формулювання про те, що участь є добровільною, вихід з дослідження не спричинить ніяких наслідків, учасник може поставити будь-які питання, що цікавлять його, і отримувати вичерпні відповіді. Дослідження проводиться відповідно до етичних принципів Гельсінкської декларації про права людини. Далі містяться відомості про захворювання, яке є предметом вивчення, з описом сучасних методів лікування даної патології. Обов'язковою типовою формою є відомості про компенсацію у разі отримання шкоди в результаті дослідження. Також типовою формою є положення про права учасників дослідження, де необхідно відобразити контактні адреси і телефони головного дослідника, а також осіб, не пов'язаних з дослідженням (наприклад представника або захисника прав інтересів учасника дослідження). Окремим документом оформляється сторінка з підписом учасника дослідження, дослідників, свідків.

Метою **СОП 014** є опис процедури взаємодії КЕ з учасниками дослідження для забезпечення захисту їх прав. При отриманні запиту секретаріат КЕ приймає перелік питань від учасника, заповнена форма передається голові КЕ. Голова залучає отриманий документ до протоколу дослідження, запрошує додаткову інформацію, дає необхідну консультацію, інформує інших членів КЕ про отриманий запит і повертається до даного питання на наступному засіданні КЕ. Оформляється форма реєстрації запиту учасника, де відбиваються питання, зроблені дії і результат запиту.

СОП 015 регламентує адміністративний процес підготовки екстреної наради і розповсюдження інструкцій з експертизи й ухвалення рішення щодо дослідницької діяльності з використанням процедури проведення екстреної наради. Перед нарадою ухвалюється рішення про її скликання на основі наступних критеріїв: проблеми, що вимагають екстреного розгляду, які можуть зробити негативний вплив на соціальну користь від дослідження; поява в ході дослідження непередбачених, серйозних небажаних явищ; загроза життю учасників дослідження. У роботі екстреної наради повинен брати участь: один член КЕ, що володіє науковими знаннями з предмета протоколу дослідження; один член КЕ, що не є науковим співробітником; один член КЕ з медичною освітою. Також необхідно призначити одного експерта, який кваліфіковано вивчить документи, представлені для розгляду.

СОП 016 розробляє інструкції після експертизи і подальшого спостереження за фактом звітів про розвиток небажаних явищ у ході дослідження, схваленого раніше КЕ. Факт розвитку будь-якого небажаного явища повинен бути оформлений дослідником або спонсором у вигляді звіту і представлений протягом 10 робочих днів від моменту розвитку небажаних явищ. Небажані ризики можуть виявлятися в ході поточного дослідження. Інформація про них повинна бути оцінена за співвідношенням ризик–користь, повідомлена в КЕ для забезпечення гарантії адекватного захисту здоров'я і життя учасників дослідження. Перед засіданням КЕ його члени розглядають і повідомляють свою думку про повноту і обсяги проведення експертизи звітів щодо небажаних явищ. Після ознайомлення з експертизою звіту і встановленні можливого зв'язку небажаних явищ із дослідженням голова КЕ або кваліфікований експерт можуть запропонувати наступне: запитати поправки до протоколу дослідження та додаткову інформацію, тимчасово зупинити або припинити дослідження. Якщо КЕ не приймає жодних дій, це фіксується у протоколі засідання КЕ, і дослідження продовжується. Якщо певні кроки були зроблені, то КЕ повідомляє про це головного дослідника або спонсора. Секретаріат КЕ готує інформаційний лист про те, які дії повинні бути прийняті відповідно до вирішення КЕ.

Таким чином, СОП із питань діяльності КЕ, експертизи, захисту прав учасників дослідження, адміністративної роботи КЕ регламентують звітність біомедичних досліджень, забезпечуючи безпеку і соціальний захист учасників дослідження.

Додаток

Гельсінкська декларація всесвітньої Медичної Асоціації Етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини як суб'єкта дослідження (59-а Генеральна асамблея ВМА, Сеул, жовтень 2008)

World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical research Involving Human Subjects

A. Вступ

1. Всесвітня медична асоціація (ВМА) розробила Гельсінкську декларацію як основу етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людини як суб'єкта дослідження, зокрема дослідження, в яких використовуються отримані від людини біологічні матеріали або персональні дані, приналежність яких будь-якій особі може бути ідентифікована.

Декларацію слід читати в цілому, і кожен з її параграфів не слід застосовувати без урахування всіх останніх, що мають до нього відношення.

2. Хоча декларація направлена в першу чергу на лікарів, ВМА заохочує використання цих принципів іншими учасниками медичних досліджень за участю людини в якості досліджуваного.

3. Обов'язок лікаря полягає в поліпшенні і охороні здоров'я людей, включаючи пацієнтів, які беруть участь в медичному дослідженні. Його знання і совість повинні бути направлені на служіння цьому обов'язку.

4. Женевська декларація ВМА визначає обов'язок лікаря такими словами: «здоров'я мого пацієнта буде моїм головним пріоритетом». Міжнародний кодекс медичної етики наголошує: «при наданні медичної допомоги лікар повинен діяти тільки на користь пацієнта».

5. Основу медичного прогресу складають дослідження, які на кінцевому етапі повинні включати дослідження за участю людини як суб'єкта. Популяціям пацієнтів, які недостатньо представлені в медичних дослідженнях, повинен бути наданий відповідний доступ для участі в них.

6. У медичних дослідженнях за участю людини як суб'єкта здоров'я учасника превалює над всіма іншими інтересами.

7. Основною метою медичних досліджень за участю людини як суб'єкта є розуміння причин, розвитку і ефектів захворювань, а також вдосконалення профілактичних, діагностичних і терапевтичних втручань (методів, процедур і терапії). Навіть якнайкращі вживані в даний час втручання повинні постійно оцінюватися шляхом проведення досліджень їх безпеки, ефективності, доступності і якості.

8. Більшість втручань в медичній практиці і в медичних дослідженнях пов'язано з ризиками і незручностями.

9. Медичні дослідження ґрунтуються на етичних стандартах, якими проголошується пошана до всіх людей і захист їх здоров'я і прав. Деякі популяції учасників дослідження особливо уразливі і потребують особливого захисту. До таких популяцій відносяться пацієнти, які не можуть самостійно дати свою згоду або відмовитися від участі в дослідженні, а також ті, які можуть дати згоду внаслідок примусових дій або недоброчинних впливів.

10. Дослідники повинні прийняти до уваги етичні, правові і адміністративні вимоги, а також стандарти, що пред'являються до проведення досліджень за участю людей своєї країни і відповідні міжнародні норми і стандарти. Ніякі національні, або міжнародні етичні, правові, адміністративні вимоги не можуть подавляти або анулювати будь-який засіб захисту учасників дослідження, що вкладено в даній декларації.

В. Принципи для всіх медичних досліджень

11. Обов'язок лікарів, які беруть участь у медичних дослідженнях, – захист життя, здоров'я, гідності, цілісності, прав на самовизначення, прав на особисте життя і конфіденційність особистої інформації учасника дослідження.

12. Медичні дослідження за участю людини повинні відповідати загальноприйнятим науковим принципам і ґрунтуватися на максимальному знанні наукової літератури, інших відповідних джерел інформації, на результатах відповідним чином проведених лабораторних дослідженнях, а також, де можливо, дослідженнях на тваринах. Необхідно також проявляти гуманність до тварин, які використовуються в дослідженні.

13. Особливу увагу необхідно приділяти при проведенні досліджень тому, що може негативно впливати на навколишнє середовище.

14. Дизайн і процедура виконання кожної експериментальної процедури, в якій задіяні люди як суб'єкти, повинні бути чітко сформульовані в протоколі дослідження. Протокол дослідження повинен містити виклад етичного обґрунтування і вказівку на те, що він відповідає принципам даної декларації. Протокол також повинен включати інформацію про джерела фінансування, спонсорів, приналежність до установи, інших можливих конфліктах інтересів, заохоченні для суб'єктів дослідження, а також положення про лікування і/або компенсації суб'єктам дослідження, яким було завдано збитки в результаті участі у випробуванні. У протоколі повинні бути описані заходи, передбачені для надання суб'єктам дослідження після його завершення доступу до видів втручання, визначених в дослідженні як сприятливі, або доступу до інших відповідних видів медичної допомоги, або інші вигоди.

15. Протокол дослідження повинен бути представлений для розгляду, винесення зауважень, рекомендацій і твердження в комісію з питань етики при проведенні дослідження до його початку. Така комісія повинна бути незалежна від дослідника, спонсора або будь-якого іншого впливу. Комісія повинна брати до уваги закони і ухвали країни (або країн), у якій повинні проводитися дослідження, а також відповідні міжнародні норми і стандарти, які, проте, не повинні подавляти або анулювати який-небудь засіб захисту учасників дослідження, що викладено в даній декларації. Комісія має право проводити моніторинг поточних досліджень. Дослідник зобов'язаний надати комісії інформацію, що підлягає моніторингу, особливо інформацію щодо серйозних небажаних явищ. У протокол не можна вносити зміни без розгляду і схвалення їх комісією.

16. Медичні дослідження за участю людей, як суб'єктів, повинні проводитися тільки кваліфікованим науково підготовленим персоналом. Дослідження на пацієнтах або здорових добровольцях повинне проводитися під спостереженням компетентного лікаря або іншого фахівця в галузі охорони здоров'я, який має відповідну кваліфікацію. Відповідальність за здоров'я учасника дослідження завжди несе лікар або інший фахівець в галузі охорони здоров'я, а не суб'єкти дослідження, навіть незважаючи на те, що вони дали згоду.

17. Проведення медичного дослідження за участю популяції або співтовариства бідних або особливо уразливих пацієнтів виправдано тільки в тому випадку, якщо дослідження відповідає потребам і пріоритетам медичної допомоги даної популяції або співтовариства і

якщо існує розумна вірогідність того, що дана популяція або співтовариство отримає вигоду від результатів дослідження.

18. Будь-якому медичному науковому дослідженню за участю людини як суб'єкта повинна передувати ретельна оцінка передбачених ризиків і незручностей для суб'єктів і співтовариств, задіяних в дослідженні, порівняно з очікуваною користю, як для них, так і для інших осіб і співтовариств, схильних до досліджуваної хвороби.

19. Будь-яке клінічне випробування повинне бути зареєстроване в базі даних, доступній для перегляду населенням, перед набором першого суб'єкта.

20. Лікарі повинні утримуватися від участі в наукових дослідженнях за участю людей, якщо вони не упевнені в тому, що можливі ризики були адекватно оцінені і можуть достатньою мірою контролюватися. Лікарі повинні припинити будь-яке дослідження, якщо виявлено, що ризики перевищують потенційну користь, або якщо є переконливий доказ позитивного і сприятливого результату.

21. Медичне дослідження за участю людини як суб'єкта повинне проводитися тільки тоді, коли важливість мети перевищує відомі ризики і незручності для суб'єкта.

22. Участь дієздатних суб'єктів у медичних дослідженнях повинна бути добровільною, хоча може бути доречно порадитися із членами сім'ї або керівниками общини. Жодна дієздатна особа не може бути включена до наукового дослідження, якщо він або вона не дали своєї добровільної згоди.

23. Повинні бути прийняті всі запобіжні засоби для захисту конфіденційності суб'єктів дослідження й їх особистої інформації, а також для мінімізації впливу дослідження на їх фізичне, психічне і соціальне благополуччя.

24. У медичному дослідженні за участю людини як суб'єкта кожен потенційний учасник повинен бути відповідним чином інформований про цілі, методи, джерела фінансування, будь-які можливі конфлікти інтересів, приналежність дослідника до установи, очікувану користь, потенційні ризики дослідження і незручності, які можуть виникнути при участі в дослідженні, а також про будь-які інші відповідні аспекти дослідження. Потенційний суб'єкт дослідження повинен бути інформований про своє право утриматися від участі в дослідженні і праві відкликати свою згоду на участь у будь-який момент без яких-небудь негативних наслідків. Особливу

увагу варто приділити особливим інформаційним потребам індивідуальних потенційних суб'єктів, а також методам, використаним для донесення інформації. Переконавшись, що потенційний суб'єкт зрозумів дану інформацію, лікар або інша персона, що має відповідну кваліфікацію, повинні попросити потенційного суб'єкта надати добровільну інформовану згоду, переважно у письмовій формі. Якщо згода учасника не може бути отримане у письмовій формі, повинна бути відповідним чином зафіксована і засвідчена його усна згода.

25. Для проведення медичних досліджень з використанням отриманих від людини біологічних матеріалів або персональних даних, приналежність яких якій-небудь особі може бути ідентифікована, лікарі повинні, як правило, просити надання згоди на отримання зразків, проведення аналізів, зберігання і/або повторне використання таких матеріалів і даних. Можуть бути ситуації, при яких неможливо або недоцільно отримати згоду для такого дослідження, або ж згода стане загрозою достовірності дослідження. У таких випадках дослідження може проводитися тільки після його розгляду і затвердження комісією з питань етики.

26. При отриманні інформованої згоди на участь в дослідженні лікар повинен бути особливо обережний в тих випадках, коли потенційний суб'єкт знаходиться в залежному положенні по відношенню до дослідника або коли існує ризик примусового отримання згоди. У такому разі інформована згода повинна бути отримана особою, яка має відповідну кваліфікацію, яка повністю незалежна від даних відносин.

27. У випадку, якщо потенційний суб'єкт дослідження є недієздатним, лікар повинен отримати інформовану згоду у законного представника. Такі особи можуть включатися в дослідження, яке, ймовірно, не принесе їм користі, тільки якщо воно направлене на поліпшення здоров'я популяції, представлені даним суб'єктом, не може бути замість цього проведено на дієздатних лицах, а ризик і незручності для випробовуваних зведені до мінімуму.

28. Коли потенційний суб'єкт дослідження, визнаний недієздатним, здатний виразити свою згоду на участь в дослідженні, дослідник повинен отримати його згоду на додаток до такої, отриманої у законного представника.

29. Дослідження за участю осіб, які фізично або психічно не здатні виразити згоду, наприклад пацієнтів, які знаходяться без сві-

домості, можуть проводитися тільки в тому випадку, якщо фізичний або психічний стан, що перешкоджає отриманню інформованої згоди, є характерною особливістю популяції дослідження. При таких обставинах лікар повинен отримати інформовану згоду у законного представника. Якщо такого представника немає і відкласти дослідження не можна, дослідження можна продовжувати без отримання інформованої згоди за умови, що особливі причини для залучення суб'єктів, які знаходяться в такому стані, що робить неможливим отримання у них інформованої згоди, вказані в протоколі дослідження, а дослідження було дозволене комісією з питань етики. Згода продовжувати участь в дослідженні повинна бути отримана якнайскоріше у суб'єкта або законного представника.

30. І автори, і редактори, і видавці мають етичні зобов'язання, що стосуються публікацій результатів дослідження. Автори повинні обнародувати результати своїх досліджень за участю людини і несуть відповідальність за цілісність і правильність своїх звітів. Вони повинні слідувати загальноприйнятим керівним принципам, що стосуються етичних аспектів при наданні інформації. Публікуватися або іншим чином ставати доступними широкій публіці повинні як позитивні, так і негативні, і дискусійні результати досліджень. У публікації повинні бути вказані джерела фінансування, приналежність до установ і конфлікти інтересів. Звіти про дослідження, не відповідні принципам, встановленим даною декларацією, не повинні прийматися до публікації.

С. Додаткові принципи при проведенні медичних досліджень, сумісних з наданням медичної допомоги

31. Лікар може суміщати медичні дослідження з наданням медичної допомоги тільки у тому випадку, коли дослідження виправдане його потенційною профілактичною, діагностичною або терапевтичною цінністю і якщо лікар має вагомі причини вважати, що участь в науковому дослідженні не нашкодить здоров'ю пацієнтів, виступаючих в ролі суб'єктів дослідження.

32. Користь, ризики, незручності й ефективність нового втручання повинні випробовуватися порівняно з кращими, використовуваними на даний момент доведеними втручаннями, за винятком наступних випадків:

- використання плацебо або відсутність лікування прийнятне в дослідженнях, коли не існує ніякого доведеного методу втручання;
- коли існують науково обгрунтовані методологічні причини, необхідності використання плацебо для визначення ефективності або безпеки втручання і пацієнти, які отримують плацебо або не отримують лікування, не мають ризику отримання серйозної або незворотної шкоди здоров'ю (треба бути дуже обережними, щоб не зловживати таким варіантом).

33. При завершенні дослідження пацієнти, які брали участь в ньому, мають право на інформацію про результати дослідження, а також право скористатися будь-якими вигодами, отриманими в результаті дослідження, наприклад доступ до втручань, визначених у дослідженні як сприятливі, або доступ до інших відповідних видів медичної допомоги, або інші вигоди.

34. Лікар повинен надати пацієнтові повну інформацію про те, які з аспектів медичної допомоги пов'язані з дослідженням. Відмова пацієнта від участі в дослідженні або вирішення пацієнта вийти з нього ніколи не повинні відбиватися на його подальших взаєминах з лікарем.

35. При лікуванні пацієнта, у випадку якщо не існує доведених втручань або вони малоефективні, після проведення експертизи лікар, який має отриману інформовану згоду пацієнта або законного представника, може застосовувати недоведене втручання, якщо, на думку лікаря, воно дає надію на врятування життя, відновлення здоров'я або полегшення страждань. У тих випадках, коли це можливо, подібне втручання повинне ставати об'єктом дослідження, розробленого для оцінки його безпеки і ефективності. У всіх випадках нову інформацію слід фіксувати і, коли прийнятно, обнародувати міжнародною групою експертів.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 23.09.2009 № 690
(у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України
12.07.2012 № 523) Зареєстровано в Міністерстві юстиції України
20 липня 2012 р. за № 1235/21547

ТИПОВЕ ПОЛОЖЕННЯ

про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, у яких проводять клінічні випробування

1. Загальні положення

1.1. Це Типове положення розроблено відповідно до статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби», з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 04 квітня 2001 року (із змінами),

«Про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для вживання людиною», принципів Належної клінічної практики (ICH GCP), міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень із залученням людини та етичного кодексу лікаря.

1.2. Це Типове положення встановлює основні вимоги до оцінки етичних і морально-правових аспектів клінічних випробувань, які можуть проводитись за участю пацієнтів (здорових добровольців), та здійснення нагляду за забезпеченням їхніх прав, безпеки, благополуччя під час участі у клінічних випробуваннях лікарських засобів комісіями з питань етики при лікувально-профілактичних закладах (далі – Комісія з питань етики).

1.3. Комісія з питань етики – незалежний орган, що діє при лікувально-профілактичному закладі, у якому проводяться клінічні випробування, до якої входять медичні/наукові спеціалісти, особи інших спеціальностей, представники громадськості, які здійснюють нагляд за дотриманням прав, безпеки, благополуччя досліджуваних пацієнтів (здорових добровольців), етичних та морально-правових аспектів проведення клінічного випробування.

1.4. Комісії з питань етики погоджують проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні за місцем їх функціонування та здійснюють моніторинг щодо дотримання етичних та морально-правових аспектів проведення клінічних випробувань у лікувально-профілактичних закладах.

II. Права та обов'язки Комісії з питань етики

2.1. Основними обов'язками Комісії з питань етики є:

2.1.1. Захист прав, безпеки та благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), залучених до клінічних випробувань лікарських засобів.

2.1.2. Захист прав та інтересів відповідальних дослідників/дослідників.

2.1.3. Забезпечення дотримання етичних та морально-правових принципів проведення клінічних випробувань у лікувально-профілактичному закладі.

2.2. Комісія з питань етики здійснює оцінку етичних та морально-правових аспектів клінічних випробувань, у тому числі процедур залучення пацієнтів (здорових добровольців) до випробування та одержання від них (їхніх законних представників або близьких родичів) інформованої згоди.

Особлива увага Комісії з питань етики приділяється залученню до клінічних випробувань малолітніх та неповнолітніх осіб, недієздатних осіб, пацієнтів у критичному і невідкладному станах.

Комісія з питань етики повинна переконатися, що:

– відповідальний дослідник/дослідник(и)/співробітники, які беруть участь у випробуванні, не чинили тиску на суб'єктів випробування;

– пацієнту (здоровому добровольцю) або законному представнику/близькому родичу надано вичерпну інформацію про суть, значимість, значення і ризик клінічного випробування, у якому вони беруть участь, та достатню кількість часу для прийняття рішення щодо участі у клінічному випробуванні;

– пацієнт (здоровий доброволець) його законний представник/близький родич одержав вичерпні відповіді на всі питання щодо клінічного випробування;

– особи, на участь у клінічних випробуваннях яких обов'язково потрібна згода їх законного представника, поінформовані в межах їх розуміння про клінічне випробування, та прийнято до уваги їхнє бажання чи небажання участі в запропонованому клінічному випробуванні.

2.3. Рішення Комісії з питань етики оформлюється протоколом, що є погодженням щодо проведення клінічного випробування та містить таку інформацію:

– повну назву та ідентифікацію протоколу клінічного випробування та/або поправок до нього;

- перелік розглянутих документів з їх ідентифікацією;
- прізвище, ім'я, по батькові особи або найменування організації, що надала матеріали клінічного випробування на розгляд;
- місце(я) проведення клінічного випробування та прізвище(а), ім'я (імена), по батькові відповідального(их) дослідника/дослідника(ів);
- рішення про погодження або мотивовану відмову у проведенні клінічного випробування;
- дату прийняття рішення;
- рекомендації Комісії з питань етики (за потреби);
- список членів Комісії з питань етики, що брали участь у засіданні та голосуванні;
- дату та візу Голови Комісії з питань етики або іншої уповноваженої особи.

2.4. Комісії з питань етики контролюють поінформованість досліджуваного про суть, значення і ризики для нього у зв'язку з його участю у клінічному випробуванні.

2.5. Комісії з питань етики перевіряють усі методи інформування та залучення пацієнтів (здорових добровольців) до клінічних випробувань лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі та надають інформацію щодо виявлених порушень до Центру.

2.6. Комісії з питань етики зберігають документи, що стосуються проведення клінічного випробування, протягом не менше трьох років після його завершення, а потім передають в архів лікувально-профілактичного закладу.

2.7. Комісії з питань етики надають на офіційні запити копію Положення, а також інформацію щодо складу та стандартних операційних процедур.

2.8. Комісії з питань етики мають право:

2.8.1. Запитувати у відповідального дослідника/дослідника додаткові матеріали щодо клінічного випробування (за потреби).

2.8.2. Запитувати у відповідального дослідника/дослідника інформацію про всі доповнення та зміни, що вносяться до матеріалів клінічного випробування, відхилення та ускладнення, конфліктні ситуації, пов'язані з порушенням прав, безпеки, благополуччя досліджуваних пацієнтів (здорових добровольців), етичних та морально-правових аспектів у процесі проведення клінічного випробування в лікувально-профілактичному закладі.

2.8.3. Отримувати звіти про стан проведення клінічного випробування.

2.8.4. Подавати письмові пропозиції до Центру про можливість розгляду питання щодо тимчасового або повного зупинення клінічного випробування лікарського засобу в лікувально-профілактичному закладі у разі порушення прав, безпеки, благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), досліджуваних, етичних та морально-правових аспектів у процесі проведення клінічного випробування в лікувально-профілактичному закладі.

2.8.5. Брати участь у проведенні конференцій, симпозіумів, семінарів, шкіл стосовно етичних та морально-правових аспектів проведення клінічних випробувань.

2.8.6. Розробляти та подавати до Центру та ЦОВВ пропозиції щодо удосконалення діяльності Комісій з питань етики.

III. Склад та порядок роботи Комісій з питань етики

3.1. До складу Комісій з питань етики входить не менше п'яти осіб (у тому числі не менше однієї особи, що не є науковцем, не менше однієї особи, що не є співробітником медичного закладу, де проводиться клінічне випробування).

Комісії з питань етики повинні включати достатню кількість осіб, що володіють необхідним сумарним досвідом і кваліфікацією для здійснення нагляду за дотриманням прав, безпеки, благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), досліджуваних, етичних та морально-правових принципів у процесі проведення клінічного випробування.

До складу Комісій з питань етики мають входити і чоловіки, і жінки.

3.2. Персональний склад Комісії з питань етики формує та затверджує керівник лікувально-профілактичного закладу.

3.3. Комісію з питань етики очолює Голова.

Голова, його заступник та відповідальний секретар обираються на першому засіданні відкритим голосуванням простою більшістю голосів.

3.4. Комісії з питань етики діють відповідно до законодавства, Положення та стандартних операційних процедур, що затверджуються на засіданні Комісії з питань етики при ЛПЗ.

3.5. Стандартні операційні процедури Комісій з питань етики включають:

- порядок визначення складу Комісії з питань етики;
- порядок планування та проведення засідань, інформування членів Комісії з питань етики про засідання, вимоги до кворуму;

– порядок моніторингу щодо забезпечення захисту прав, безпеки, благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), досліджуваних, етичних та морально-правових аспектів у процесі проведення клінічного випробування в даному лікувально-профілактичному закладі;

– порядок можливої взаємодії з Комісіями з питань етики за принципом єдиної думки.

3.6. Формою роботи Комісії з питань етики є засідання. Засідання проводяться з періодичністю, що визначається стандартною операційною процедурою.

3.7. Засідання є правомочним, якщо на ньому присутні більше половини членів Комісії з питань етики.

3.8. Рішення Комісії з питань етики приймається відкритим голосуванням простою більшістю голосів членів Комісії з питань етики, присутніх на засіданні. При рівній кількості голосів голос Голови є вирішальним.

Рішення Комісії з питань етики оформляється протоколом, який підписують Голова та відповідальний секретар.

3.9. Організаційно-технічне забезпечення діяльності Комісії з питань етики здійснюється лікувально-профілактичним закладом, при якому вона діє.

ЗАКОН УКРАЇНИ

Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо клінічних випробувань лікарських засобів (*Відомості Верховної Ради України, 2011, № 45, ст. 479*).

Верховна Рада України **постановляє**:

1. Внести зміни до таких законодавчих актів України:

1) частину третю статті 281 Цивільного кодексу України (435–15) (Відомості Верховної Ради України, 2003 р., № 40-44, ст. 356) доповнити абзацом другим такого змісту: «Клінічні випробування лікарських засобів проводяться відповідно до закону»;

2) у Законі України «Про лікарські засоби» (123/96-ВР) (Відомості Верховної Ради України, 1996 р., № 22, ст. 86): у статті 7:

у другому реченні частини першої слово «спеціалізованих» виключити;

у частині шостій слово "спеціалізованого" виключити;

у статті 8: частину першу викласти в такій редакції: «Клінічні випробування лікарських засобів проводяться за участю повнолітньої дієздатної особи – пацієнта (добровольця) у разі наявності її письмової згоди на участь у проведенні таких випробувань»;

після частини першої доповнити п'ятьма новими частинами такого змісту: «Клінічні випробування лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої особи можуть проводитися лише у разі, якщо відповідний лікарський засіб призначений для лікування дитячих захворювань або якщо метою клінічних випробувань є оптимізація дозування чи режиму застосування лікарського засобу відповідно для малолітніх або неповнолітніх осіб.

Клінічні випробування лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої особи, метою яких є оптимізація дозування чи режиму застосування лікарського засобу для таких осіб, проводяться після завершення клінічних випробувань відповідних лікарських засобів за участю повнолітніх дієздатних осіб.

Клінічні випробування лікарських засобів за участю малолітньої особи можуть проводитися у порядку, передбаченому законом, за наявності письмової згоди її батьків та за умови надання малолітній особі відповідної інформації в доступній для неї формі, а за участю неповнолітньої особи – у разі наявності її письмової згоди та письмової згоди її батьків. У разі проведення клінічних

випробувань за участю малолітніх та неповнолітніх осіб відповідна інформація направляється до органів опіки та піклування за місцем постійного проживання таких осіб у порядку, встановленому Міністерством охорони здоров'я України.

Забороняється проведення клінічних випробувань лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої особи, яка позбавлена батьківського піклування, усиновленої дитини або дитини-сироти.

Клінічні випробування лікарських засобів за участю особи, яка судом визнана недієздатною або цивільна дієздатність якої обмежена у зв'язку з психічним захворюванням, можуть проводитися лише у випадках, якщо лікарський засіб призначений для лікування психічних захворювань, за умови наукового обґрунтування переваги можливого успіху зазначених випробувань над ризиком спричинення тяжких наслідків для здоров'я або життя такої особи, у разі наявності письмової згоди її опікунів».

У зв'язку з цим частини другу-п'яту вважати відповідно частинами сьомою-десятою.

2. Цей Закон набирає чинності з дня, наступного за днем його опублікування.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 23.09.2009 № 690
(у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України
12.07.2012 № 523) Зареєстровано в Міністерстві юстиції України
20 липня 2012 р. за № 1235/21547

ПОРЯДОК

проведення клінічних випробувань лікарських засобів
та експертизи матеріалів клінічних випробувань

I. Загальні положення

1.1. Цей Порядок розроблений відповідно до статей 3, 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист персональних даних», з урахуванням вимог Директив Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 04 квітня 2001 року, 2001/83/ЄС від 06 листопада 2001 року, Постанов Європейського Парламенту та Ради 1901/2006 від 12 грудня 2006 року та 1902/2006 від 20 грудня 2006 року, ICH GCP, міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень із залученням людини та етичного кодексу лікаря.

1.2. Цей Порядок встановлює основні вимоги до проведення клінічних випробувань лікарських засобів, які можуть проводитись за участю пацієнтів (добровольців) за повною або скороченою програмою, у тому числі до випробувань біодоступності/біоеквівалентності, а також міжнародних багаточентрових клінічних випробувань.

1.3. Цей Порядок поширюється на всі види клінічних випробувань лікарських засобів, за винятком неінтервенційних досліджень та клінічних досліджень, які проводяться без участі фармацевтичних компаній у рамках науково-дослідницьких робіт.

Цей Порядок не поширюється на всі види клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів, у тому числі стовбурових клітин хордової (пуловинної) крові.

1.4. Проведення експертизи матеріалів клінічних випробувань, а також проведення клінічного аудиту клінічного випробування лікарських засобів покладено на ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (далі – Центр).

II. Визначення термінів

2.1. У цьому Порядку терміни вживаються у такому значенні: багаточентрове клінічне випробування (дослідження) – випробування лікарського засобу відповідно до єдиного протоколу клінічного випробування, що проводиться більш ніж в одному місці проведення дослідження;

- біодоступність – швидкість та ступінь, з якими діюча речовина або її активний компонент абсорбується (усмоктується) з лікарської форми і стає доступною в місці дії;
- біоеквівалентність – два лікарських засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їхні біодоступності після введення в одній і тій самій молярній дозі подібні до такого ступеня, що ефекти цих препаратів щодо ефективності та безпечності будуть по суті однаковими;
- близькі родичі – фізичні особи, природний зв'язок між якими ґрунтується на походженні один від одного або від спільних предків і має правове значення у випадках, передбачених законодавством. Близькими родичами є чоловік/дружина, батьки, діти, рідні брати і сестри;
- брошура дослідника – реферативний виклад доклінічних та клінічних даних про досліджуваний лікарський засіб, які мають значення для його вивчення на людині;
- виробник лікарського засобу – юридична особа, яка здійснює хоча б один з етапів виробництва лікарського засобу, уключаючи пакування;
- досліджуваний (суб'єкт дослідження) – пацієнт (здоровий доброволець), який згідно з чинним порядком бере участь у клінічному випробуванні;
- досліджуваний лікарський засіб – лікарська форма активної субстанції або плацебо, що вивчається або використовується для порівняння у клінічних випробуваннях, уключаючи препарати, на які вже видане реєстраційне посвідчення, але вони використовуються або виготовляються (складені або упаковані) в інший спосіб порівняно із зареєстрованою лікарською формою, або використовуються за незареєстрованими показами, або ж використовуються для отримання додаткової інформації про зареєстровану форму лікарського засобу;

- дослідник/співдослідник – лікар, який має достатню професійну підготовку та досвід лікування пацієнтів, знає правила належної клінічної практики та відповідні нормативно-правові акти. Дослідник несе відповідальність за проведення у місці дослідження клінічного випробування лікарського засобу. Якщо клінічне випробування проводиться групою осіб у певному місці проведення дослідження, один із дослідників визначається відповідальним керівником дослідницької групи і може називатися відповідальним дослідником;
- досьє досліджуваного лікарського засобу – інформація щодо якості кожного досліджуваного лікарського засобу, у тому числі препаратів порівняння та плацебо, а також дані доклінічних досліджень та відомості про попередні клінічні випробування або клінічне застосування досліджуваного лікарського засобу;
- експертиза матеріалів клінічного випробування – перевірка, аналіз та оцінка матеріалів клінічного випробування лікарського засобу з метою підготовки мотивованих висновків щодо проведення клінічного випробування / щодо суттєвої поправки;
- заклад охорони здоров'я (лікувально-профілактичний заклад) (далі – ЛПЗ) – юридична особа будь-якої форми власності та організаційно-правової форми або її відокремлений підрозділ, основними завданнями яких є забезпечення медичного обслуговування населення на основі відповідної ліцензії та професійної діяльності медичних (фармацевтичних) працівників;
- законні представники – батьки, усиновлювачі, батьки-вихователі, опікуни, піклувальники, представники закладів, які виконують обов'язки опікунів та піклувальників;
- заявник клінічного випробування – фізична або юридична особа (наприклад, спонсор, контрактна дослідницька організація), яка подає заяву до Центру для одержання висновку щодо проведення клінічного випробування / щодо суттєвої поправки. Заявник, якщо він не є спонсором, може подавати заяву лише за наявності доручення, виданого спонсором, з чітко визначеними делегованими повноваженнями;
- звіт про клінічне випробування – надані в письмовій формі результати клінічного випробування та їх аналіз;

- ідентифікаційний код досліджуваного/номер – унікальний ідентифікатор, що присвоюється дослідником кожному суб'єкту випробування для забезпечення його анонімності та використовується замість прізвища у матеріалах клінічного випробування;
- індивідуальна реєстраційна форма (далі – ПФ) – друкований, електронний або оптичний документ, призначений для внесення в нього всієї передбаченої протоколом клінічного випробування інформації, яка підлягає передачі спонсору, щодо кожного досліджуваного;
- інформована згода – рішення взяти участь у клінічному випробуванні, яке має бути складено в письмовій формі, датоване та підписане, приймається добровільно після належного поінформування про характер клінічного випробування, його значення, вплив та ризик, відповідним чином документально оформляється особою, яка спроможна дати згоду, або її законним представником (близьким родичем); у виняткових випадках, якщо відповідна особа неспроможна писати, вона може дати усну згоду в присутності щонайменше одного свідка, який засвідчує згоду суб'єкта дослідження в письмовій інформованій згоді;
- клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу – науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, у тому числі для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності;
- клінічний аудит клінічного випробування – процедура офіційної перевірки Центром матеріалів (документів) клінічного випробування, приміщень, устаткування та обладнання, записів, систем гарантії безпеки, якості та інших ресурсів, які мають відношення до клінічного випробування і які можуть міститися у лікувально-профілактичному закладі, лабораторіях, приміщеннях спонсора або контрактно-дослідницької організації тощо;

- комісія з питань етики при лікувально-профілактичному закладі (далі – комісія з питань етики) – незалежний орган, що діє при закладі охорони здоров'я (лікувально-профілактичному закладі), де проводяться клінічні випробування, який включає медичних/наукових спеціалістів, осіб інших спеціальностей, представників громадськості, які здійснюють нагляд за дотриманням прав, безпекою, благополуччям досліджуваних пацієнтів (здорових добровольців), етичних та морально-правових принципів проведення клінічного дослідження.

Комісія з питань етики при закладі охорони здоров'я (лікувально-профілактичному закладі) на підставі оцінки етичних та морально-правових принципів погоджує проведення клінічного випробування безпосередньо у місці його проведення, що розташовується на базі ЛПЗ, при якому створена і діє ця комісія;

- контрактна дослідницька організація – фізична або юридична особа, яка в рамках угоди зі спонсором виконує одну чи більше його функцій (повноважень) у клінічному випробуванні й діє на підставі доручення, виданого спонсором, з чітко визначеними делегованими повноваженнями;
- лікарські засоби – речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;
- місце проведення випробування (далі – МПВ) – місце, де безпосередньо проводиться основна діяльність, пов'язана з клінічним випробуванням (включення пацієнтів, лікування, спостереження тощо), у лікувально-профілактичному закладі;
- монітор – особа, призначена спонсором або контрактною дослідницькою організацією, яка контролює проведення клінічного випробування відповідно до протоколу клінічного випробування;
- неінтервенційне дослідження – дослідження, у якому лікарські засоби призначаються звичайним способом відповідно до затверджені інструкції з медичного застосування. Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі клінічного дослідження заздалегідь не передбачено, а призначення лікарського засобу 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;

- непередбачувана побічна реакція – побічна реакція, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, з брошурою дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або з інструкцією з медичного застосування/короткою характеристикою для зареєстрованого лікарського засобу);
- пацієнт (здоровий доброволець) – особа, яка може бути залучена як досліджувана до клінічного випробування лікарського засобу;
- первинні медичні документи – оригінальні документи, дані і записи (наприклад, медичні карти стаціонарних хворих, медичні карти амбулаторних хворих, лабораторні записи, службові записки, щоденники досліджуваних або опитувальники, журнали видачі лікарських препаратів, роздруківки приладів, верифіковані та засвідчені копії або розшифровки фонограм, мікрофіші, фотографічні негативи, мікроплівки або магнітні носії, рентгенівські знімки, адміністративні документи, записи, що зберігаються в аптеці, лабораторії та у відділенні інструментальної діагностики, осіб, які беруть участь у клінічному випробуванні, тощо);
- побічна реакція – у межах клінічного випробування лікарського засобу (оригінального/генеричного) або його вивчення за новим використанням, особливо в разі, якщо терапевтичні дози лікарського засобу не встановлені, до побічних реакцій на лікарський засіб треба відносити всі негативні та непередбачувані відповіді на введення лікарського засобу будь-якої дози.

Термін "відповідь на введення лікарського засобу" означає, що існує принаймні припустима вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу та побічною реакцією, тобто взаємозв'язок не можна виключити.

Щодо зареєстрованих лікарських засобів цей термін означає всі негативні або непередбачувані реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу у звичайних дозах з метою профілактики, діагностики або лікування захворювань, відновлення, корекції або впливу на фізіологічні функції;

- побічне явище – будь-який несприятливий медичний прояв у досліджуваного, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу. Побічним явищем може бути будь-який небажаний та непередбачуваний прояв (у тому числі зміни лабораторних даних), симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням (досліджуваного) лікарського засобу, незалежно від того, пов'язано це з прийомом (досліджуваного) лікарського засобу чи ні;
- поправка до протоколу клінічного випробування – письмовий опис змін або формальне роз'яснення тексту протоколу клінічного випробування;
- протокол клінічного випробування – документ, який описує завдання, методологію, процедури, статистичні аспекти та організацію клінічного випробування, а також, як правило, раніше отримані дані щодо досліджуваного лікарського засобу та обґрунтування клінічного випробування;
- серйозна побічна реакція або серйозне побічне явище – будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), який призводить до смерті; являє загрозу життю; вимагає госпіталізації або продовження терміну існуючої госпіталізації; призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності, до вроджених аномалій чи вад розвитку;
- спонсор – юридична або фізична особа, яка несе відповідальність за ініціацію та організацію клінічного випробування лікарського засобу та/або його фінансування;
- суттєва поправка до протоколу клінічного випробування – поправка до протоколу клінічного випробування вважається суттєвою, якщо вона може мати істотний вплив на безпеку або фізичний чи психічний стан пацієнта (здорового добровольця), що бере участь у клінічному випробуванні, або вплинути на наукове значення дослідження;
- уповноважена особа з якості (виробника) – фізична особа, призначена виробником, яка відповідає за гарантію того, що кожна серія лікарського засобу вироблена з дотриманням основних принципів належної виробничої практики, проконтрольована відповідно до специфікацій на препарат і дає дозвіл на реалізацію або на клінічні дослідження кожної серії лікарського засобу.

2.2. Інші терміни у цьому Порядку вживаються у значеннях, наведених в Основах законодавства України про охорону здоров'я, Законі України «Про лікарські засоби», Сімейному кодексі України та інших нормативно-правових актах.

III. Загальні принципи проведення клінічних випробувань

3.1. Усі клінічні випробування проводяться відповідно до міжнародних етичних принципів із забезпеченням захисту прав, безпеки та благополуччя досліджуваних. Клінічне випробування може проводитись тільки в тому випадку, якщо очікувана користь виправдовує ризик.

3.2. Клінічні випробування лікарських засобів проводяться з метою встановлення або підтвердження ефективності та нешкідливості лікарського засобу. Вони можуть проводитись у ЛПЗ, які визначаються Центральним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я (далі – ЦОВВ), на підставі позитивного висновку експертизи матеріалів щодо проведення клінічного випробування, який надається Центром (далі – Висновок) та затверджується ЦОВВ.

3.3. Усі особи, які долучаються до проведення клінічного випробування, повинні мати належну освіту, професійну підготовку й досвід для виконання функцій та обов'язків, пов'язаних з клінічним випробуванням.

3.4. Вибір дослідників та ЛПЗ покладається на спонсора. Вимоги до дослідників та ЛПЗ наведено в розділі V цього Порядку.

Спонсор може делегувати будь-які або всі свої функції контрактній дослідницькій організації. При цьому спонсор залишається відповідальним за ініціацію та проведення клінічного випробування та за інформацію, яка була зібрана в результаті клінічного випробування.

3.5. Усі клінічні випробування розпочинаються після отримання позитивного Висновку, затвердженого ЦОВВ, та протоколу комісії(й) з питань етики при ЛПЗ, де безпосередньо має проводитися клінічне випробування щодо погодження даного клінічного випробування, що є підставою для початку його проведення.

3.6. Забезпечення конфіденційності документів, що можуть ідентифікувати особу досліджуваного, є необхідною умовою для захисту прав досліджуваного.

3.7. Планування, проведення та звітність усіх клінічних випробувань, у тому числі досліджень з оцінки біоеквівалентності, здійс-

нюються з дотриманням вимог та принципів Належної клінічної практики (GCP).

3.8. Якщо досліджуваний лікарський засіб належить до наркотичних засобів, психотропних речовин або прекурсорів, проведення клінічного випробування здійснюється також з дотриманням вимог законодавства про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори.

3.9. Для забезпечення якості усіх аспектів клінічного випробування використовується система певних процедур.

3.10. Реєстрація, обробка і збереження отриманої під час клінічного випробування інформації мають забезпечувати коректне надання, інтерпретацію і верифікацію даних.

Перелік основних документів клінічного випробування, які зберігаються у ЛПЗ/місці проведення випробування та у спонсора, наведено в додатку 1 до цього Порядку, ці документи мають зберігатися не менше ніж 15 років після завершення клінічного випробування у архівному приміщенні.

3.11. Виробництво та збереження досліджуваного лікарського засобу, а також поводження з ним здійснюються у встановленому законодавством порядку з дотриманням вимог Належної виробничої практики (GMP) та Належної клінічної практики (GCP).

Основні вимоги до маркування досліджуваного лікарського засобу наведені у розділі VI цього Порядку. Досліджуваний лікарський засіб використовується тільки відповідно до затвердженого протоколу клінічного випробування.

3.12. На будь-якому етапі клінічного випробування або після його завершення Центр може провести клінічний аудит клінічного випробування відповідно до розділу XIII цього Порядку.

IV. Основні вимоги до захисту досліджуваних

1. Загальні положення про захист досліджуваних

1.1. Захист досліджуваних забезпечується шляхом оцінки співвідношення ризик/користь як перед проведенням кожного клінічного випробування, в тому числі на підставі попередніх проведених досліджень, так і під час його проведення шляхом нагляду з боку Центру та комісії з питань етики при ЛПЗ.

1.2. Забезпечується особливий захист пацієнтів, які неспроможні дати інформовану згоду на участь у клінічному випробуванні. Такі пацієнти не включаються в клінічне дослідження, якщо його можна

провести за участю осіб, які спроможні особисто надати інформовану згоду.

Пацієнти, які неспроможні дати інформовану згоду, включаються в клінічне випробування тільки тоді, коли є підстави очікувати, що застосування досліджуваного лікарського засобу принесе безпосередню користь пацієнту і вона буде перевищувати ризик.

У випадках, коли до клінічного випробування залучаються пацієнти, які в силу свого клінічного стану неспроможні особисто дати інформовану згоду, необхідно отримати інформовану згоду законного представника, а у разі його відсутності – близьких родичів. У протоколі клінічного дослідження або в поправці до нього повинна бути описана процедура отримання інформованої згоди пацієнта після того, як у нього буде відновлена спроможність особисто дати інформовану згоду.

1.3. Клінічне випробування може проводитися у разі, коли:

1.3.1 очікуваний ризик і незручності були зважені стосовно очікуваної користі для досліджуваних (пацієнтів/здорових добровольців);

1.3.2 досліджуваний або, якщо він не здатний особисто дати інформовану згоду, його законний представник, а в разі відсутності законного представника у пацієнтів, які перебувають у критичному та невідкладному станах, – близький родич мав можливість під час розмови з відповідальним дослідником/дослідником, відповідальним за отримання інформованої згоди, зрозуміти мету, ризик і незручності клінічного випробування, а також умови, за яких воно буде проводитися;

1.3.3 права досліджуваного на фізичне і психічне благополуччя, таємницю особистого життя і захист персональних даних забезпечені відповідно до вимог законодавства;

1.3.4 у виняткових випадках, якщо особа не в змозі писати/читати, то нею може бути дана усна згода в присутності мінімум одного свідка, який письмово засвідчує згоду пацієнта в інформованій згоді;

1.3.5 за бажанням досліджуваний (законний представник/близький родич, що підписав інформовану згоду) у будь-який час може без будь-якої шкоди для себе (досліджуваного) припинити участь у клінічному випробуванні;

1.3.6 укладено договір страхування відповідальності заявника на випадок нанесення шкоди життю та здоров'ю досліджуваного.

При цьому для забезпечення захисту прав досліджуваного звертається увага щодо наявності у договорі страхування таких позицій:

- страховому захисту підлягають усі пацієнти (здорові добровольці), які мають намір взяти участь у клінічних випробуваннях і які у встановленому порядку підписують інформовану згоду;
- строк дії договору страхування визначається сторонами цього договору, при цьому враховуються особливості протоколу клінічного випробування та фармакологічні характеристики досліджуваного лікарського засобу, та в будь-якому випадку він не може бути меншої тривалості, ніж саме клінічне дослідження;
- не допускається дострокове розірвання сторонами договору страхування та внесення до нього змін без повідомлення Центру;
- визначення реальних витрат на відшкодування можливої шкоди здоров'ю та життю досліджуваного з урахуванням кращої вітчизняної практики в інтересах досліджуваного;
- при укладанні договору страхування не допускається встановлення штучних перешкод та обмежень у виплаті страхового відшкодування: визначення нереальних строків повідомлення страхової компанії про страховий випадок, попереднє підтвердження його та розміру збитків рішенням суду або висновками органів охорони здоров'я, встановлення франшизи тощо.

1.4. При виникненні будь-якої побічної реакції, що може розцінюватися як страховий випадок, відповідальний дослідник/дослідник має невідкладно, але не пізніше ніж протягом двох календарних днів з дати отримання інформації про виникнення побічної реакції, інформувати про це спонсора.

1.5. Спонсор протягом 7 календарних днів з дати, коли про це стало відомо, направляє відповідне повідомлення до страхової компанії та Центру.

1.6. Досліджуваний або законний представник/близькі родичі можуть й ініціативно (що має бути зазначено в інформованій згоді) протягом 9 календарних днів повідомити відповідну страхову компанію про факт настання побічної реакції для оцінки її як страхового випадку.

2. Надання інформації пацієнтам (здоровим добровольцям) про клінічне випробування та одержання від них інформованої згоди.

2.1. Пацієнти (здорові добровольці), яких планується залучити до клінічного випробування, мають отримати достатньо інформації про мету та суть клінічного випробування. Відповідальний дослідник/дослідник, відповідальний за отримання інформованої згоди, інформує пацієнта (здорового добровольця), а якщо той неспроможний самостійно дати інформовану згоду, його законного представника/близького родича, щодо всіх аспектів клінічного випробування.

2.2. Рішення пацієнта (здорового добровольця) або його законного представника/близького родича щодо прийняття участі або продовження участі в клінічному випробуванні має бути прийняте ним самостійно й вільно, без будь-якого тиску на нього.

2.3. Письмова та усна інформація про клінічне випробування не повинні містити висловлювань, що змушують пацієнта (здорового добровольця), а також його законного представника/близького родича відмовитись від своїх прав, що звільняють дослідника, спонсора клінічного випробування від відповідальності за заподіяну шкоду.

2.4. Письмові матеріали та усна інформація про клінічне випробування не повинні містити спеціальних термінів і мають бути зрозумілі пацієнту (здоровому добровольцю) або законному представнику/близькому родичу.

2.5. Дослідник надає пацієнту (здоровому добровольцю) або законному представнику/близькому родичу достатню кількість часу для прийняття рішення про участь у клінічному випробуванні. Пацієнт (здоровий доброволець) або законний представник/близький родич повинен одержати вичерпні відповіді на всі питання щодо клінічного випробування.

2.6. У письмовій та усній інформації, що надається пацієнту (здоровому добровольцю) або законному представнику/близькому родичу, зазначається інформація щодо:

- дослідницького характеру клінічного випробування;
- завдань клінічного випробування;
- досліджуваного лікарського засобу, в тому числі стосовно вірогідності побічних реакцій та можливості залучення до однієї з груп клінічного випробування;
- процедур проведення клінічного випробування;
- прав та обов'язків досліджуваного;

- незручностей для досліджуваного, а також очікуваного ризику та очікуваної користі;
- клінічного випробування, яке не носить лікувального характеру;
- інших видів медикаментозного або немедикаментозного лікування, що можуть бути призначені досліджуваному;
- компенсації та/або лікування, на які досліджуваний може розраховувати у разі завдання шкоди його здоров'ю під час клінічного випробування;
- розміру виплат досліджуваному, якщо такі передбачені;
- витрат досліджуваного, якщо такі очікуються, пов'язані з його участю в клінічному випробуванні;
- добровільної участі у клінічному випробуванні і що досліджуваний може відмовитися від неї в будь-який момент без пояснень, без будь-яких санкцій або обмежень його прав;
- прав представників Центру, комісії з питань етики та спонсора стосовно безпосереднього доступу до інформації у первинній медичній документації досліджуваного для перевірки процедур та/або даних клінічного випробування та/або її обробки, не порушуючи при цьому анонімності досліджуваного;
- своєчасності ознайомлення досліджуваного або його законного представника з новою інформацією, що може вплинути на бажання досліджуваного продовжити участь у клінічному випробуванні;
- осіб, до яких можна звернутися для одержання додаткової інформації про клінічне випробування і права досліджуваного, а також фізичних та/або юридичних осіб, з якими досліджуваний може зв'язатися у разі завдання шкоди його здоров'ю під час клінічного випробування;
- обставин та/або причин, через які участь досліджуваного у клінічному випробуванні може бути припинена;
- тривалості участі досліджуваного у клінічному випробуванні;
- приблизної кількості досліджуваних, що братимуть участь у клінічному випробуванні.

Відомості про досліджуваного зберігаються в таємниці та обробляються в межах клінічного випробування у знеособленому вигляді.

2.7. До початку участі в клінічному випробуванні пацієнт (здоровий доброволець) або його законний представник/близький родич, а також відповідальний дослідник/дослідник, відповідальний за

отримання інформованої згоди, підписують та власноручно датують два примірники інформованої згоди, один з яких залишається відповідальному досліднику/досліднику, а другий передається досліджуваному. Обов'язково має бути зазначено, що згода надана досліджуванним (законним представником/близьким родичем) добровільно на підставі одержаної повної інформації про клінічне випробування.

2.8. При залученні до клінічного випробування (терапевтичного або нетерапевтичного) осіб, на участь яких обов'язково потрібне погодження їх батьків/законного представника/близького родича (наприклад, малолітні або неповнолітні, недієздатні особи), ці особи інформуються в межах їх розуміння, а неповнолітні власноруч підписують і датують інформовану згоду.

2.9. Один примірник підписаної та датованої інформованої згоди зберігається у відповідального дослідника/дослідника (у архівному приміщенні) протягом не менше 15 років після завершення відповідного клінічного випробування.

2.10. Якщо пацієнт перебуває в критичному або невідкладному стані, що не дає можливості отримати у нього інформовану згоду на участь у клінічному випробуванні, така згода отримується у його законного представника/близького родича.

У разі неможливості одержання інформованої згоди у пацієнта і відсутності його законного представника/близького родича залучення таких пацієнтів до клінічного випробування не допускається, їм має надаватися медична допомога у встановленому порядку.

2.11. Інформована згода має також містити згоду пацієнта (здорового добровольця) або його законного представника/близького родича на обробку його персональних даних, а саме інформацію щодо:

- мети обробки персональних даних;
- складу та змісту персональних даних;
- володільця персональних даних пацієнта;
- доступу до персональних даних третіх осіб.

2.12. Уся інформація в інформованій згоді викладається зрозумілою пацієнту або здоровому добровольцю/законному представнику/близькому родичу мовою.

2.13. Порядок надання інформації про клінічне випробування пацієнту (здоровому добровольцю)/законному представнику/близькому

родичу, а також отримання інформованої згоди від нього можуть перевірятися Центром, комісією з питань етики при ЛПЗ та спонсором.

2.14. Досліджуваний (законний представник/близький родич) у разі порушення прав досліджуваного під час проведення клінічного випробування може звернутися до спонсора, Центру, комісії з питань етики при ЛПЗ, ЦОВВ або до суду в установленому законодавством порядку.

2.15. Інтереси досліджуваних (пацієнтів/здорових добровольців) завжди переважають над інтересами науки і суспільства.

3. Клінічні випробування за участю малолітніх та неповнолітніх дітей

3.1. Клінічні випробування за участю малолітніх (до 14 років) та неповнолітніх (від 14 до 18 років) дітей проводяться у разі:

а) отримання письмової інформованої згоди обох батьків;

б) надання доступної для розуміння малолітньою та неповнолітньою дитиною письмової та усної інформації про клінічне дослідження. Якщо малолітній спроможний, він усно дає свою згоду на участь у клінічному дослідженні.

Неповнолітній пацієнт особисто підписує та датує інформовану згоду. Відповідальний дослідник/дослідник, відповідальний за отримання інформованої згоди, урахує явне бажання малолітньої та неповнолітньої дитини взяти участь, або відмовитися від участі в клінічному дослідженні, або вийти з нього в будь-який час;

в) відсутності використання будь-яких заохочень або стимулів, крім компенсації у разі завдання шкоди здоров'ю під час клінічного випробування;

г) малолітні та неповнолітні діти одержать безпосередню користь від участі у клінічному випробуванні, якщо:

– клінічне випробування необхідне для підтвердження даних, отриманих під час інших клінічних випробувань, які проводились на дорослих, або для підтвердження даних, отриманих за допомогою інших методів дослідження;

– клінічне випробування стосується захворювань, від яких страждають малолітні та неповнолітні діти;

– клінічне випробування має такі особливості, що його можна проводити тільки за участю малолітніх та неповнолітніх дітей;

г) планування клінічних випробувань здійснено таким чином, що мінімізовані біль, дискомфорт, страх і ризик. Поріг ризику і ступінь дискомфорту, болю чітко визначаються і постійно відстежуються.

3.2. Інформація про залучення до клінічних випробувань малолітніх та неповнолітніх дітей надається в довільній формі, але з обов'язковим зазначенням прізвища, імені та по батькові, віку дитини, прізвищ, імен та по батькові батьків, місця проживання дитини, наявності інформованої згоди, короткого викладення суті клінічного випробування та з обов'язковою позначкою, що інформація, яка надається, є конфіденційною. Ця інформація направляється відповідальним дослідником/дослідником до органів опіки та піклування за місцем постійного проживання дитини протягом доби з дати отримання інформованої згоди на участь у клінічному випробуванні відповідно до підпунктів «а», «б» пункту 3.1 цієї глави.

3.3. Забороняється проведення клінічних випробувань лікарських засобів за участю малолітньої або неповнолітньої дитини, яка позбавлена батьківського піклування, усиновленої дитини або дитини-сироти.

3.4. Інтереси малолітніх та неповнолітніх дітей переважають над інтересами науки і суспільства.

4. Клінічні випробування за участю недієздатних досліджуваних, які неспроможні самостійно дати інформовану згоду.

4.1. Клінічні випробування за участю недієздатних пацієнтів проводяться, якщо:

- отримано інформовану згоду законного представника/близького родича (згода може бути в будь-який момент відкликана без негативних для досліджуваного наслідків);
- недієздатним пацієнтом одержано інформацію про клінічне випробування, пов'язані з ним ризик і користь у формі, доступній для його розуміння;
- відповідальним дослідником/дослідником, відповідальним за отримання інформованої згоди, враховано бажання недієздатного пацієнта узяти участь, або відмовитися від участі в клінічному випробуванні, або вийти з нього в будь-який момент;
- не використовуються будь-які заохочення або стимули, крім компенсації у разі завдання шкоди здоров'ю досліджуваного під час клінічного випробування;

- клінічне випробування має значення для підтвердження інформації, отриманої під час інших клінічних випробувань або отриманої іншими методами дослідження;
- клінічне випробування безпосередньо стосується захворювання, на яке страждає досліджуваний;
- клінічні випробування сплановані таким чином, щоб мінімізувати біль, дискомфорт, страх і ризик. Поріг ризику і ступінь дискомфорту, болю повинні бути чітко визначені і постійно відстежуватися;
- є підстави очікувати, що застосування досліджуваного лікарського засобу принесе досліджуваному користь, що перевищує ризик або не призведе до жодного ризику.

4.2. Інтереси недієздатного досліджуваного переважають над інтересами науки і суспільства.

V. Вимоги до дослідників та ЛПЗ/місця проведення клінічного випробування

5.1. Дослідники, які братимуть участь у клінічному дослідженні, повинні:

- мати достатню професійну підготовку, досвід лікування пацієнтів відповідного профілю;
- бути обізнаними з міжнародними вимогами належної клінічної практики та нормативно-правовими актами щодо проведення клінічних випробувань в Україні, зокрема брати участь у відповідних семінарах, які проводить Центр.

Працювати в ЛПЗ, де планується проведення клінічного випробування (у разі якщо відповідальний дослідник/дослідник є працівником кафедри вищого медичного навчального закладу, необхідна наявність договору про співпрацю між вищим медичним навчальним закладом та ЛПЗ);

- дослідники, які будуть залучатися до проведення клінічних випробувань I фази та біоеквівалентності лікарських засобів, крім основних навичок, повинні мати досвід проведення клінічних випробувань, що підтверджується інформацією, наведеною в автобіографіях (*curriculum vitae*).

5.2. ЛПЗ залучається до проведення клінічного дослідження у разі, якщо:

- при ЛПЗ створена та діє комісія з питань етики;

- наявна необхідна база для надання екстреної медичної допомоги досліджуваним у разі виникнення ускладнень під час проведення клінічного випробування (для стаціонарів – наявність реанімаційного відділу або відділення/блоку інтенсивної терапії або палат(и)/ліжок інтенсивної терапії);
- у підрозділах ЛПЗ (лабораторії, відділенні функціональної діагностики), які можуть залучатися до проведення клінічних випробувань, регулярно здійснюється метрологічний контроль засобів вимірювальної техніки у строки і в порядку, що передбачені законодавством;
- є умови для зберігання досліджуваних лікарських засобів (відповідно до умов зберігання, зазначених при маркуванні лікарських засобів чи у протоколі клінічного дослідження) та документації, яка належить до клінічного дослідження;
- є можливість залучати необхідну кількість досліджуваних відповідно до протоколу клінічного дослідження;
- первинна медична документація (медична карта стаціонарного хворого/амбулаторного хворого) ведеться відповідно до вимог законодавства та є можливості її зберігання (у архівному приміщенні) не менше ніж 15 років після завершення клінічного випробування.

5.3. ЛПЗ може залучатися до проведення клінічного дослідження I фази та біоеквівалентності лікарських засобів у разі, якщо ЛПЗ відповідає вимогам, наведеним у пункті 5.2 цього розділу, а також наявні:

- окремі палати для досліджуваних – здорових добровольців та умови, необхідні для цілодобового спостереження за їх станом;
- окрема маніпуляційна, кімната-їдальня та санітарна кімната для досліджуваних;
- умови зберігання біологічних зразків при проведенні клінічних випробувань.

5.4. Лабораторія для проведення фармакокінетичних досліджень, що залучається до клінічних випробувань, повинна відповідати вимогам Належної лабораторної практики (GLP).

VI. Основні вимоги до маркування досліджуваного лікарського засобу

6.1. Маркування досліджуваного лікарського засобу має бути таким, щоб ідентифікувати досліджуваний лікарський засіб та клінічне випробування.

6.2. Необхідна інформація викладається українською мовою або офіційно визнаною мовою міжнаціонального спілкування.

На етикетках повинна бути зазначена така інформація:

- а) найменування юридичної особи/прізвище, ім'я, по батькові фізичної особи – спонсора, місцезнаходження/місце проживання та номер телефону спонсора, контрактної дослідницької організації або відповідального дослідника/дослідника (інформація про контактну особу для термінового розкодування лікарського засобу);
- б) лікарська форма, шлях введення, кількість дозованих одиниць (у разі відкритих клінічних випробувань – назва/ідентифікатор та сила дії/активність);
- в) номер серії та/або код для ідентифікації вмісту та операцій з пакування;
- г) номер (код) клінічного випробування, що дозволяє ідентифікувати випробування, місце проведення клінічного випробування, відповідального дослідника/дослідника та спонсора (якщо це не зазначено в іншому місці);
- г) ідентифікаційний номер досліджуваного/номер призначеного лікування суб'єкта клінічного випробування та, за потреби, номер візиту;
- д) прізвище та ім'я відповідального дослідника/дослідника, якщо вони не зазначені в інформації, визначеній підпунктами "а" або "г" цього пункту;
- е) інструкції із застосування (може бути наведене посилання на листок-вкладку, інструкцію для медичного застосування або інший документ, який призначений для досліджуваного або особи, яка буде вводити досліджуваний лікарський засіб);
- е) позначення «тільки для клінічних випробувань» або аналогічне формулювання;
- ж) умови зберігання;
- з) період використання («використати до», строк придатності, дата повторного контролю, що прийнята), визначений у фор-

маті «місяць/рік» та у спосіб, що виключає неоднозначність трактування;

и) позначення «зберігати у недоступному для дітей місці» (за винятком випадків, коли досліджуваний лікарський засіб призначений для застосування в клінічних випробуваннях, у яких досліджувані не беруть препарат додому).

Місцезнаходження та номер телефон основної контрактної особи для інформації щодо препарату, клінічного випробування та термінового розкодування можуть не міститися на етикетці, якщо суб'єкту випробування надані листок-вкладка або картка, де вказані ці дані, з попередженням тримати їх при собі увесь час.

У разі відсутності зовнішньої упаковки уся необхідна інформація зазначається на внутрішній упаковці.

6.3. Якщо досліджуваний лікарський засіб буде надаватись досліджуваному або особі, яка його застосовує, у первинній упаковці разом із зовнішньою упаковкою (вони мають зберігатися разом), на зовнішній упаковці має міститися інформація відповідно до пункту 6.2 цього розділу.

Маркування внутрішньої упаковки (або будь-якої первинної упаковки закупореного дозувального пристрою) включає таку інформацію:

- а) найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи – спонсора/виробника/прізвище та ім'я відповідального дослідника/дослідника;
- б) лікарську форму, шлях введення (можна не зазначати для твердих лікарських форм для внутрішнього застосування), кількість одиниць дозування та у разі відкритих випробувань – назву/ідентифікатор та силу дії/активність;
- в) серію або кодовий номер досліджуваного лікарського засобу для ідентифікації складу та операцій з пакування;
- г) посилання на код клінічного випробування, що дозволяє ідентифікувати його, місце проведення клінічного дослідження, дослідника та спонсора, якщо це не зазначено в іншому місці;
- г) ідентифікаційний код досліджуваного/номер призначеного лікування та у відповідних випадках номер візиту.

6.4. Якщо внутрішня упаковка має форму блістерів або є невеликого розміру (наприклад, ампули тощо), де неможливо розмістити інформацію, зазначену в пункті 6.2 цього розділу, досліджуваний лікарський засіб забезпечується зовнішньою упаковкою, на якій міститься

повна інформація. При цьому внутрішня упаковка має містити таку скорочену інформацію:

- а) найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи – спонсора/заявника/прізвище та ім'я дослідника;
- б) спосіб уведення (можна не зазначати для твердих лікарських форм для внутрішнього застосування) та силу дії/активність;
- в) серію або кодовий номер досліджуваного лікарського засобу для ідентифікації складу та операцій з пакування;
- г) посилання на код клінічного випробування, що дозволяє ідентифікувати випробування, місце проведення випробування, відповідального дослідника/дослідника та спонсора, якщо це не зазначено в іншому місці;
- г) ідентифікаційний код досліджуваного/код призначеного лікування та у відповідних випадках номер візиту.

6.5. При маркуванні можуть використовуватись символи та піктограми для уточнення вищезазначеної інформації. Можливе включення також додаткової інформації, застереження та/або інструкції щодо поводження з препаратом.

6.6. Допускається спрощене маркування досліджуваних лікарських засобів у разі, якщо вони призначені для клінічних випробувань з такими характеристиками:

- планування клінічного випробування не потребує здійснення спеціальних процесів виробництва або пакування;
- клінічне випробування проводиться з лікарськими засобами, які зареєстровані в Україні в установленому законодавством порядку;
- досліджувані лікарські засоби мають ті самі характеристики, що й показання для застосування, згідно з яким лікарський засіб зареєстровано в Україні.

У цьому випадку маркування оригінальної упаковки доповнюється інформацією, що не повинна закривати оригінальне маркування:

- а) найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи-спонсора/виробника/
прізвище та ім'я відповідального дослідника/дослідника;
- б) посилання на код клінічного випробування, що дозволяє ідентифікувати випробування, місце проведення клінічного випробування, дослідника та спонсора.

6.7. У разі якщо необхідно змінити дату «використати до», на упаковку може бути прикріплена додаткова етикетка із зазначенням нової дати «використати до» та номера серії. Її можна накласти на стару дату «використати до», але не на оригінальний номер серії. Ця процедура за необхідності може проводитись дослідником під контролем особи, яка проводить моніторинг клінічного випробування та пройшла спеціальну підготовку. Додаткове маркування відповідним чином зазначається в документації клінічного випробування.

VII. Одержання висновку експертизи матеріалів щодо проведення клінічного випробування лікарського засобу

7.1. Висновок надається Центром. Для одержання Висновку заявник подає до Центру такі документи (матеріали) клінічного випробування:

7.1.1. Супровідний лист за формою, наведеною у додатку 2 до цього Порядку.

7.1.2. Заяву для одержання висновку Державного експертного центру МОЗ України/погодження комісії з питань етики при ЛПЗ щодо проведення клінічного випробування лікарського засобу за формою, наведеною у додатку 3 до цього Порядку.

7.1.3. Протокол клінічного випробування лікарського засобу з усіма наявними поправками до нього, що повинен містити інформацію, наведену у розділі 6 Належної клінічної практики (GCP).

7.1.4. Короткий виклад змісту (синопсис) протоколу українською мовою.

7.1.5. Індивідуальну реєстраційну форму (крім міжнародних клінічних випробувань).

7.1.6. Брошуру дослідника, що повинна містити інформацію, наведену у розділі 7 Належної клінічної практики (GCP).

7.1.7. Досьє досліджуваного лікарського засобу.

Повне досьє досліджуваного лікарського засобу надається за формою, наведеною у додатку 4 до цього Порядку, якщо досліджуваний лікарський засіб в Україні не зареєстрований.

Спрощене досьє досліджуваного лікарського засобу надається, якщо повне досьє уже надавалося до Центру цим заявником разом із заявою для отримання Висновку щодо клінічного випробування даного лікарського засобу.

Коротка характеристика на лікарський засіб надається як досьє на досліджуваний лікарський засіб, якщо лікарський засіб уже зареєстрований в Україні.

Для препаратів порівняння та плацебо надається спрощене досьє або коротка характеристика лікарського засобу.

7.1.8. Сертифікат серії досліджуваного лікарського засобу, що буде використаний для клінічного випробування. Сертифікат серії (сертифікат аналізу, сертифікат якості) досліджуваного лікарського засобу – документ, що видається виробником і супроводжує кожну серію лікарського засобу з метою підтвердження його якості (за специфікацією).

Якщо під час клінічного випробування буде використана інша серія досліджуваного лікарського засобу, який ввозиться в Україну, то заявник клінічного випробування повинен в строк до 10 календарних днів після завершення митного оформлення досліджуваного лікарського засобу надати в Центр сертифікат даної серії разом із супровідним листом.

7.1.9. При проведенні клінічних випробувань лікарських засобів лише в Україні (з метою їх подальшої реєстрації в Україні) додається висновок акредитованої лабораторії фармацевтичного аналізу Центру щодо якості на кожну серію, яка буде використана для клінічних досліджень.

У разі об'єктивної неможливості проведення певних досліджень в цій лабораторії – висновок іншої, де є така можливість, акредитованої лабораторії, визначеної Центром, та за направленням Центру.

Для апробації методів аналізу до лабораторії мають бути надані зразки лікарського засобу в кількості, необхідній для його проведення.

7.1.10. Результати попередніх експертиз та/або Висновків Центру, що стосуються доклінічного вивчення та клінічного випробування лікарського засобу (за наявності).

7.1.11. Перелік уповноважених компетентних органів інших країн, до яких також подавались заявки щодо клінічного випробування, і докладна інформація про прийняті ними рішення (за наявності).

7.1.12. Доручення, видане спонсором, з чітко визначеними делегованими повноваженнями, якщо заявник клінічного випробування не є спонсором.

7.1.13. Проект інформованої згоди та інша письмова інформація, яку планується надавати пацієнту (здоровому добровольцю) (українською мовою або офіційно визнаною мовою міжнародного спілкування). Проектом має бути передбачена згода пацієнта на використання його персональних даних для обробки результатів дослідження.

7.1.14. Короткі відомості про всі поточні клінічні випробування, які проводяться із застосуванням даного досліджуваного лікарського засобу (за наявності).

7.1.15. Раніше надану експертну оцінку клінічного випробування (за наявності).

7.1.16. Заяву відповідального дослідника за формою, наведеною у додатку 5 до цього Порядку.

7.1.17. Інформацію про ЛПЗ та місце проведення клінічного випробування за формою, наведеною у додатку 6 до цього Порядку, станом на час подання документів (матеріалів).

7.1.18. Інформацію про відповідального дослідника/дослідника (*Curriculum vitae*, далі – CV), яка повинна містити такі відомості: П.І.Б., рік народження, освіту, місце роботи, посаду, стаж роботи, науковий ступінь, наукові праці, досвід участі в клінічних випробуваннях (із зазначенням, яких саме).

CV співдослідників необхідно надавати, якщо до клінічного випробування необхідно залучати лікарів різних спеціальностей.

7.1.19. На досліджуваній лікарській засіб надається підтвердження, що роботи на виробничій ділянці або на об'єкті, який зайнятий виробництвом даного лікарського засобу, проводяться з дотриманням принципів належної виробничої практики з наданням сертифіката GMP, або письмової офіційної заяви Уповноваженої особи з якості (виробника), або копії документа, виданого Державною службою України з лікарських засобів, що підтверджує відповідність умов виробництва вимогам Належної виробничої практики (GMP) (для вітчизняних виробників – копія чинної ліцензії на виробництво лікарських засобів).

7.1.20. Зразок маркування досліджуваного лікарського засобу українською мовою або офіційно визнаною мовою міжнародного спілкування.

7.1.21. Додаткову інформацію щодо досліджуваного лікарського засобу (за потреби): дослідження з вірусної безпеки; відповідні документи на проведення досліджень або на препарати з особливими

властивостями (за наявності), заяву про відповідність виробництва діючої біологічної речовини вимогам Належної виробничої практики (GMP).

7.1.22. Копію договору страхування відповідальності заявника на випадок нанесення шкоди життю та здоров'ю досліджуваного та копію сертифіката до договору.

7.1.23. Інформацію щодо умови сплати винагороди або компенсації досліджуваним за участь у клінічному випробуванні.

7.1.24. Інструкцію спонсора/заявника для дослідника щодо дій у разі виникнення події, що може бути трактована як страховий випадок під час проведення клінічного випробування.

7.2. Матеріали клінічного випробування подаються до Центру в трьох примірниках (за необхідності Центр може запросити додатковий(і) примірник(и)).

7.3. Між Центром та заявником укладається договір про проведення експертизи. Експертиза матеріалів клінічного випробування підлягає оплаті (без урахування кількості місць проведення дослідження та поправок до протоколу, що супроводжують заяву).

7.4. Матеріали клінічного випробування підлягають експертизі в Центрі з обов'язковим врахуванням етичних та морально-правових аспектів клінічного випробування після їх надходження до Центру в повному обсязі відповідно до пункту 7.1 цього розділу. Строк проведення експертизи Центром – не більше 50 календарних днів.

7.5. Під час проведення експертизи матеріалів клінічного випробування Центр на підставі зауважень та коментарів експертів одноразово може запитати в письмовій формі у заявника додаткові матеріали.

Час, потрібний для їх підготовки, не входить до строку проведення експертизи. Якщо заявник протягом 60 календарних днів не надає Центру додаткових матеріалів або листа з обґрунтуванням строків, необхідних для їх доопрацювання, матеріали клінічного випробування знімаються з розгляду.

Про прийняте рішення Центр письмово повідомляє заявника. При цьому вартість проведення експертних робіт заявникові не повертається. Надалі, на бажання заявника, матеріали подаються для одержання Висновку Центру в установленому порядку.

7.6. За результатами проведеної експертизи Центр надає Висновок: позитивний, негативний. Висновок Центру затверджується ЦОВВ.

Строк затвердження ЦОВВ Висновку – не більше 10 календарних днів.

7.7. У разі незгоди з рішенням Центру щодо зняття матеріалів клінічного випробування з розгляду або незгоди з негативним Висновком заявник має право протягом 30 календарних днів після отримання відповідного рішення звернутися до керівництва Центру або ЦОВВ із заявою про перегляд такого рішення з поданням додаткових матеріалів, що обґрунтовують такий перегляд. Зазначена заява розглядається не більше 60 календарних днів з дати її одержання до винесення остаточного рішення. Остаточне рішення з відповідним обґрунтуванням надсилається заявнику в письмовій формі. Заявник, якщо вважає, що його права порушені, має право звернутися до суду в установленому законодавством порядку.

VIII. Оцінка етичних та морально-правових аспектів клінічного випробування

8.1. Оцінка етичних та морально-правових аспектів клінічного випробування здійснюється комісіями з питань етики при ЛПЗ, де проводяться клінічні випробування.

8.2. Позитивна оцінка комісії з питань етики оформлюється відповідним протоколом її засідання та є погодженням проведення клінічного випробування в конкретному ЛПЗ, де безпосередньо розташоване(і) місце(я) проведення випробування.

8.3. Комісії з питань етики також забезпечують дотримання виконання етичних норм під час проведення клінічних випробувань у конкретному ЛПЗ.

8.4. Для одержання оцінки етичних аспектів клінічного випробування заявник подає до комісії з питань етики при ЛПЗ такі документи:

8.4.1. Супровідний лист за формою, наведеною у додатку 2 до цього Порядку.

8.4.2. Заяву для одержання висновку Державного експертного центру МОЗ України/погодження комісії з питань етики при ЛПЗ щодо проведення клінічного випробування лікарського засобу за формою, наведеною у додатку 3 до цього Порядку.

8.4.3. Коротке викладення змісту (синопсис) протоколу клінічного випробування українською мовою.

8.4.4. Брошуру дослідника, що повинна містити інформацію, наведену у розділі 7 Належної клінічної практики (GCP).

- 8.4.5. Копію Висновку Центру, затвердженого ЦОВВ (за наявності).
- 8.4.6. Доручення, видане спонсором, з чітко визначеними делегованими повноваженнями, якщо заявник клінічного випробування не є спонсором.
- 8.4.7. Проект інформованої згоди та іншу письмову інформацію, яку планується надавати пацієнту (здоровому добровольцю) (українською мовою або офіційно визнаною мовою міжнародного спілкування).
- 8.4.8. Інформацію щодо заходів з набору досліджуваних (матеріали інформаційного та рекламного характеру, які використовуватимуться для залучення досліджуваних до клінічного випробування (за наявності)).
- 8.4.9. Короткі відомості про всі поточні клінічні випробування, що проводяться із застосуванням даного досліджуваного лікарського засобу (за наявності).
- 8.4.10. Заяву відповідального дослідника за формою, наведеною у додатку 5 до цього Порядку. Надається в ЛПЗ за місцезнаходженням комісії з питань етики.
- 8.4.11. Інформацію про ЛПЗ та місце проведення клінічного випробування за формою, наведеною у додатку 6 до цього Порядку, станом на час подання документів (матеріалів).
- 8.4.12. Інформацію про відповідального дослідника/дослідника (CV), що повинна містити такі відомості: П.І.Б., рік народження, освіта, місце роботи, посада, стаж роботи, науковий ступінь, наукові праці, досвід участі в клінічних випробуваннях (із зазначенням, яких саме).
CV співдослідників необхідно надавати, якщо до клінічного випробування залучаються лікарі різних спеціальностей.
- 8.4.13. Інформацію, що визначає умови сплати винагороди або компенсації досліджуваним за участь у клінічному випробуванні (якщо це передбачено протоколом клінічного випробування), що може міститися у супровідному листі, з посиланням на відповідний документ, яким це передбачається.
- 8.4.14. Інструкцію спонсора/заявника для відповідального дослідника/дослідника щодо дій у разі виникнення події, що може бути трактована як страховий випадок під час проведення клінічного випробування відносно завдання можливої шкоди здоров'ю та життю досліджуваних.

8.5. Матеріали клінічного випробування подаються до комісії з питань етики в одному примірнику. Заява у повному обсязі за формою, наведеною у додатку 3 до цього Порядку, додається на електронному носії.

8.6. Комісія з питань етики після отримання повного комплекту документів здійснює оцінку морально-етичних та правових аспектів матеріалів клінічного дослідження, за результатами якої погоджує проведення клінічного випробування в конкретному ЛПЗ або надає мотивовану відмову.

8.7. Під час здійснення оцінки морально-етичних та правових аспектів матеріалів клінічних випробувань комісія з питань етики одноразово може запитати в письмовій формі у заявника додаткові матеріали та/або запросити на засідання комісії представника заявника для надання додаткових пояснень. Строк для надання додаткових матеріалів/пояснень не повинен перевищувати 30 календарних днів.

Строк для оцінки етичних та морально-правових аспектів не повинен перевищувати 30 календарних днів з дати отримання комісією заяви (без врахування часу, необхідного для підготовки запитаних додаткових матеріалів/пояснень).

8.8. Про прийняте рішення комісія з питань етики письмово повідомляє заявника.

8.9. У разі негативної оцінки етичних та морально-правових аспектів клінічного випробування заявник протягом 30 календарних днів після одержання рішення може повторно надати матеріали з аргументацією їх перегляду, що мають бути розглянуті в строк до 30 календарних днів з винесенням остаточної оцінки етичних та морально-правових аспектів цього клінічного випробування.

ІХ. Проведення клінічного випробування

9.1. Клінічне випробування може розпочинатися в кожному конкретному МПВ за наявності позитивного Висновку Центру, протоколу комісії з питань етики при ЛПЗ щодо погодження клінічного випробування і за умови оформлення договірних відносин між усіма юридичними та фізичними особами, які залучені до проведення клінічного випробування.

Спонсор (контрактна дослідницька організація за дорученням спонсора) укладає із ЛПЗ договори щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів відповідно до вимог законодавства.

Якщо в клінічному випробуванні бере участь науково-дослідна установа або вищий навчальний медичний заклад, що не мають своєї клінічної бази, у такому випадку має бути передбачено підписання тристороннього договору між спонсором (контрактною дослідницькою організацією за дорученням спонсора) та ЛПЗ і науково-дослідною установою або вищим навчальним медичним закладом.

Оплата додатково виконаної роботи/наданих послуг відповідальних дослідників/дослідників, яка не пов'язана із виконанням ними своїх посадових обов'язків у ЛПЗ, або науково-дослідної установи, або вищого медичного навчального закладу III–IV рівнів акредитації здійснюється спонсором або контрактною дослідницькою організацією (за дорученням спонсора) на підставі окремого договору, що укладається з відповідальним дослідником/дослідником (за потреби – із співдослідниками) відповідно до вимог законодавства.

Цим договором має бути передбачено чітко розмежування функцій ЛПЗ та відповідального дослідника/дослідника/співдослідника, що повинні виконуватися ним у свій неробочий час та пов'язані, як правило, з виконанням інтелектуальної роботи (аналітичної, інформаційної, експертно-консультативної, складання звітів клінічного випробування тощо). Якщо під час виконання такої роботи/надання послуг відповідальний дослідник/дослідник/співдослідник використовують матеріально-технічну базу ЛПЗ, відповідні витрати ЛПЗ мають бути відшкодовані ЛПЗ спонсором (контрактною дослідницькою організацією за дорученням спонсора) відповідно до укладеного ним договору з ЛПЗ, який, зокрема, повинен містити окреме положення про таке зобов'язання спонсора (контрактної дослідницької організації за дорученням спонсора), або відповідальним дослідником/дослідником/співдослідником за окремим договором, укладеним між ним та ЛПЗ.

9.2. Ввезення/вивезення на/з територію(і) України, облік та зберігання досліджуваного лікарського засобу та супутніх матеріалів, призначених для проведення клінічного випробування, біологічних зразків для лабораторних аналізів здійснюються у порядку, визначеному законодавством.

Якщо досліджуваний лікарський засіб належить до наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, здійснення експорт-

но-імпортних операцій можливе після отримання відповідного дозволу Комітету з контролю за наркотиками.

9.3. Після початку клінічного випробування (підписання першим пацієнтом (здоровим добровольцем) інформованої згоди) відповідно до протоколу клінічного випробування спонсор або його уповноважена особа надсилає до Центру у строк до 10 календарних днів повідомлення за формою, наведеною в додатку 7 до цього Порядку. Разом з інформуванням про початок клінічного випробування до Центру спонсор або його уповноважена особа надає підтвердження, що укладений договір страхування відповідальності заявника на випадок нанесення шкоди життю та здоров'ю досліджуваних є чинним на момент початку клінічного випробування.

У випадку виключення спонсором дослідника/МПВ, схваленого Центром та затвердженого ЦОВВ, спонсор або уповноважена ним особа інформує Центр та комісію з питань етики при ЛПЗ листом довільної форми про прийняття рішення не пізніше 30 календарних днів з дня його прийняття.

9.4. Протягом клінічного випробування та після його закінчення у разі потреби Центр та комісія з питань етики при ЛПЗ можуть запитати в дослідника/спонсора додаткові матеріали стосовно клінічного випробування.

9.5. Відповідальний дослідник/дослідник повинен проводити клінічне випробування відповідно до протоколу клінічного випробування. Відповідальний дослідник/дослідник може відхилитися від протоколу клінічного випробування лише у разі необхідності усунення небезпеки, що безпосередньо загрожує досліджуваним, без попереднього затвердження Центром. Таке відхилення від протоколу клінічного випробування дослідник зобов'язаний задокументувати. Опис допущеного відхилення, його причини та (за потреби) пропозиції щодо внесення поправок до протоколу клінічного випробування повинні бути надані спонсору.

9.6. Комісії з питань етики при ЛПЗ здійснюють нагляд за дотриманням прав, безпеки, благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), досліджуваних, етичних та морально-правових принципів проведення клінічних випробувань.

X. Зміни та доповнення, що вносяться під час проведення клінічного випробування

1. Внесення поправок під час проведення клінічного випробування:

1.1. При проведенні клінічного випробування до матеріалів клінічного випробування можуть бути внесені зміни та доповнення. Такі зміни та доповнення розглядаються як поправки, які можуть бути суттєвими або несуттєвими.

1.2. Поправки до матеріалів клінічного випробування вважаються суттєвими, якщо вони можуть вплинути: на безпеку або фізичне чи психічне благополуччя досліджуваного; на наукову цінність клінічного випробування; на проведення клінічного випробування або керівництво ним; на якість або безпечність досліджуваного лікарського засобу, що застосовується у клінічному випробуванні, а також якщо пропонують зміну відповідального дослідника або додатково залучити до клінічного випробування нового дослідника/нове місце проведення дослідження в Україні за формою, наведеною у додатку 8 до цього Порядку.

1.3. Якщо поправки мають суттєвий характер, спонсор повідомляє Центр і комісію(ї) з питань етики про причини і зміст поправок.

1.4. Для затвердження суттєвої поправки заявник подає до Центру: супровідний лист за формою, наведеною у додатку 9 до цього Порядку; заяву для одержання висновку Державного експертного центру МОЗ України щодо суттєвої поправки/погодження комісією з питань етики при ЛПЗ суттєвої поправки за формою, наведеною у додатку 10 до цього Порядку; витяги з документів, що містять стару і нову редакцію тексту, або нову версію змінених документів, яку можна ідентифікувати за її новим номером і датою; додаткову інформацію, що включає резюме даних (за наявності), оновлену загальну оцінку ризику і користі (за наявності), можливі наслідки для досліджуваних, що включені у клінічне випробування, можливі наслідки для оцінки результатів клінічного випробування.

1.5. Якщо суттєва поправка стосується більше ніж одного протоколу клінічного випробування для досліджуваного лікарського засобу, спонсор може зробити узагальнене подання до Центру за умови, що в супровідному листі та заяві зазначено перелік усіх протоколів клінічних випробувань, яких стосується ця поправка.

1.6. Якщо поправки несуттєві (наприклад, зміна контактної телефонії, найменування заявника або дослідника у будь-якій країні, крім України, тощо) відповідно до аспектів, зазначених у додатку 8 до цього Порядку, та якщо вони не мають прямого стосунку до проведення клінічного випробування в Україні, такі зміни не підлягають експертизі в Центрі. У цьому випадку заявник письмово по-

відомляє Центр про внесення несуттєвих поправок у документацію клінічного випробування.

1.7. Дослідник продовжує клінічне випробування відповідно до внесеної(их) суттєвої(их) поправки(ок) до протоколу клінічного випробування тільки в разі, якщо він отримав позитивний Висновок Центру щодо суттєвої(их) поправки(ок), затверджений ЦОВВ, та якщо немає заперечень з боку комісії з питань етики (стосується конкретного місця проведення клінічного випробування).

1.8. Якщо в період проведення клінічного випробування відбувається подія, пов'язана з проведенням клінічного випробування або розробкою досліджуваного лікарського засобу, яка здатна вплинути на безпеку досліджуваних, спонсор та/або дослідник здійснюють негайні заходи для забезпечення безпеки досліджуваних. Спонсор негайно сповіщає Центр і комісію(ї) з питань етики про подію, що відбулася, і заходи з її усунення.

2. Проведення експертизи суттєвих поправок у Центрі

2.1. Центр надає Висновок щодо суттєвих поправок на підставі їх експертизи.

2.2. Центр проводить експертизу наданих матеріалів з метою складання обґрунтованого Висновку щодо можливості проведення клінічного випробування відповідно до поправок до матеріалів клінічного випробування.

Між Центром та заявником укладається договір про проведення експертизи поправок. Оплаті підлягає експертиза змін, вкладених у поправках до матеріалів клінічного випробування, що супроводжують заяву. Строк проведення експертизи Центром – не більше 30 календарних днів.

2.3. Під час проведення експертизи поправок з метою складання Висновку щодо суттєвої поправки Центр одноразово може запитати в письмовій формі у заявника додаткові матеріали. Строк, потрібний для їх підготовки, не входить до строку проведення експертизи.

Якщо заявник протягом 30 календарних днів не надає Центру запитаних додаткових матеріалів або листа з обґрунтуванням строків, необхідних для їх доопрацювання, то поправки знімаються з розгляду. Про прийняте рішення Центр письмово повідомляє заявника. При цьому вартість проведення експертних робіт заявникові не повертається. Надалі заявник може повторно подати матеріали для одержання Висновку Центру.

2.4. За результатами проведеної експертизи Центр надає Висновок щодо суттєвої поправки (позитивний, негативний). Висновок Центру затверджується ЦОВВ. Строк затвердження ЦОВВ Висновку – не більше 5 календарних днів.

2.5. У разі незгоди з рішенням Центру щодо зняття суттєвої поправки з розгляду або незгоди із Висновком щодо суттєвої поправки заявник може подати аргументовану заяву відповідно керівництву Центру або ЦОВВ. Належним чином обґрунтована заява подається заявником протягом 30 календарних днів після одержання відповідного рішення. Заява для винесення остаточного рішення розглядається не більше 30 календарних днів з моменту її одержання. Остаточне рішення з відповідним обґрунтуванням надсилається заявнику в письмовій формі. Якщо заявник вважає, що його права порушені, він має право звернутися до суду в установленому законодавством порядку.

3. Оцінка суттєвих поправок комісією з питань етики при ЛПЗ

3.1. Відповідальний дослідник/дослідник повідомляє комісію з питань етики про причини і зміст суттєвих поправок.

3.2. Комісією з питань етики погоджуються лише ті суттєві поправки, що стосуються безпосередньо конкретного(их) МПВ та відповідального(их) дослідника(ів) конкретного ЛПЗ, при якому функціонує ця комісія.

3.3. Для проведення погодження суттєвих поправок відповідальний дослідник подає до комісії з питань етики заяву та інформацію згідно з вимогами пункту 1.4 глави 1 цього розділу.

Комісія з питань етики розглядає суттєві поправки протягом 10 календарних днів з дати отримання повного пакета документів. Про прийняте рішення комісія з питань етики при ЛПЗ письмово повідомляє відповідального дослідника/дослідника.

3.4. У разі незгоди з рішенням комісії з питань етики відповідальний дослідник/дослідник може подати аргументовану заяву. Належним чином обґрунтована заява подається відповідальним дослідником/дослідником протягом 10 календарних днів після одержання відповідного рішення та має бути розглянута комісією у строк не більше 10 календарних днів з дати її отримання для винесення остаточного рішення. Остаточне рішення з відповідним обґрунтуванням надсилається відповідальному досліднику/досліднику в письмовій формі.

XI. Завершення клінічного випробування

11.1. Спонсор інформує Центр та комісію(ї) з питань етики про завершення клінічного випробування (дата останнього візиту останнього досліджуваного) в Україні протягом 90 календарних днів з дня його завершення відповідно до форми, наведеної в додатку 11 до цього Порядку.

11.2. У разі проведення міжнародних багатоцентрових клінічних випробувань спонсор додатково протягом 90 календарних днів інформує Центр і комісію(ї) з питань етики про повне завершення клінічного випробування в інших країнах.

11.3. У разі дострокового завершення клінічного випробування спонсор інформує про це Центр і комісію(ї) з питань етики протягом 15 календарних днів з дати завершення із зазначенням причин дострокового завершення клінічного випробування.

11.4. Спонсор періодично (не рідше одного разу на рік після початку клінічного випробування або, на вимогу, частіше) та у разі завершення клінічного дослідження письмово інформує Центр про стан проведення клінічного випробування в Україні відповідно до форми, наведеної в додатку 12 до цього Порядку.

Відповідальний дослідник/дослідник періодично (не рідше одного разу на рік після початку клінічного випробування або, на вимогу, частіше) та у разі завершення клінічного випробування письмово інформує комісію з питань етики про стан проведення клінічного випробування у відповідному місці проведення дослідження за тією самою формою.

11.5. Не використані під час клінічного випробування досліджувані лікарські засоби знищуються відповідно до вимог законодавства або повертаються спонсору.

11.6. Спонсор повинен забезпечити підготовку заключного звіту про проведене клінічне випробування лікарського засобу за формою, наведеною в додатку 13 до цього Порядку.

Не пізніше одного року після повного завершення клінічного випробування (при проведенні міжнародних клінічних випробувань – після завершення клінічного випробування у всіх країнах) спонсор надає стислу інформацію про клінічне випробування до Центру.

Не пізніше одного року після повного завершення клінічного випробування (при проведенні міжнародних клінічних випробувань – після завершення клінічного випробування у всіх країнах)

відповідальний дослідник/дослідник надає стисло інформацію про клінічне випробування до комісії з питань етики.

ХІІ. Повідомлення про побічні явища та реакції

1. Повідомлення, які надає відповідальний дослідник/дослідник

1.1. Під час проведення клінічного випробування відповідальний дослідник/дослідник терміново повідомляє спонсора про всі серйозні побічні явища, крім тих, які у протоколі або брошурі дослідника визначені як такі, що не потребують негайного повідомлення. У первинних і наступних повідомленнях досліджувані ідентифікуються за ідентифікаційним кодом досліджуваного, що їм був привласнений під час дослідження.

1.2. Відповідальний дослідник/дослідник повідомляє спонсора також про всі побічні явища та/або відхилення від норми лабораторних показників, визначених у протоколі клінічного випробування як критичні, для оцінки безпеки відповідно до вимог та в строки, зазначені спонсором у протоколі клінічного випробування.

1.3. Відповідальний дослідник/дослідник негайно реєструє і протягом 7 календарних днів з дати, коли це стало йому відомо, повідомляє комісію з питань етики про всі підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції, які стосуються досліджуваного лікарського засобу, що призвели до смерті або являли загрозу для життя досліджуваного. Додаткова інформація щодо цього випадку надається комісії з питань етики протягом наступних 8 календарних днів. Вимоги до складання повідомлення про підозрювану непередбачувану серйозну побічну реакцію наведені в додатку 14 до цього Порядку.

1.4. Не пізніше 15 календарних днів з дати, коли це стало йому відомо, відповідальний дослідник/дослідник повідомляє комісію з питань етики про всі інші підозрювані серйозні непередбачувані побічні реакції, які стосуються досліджуваного лікарського засобу, що стали йому відомі.

1.5. У разі смерті досліджуваного відповідальний дослідник/дослідник надає спонсору, Центру і комісії з питань етики всю витребубану ними додаткову інформацію.

2. Повідомлення, які надає спонсор

2.1. Надання повідомлень про підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції у Центр (звітний період) починається з дати затвердження ЦОВВ висновку Центру щодо проведення клінічного

випробування та завершується із закінченням клінічного випробування в Україні.

2.2. Спонсор негайно реєструє і протягом 7 календарних днів з дати, коли це стало йому відомо, повідомляє Центру про всі підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції, що стосуються досліджуваного лікарського засобу, які призвели до смерті або являли загрозу для життя досліджуваного. Додаткова інформація щодо цього випадку надається Центру протягом наступних 8 календарних днів. Вимоги до складання повідомлення про підозрювану непередбачувану серйозну побічну реакцію наведені в додатку 14 до цього Порядку.

2.3. Не пізніше 15 календарних днів з дати, коли це стало йому відомо, спонсор повідомляє Центр про всі інші підозрювані серйозні непередбачені побічні реакції, які стосуються досліджуваного лікарського засобу, що стали йому відомі.

2.4. Спонсор інформує всіх відповідальних дослідників/дослідницьких груп, які беруть участь у проведенні клінічного випробування даного досліджуваного лікарського засобу, про всі виявлені випадки, що можуть вплинути на безпеку досліджуваних.

2.5. Спонсор зберігає документацію про всі побічні явища, про які йому повідомляють відповідальні дослідники/дослідницькі групи.

2.6. При проведенні довгострокових клінічних випробувань спонсор надає до Центру письмовий звіт з безпеки лікарських засобів, що перебувають у стадії розробки, на паперовому та електронних носіях не рідше одного разу на рік не пізніше 60 календарних днів з дня оформлення звіту згідно з вимогами, наведеними в додатку 15 до цього Порядку.

При підготовці звіту спонсор має звернути увагу на такі пункти: залежність побічної реакції від дози досліджуваного лікарського засобу, тривалості лікування; відновлення стану досліджуваного після відміни чи тимчасового припинення лікування; докази попередньої токсичності досліджуваного лікарського засобу для досліджуваних; підвищена частота випадків токсичності досліджуваного лікарського засобу; передозування досліджуваного лікарського засобу і його наслідки, подальше лікування; взаємодія лікарських засобів та інші пов'язані з цим ризики; специфічні зміни безпеки стосовно особливої популяції пацієнтів (люди похилого віку, діти, інші групи ризику); позитивні чи негативні дані застосування у вагітних та під час лактації; зловживання прийомом дослі-

джуваного лікарського засобу (за наявності); ризику, виникнення яких пов'язане з дослідними та діагностичними процедурами; ризику, що можуть бути пов'язані з недостатньою якістю досліджуваного лікарського засобу; дані з безпеки та ефективності досліджуваного лікарського засобу, отримані з неклінічних досліджень.

При обґрунтованій підозрі щодо підвищення ризику для досліджуваних Центр може зобов'язати спонсора надавати звіт щодо безпеки лікарських засобів, що перебувають у стадії розробки, частіше.

2.7. У разі проведення декількох клінічних випробувань з тим самим досліджуваним лікарським засобом спонсор може надавати до Центру узагальнений звіт щодо безпеки досліджуваного лікарського засобу. Разом зі звітом спонсор у супровідному листі зазначає перелік усіх клінічних випробувань, що проводяться в Україні або за участю України, яких стосується даний звіт. Строк надання щорічного звіту в цьому випадку починається з дати одержання Висновку Центру щодо проведення першого з перелічених клінічних випробувань.

3. Реєстрація та аналіз повідомлень про підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції Центром

3.1. Центр реєструє всі випадки підозрюваних непередбачуваних серйозних побічних реакцій, що стали йому відомі, та проводить їх аналіз.

3.2. При підозрі щодо підвищення ризику для досліджуваних Центр вимагає у спонсора додаткову інформацію щодо безпеки підозрюваного лікарського засобу, яка має бути надана протягом 7 календарних днів з дня отримання запиту.

Якщо спонсор протягом цього строку не надає такої інформації або листа з обґрунтуванням строків, необхідних для її підготовки, Центр може прийняти рішення про тимчасове або повне зупинення даного клінічного випробування, про що письмово повідомляє спонсора та дослідників.

XIII. Проведення клінічного аудиту клінічного випробування лікарського засобу

13.1. Центр може проводити клінічні аудити клінічних випробувань лікарських засобів. Клінічний аудит клінічного випробування проводиться безкоштовно.

При проведенні клінічного аудиту Центром перевірки підлягають документи, записи, приміщення, устаткування та обладнання, система забезпечення якості та інші ресурси, які можуть зберігатися та знаходитись у ЛПЗ, лабораторіях (у тому числі фармакокінетичних), в офісах спонсора та/або контрактної дослідницької організації або в інших місцях, що мають стосунок до клінічного випробування досліджуваного лікарського засобу.

13.2. Щоквартальний план проведення клінічних аудитів та їх результати оприлюднюються на офіційному сайті Центру.

13.3. Клінічний аудит випробування починається не раніше ніж через 14 календарних днів після надсилання попереднього повідомлення та узгодження із заявником клінічного випробування та з відповідальним дослідником/дослідником початку його проведення.

У разі якщо Центр має об'єктивні підстави припускати, що викладені в заяві для одержання висновку Центру умови не виконуються, або якщо Центр має у своєму розпорядженні дані, що ставлять під сумнів безпеку досліджуваних або наукову обґрунтованість клінічного випробування, або дані, які свідчать про фальсифікацію, можливе скорочення терміну між наданням попереднього повідомлення та проведенням клінічного аудиту клінічного випробування.

13.4. Клінічний аудит клінічного випробування здійснюють фахівці Центру, які володіють знаннями та мають досвід з питань організації та проведення клінічних випробувань і не беруть участі в їх проведенні, а також не залежать від спонсора та дослідників.

13.5. За потреби до участі в проведенні клінічного аудиту клінічного випробування можуть залучатися інші фахівці (відповідно до особливостей протоколу дослідження та мети клінічного аудиту клінічного випробування).

13.6. Особи, які проводять клінічний аудит клінічного випробування, зберігають конфіденційність інформації, яку одержують під час його проведення, відповідно до вимог законодавства.

13.7. При проведенні клінічного аудиту клінічного випробування в місці проведення випробування обов'язковою умовою є присутність відповідального дослідника/дослідника (або особи, яка виконує його функції), а також можуть бути присутні представники спонсора.

13.8. Під час проведення клінічного аудиту можуть бути висловлені критичні, суттєві або несуттєві зауваження.

13.8.1. До критичних належать зауваження у випадку виявлення порушень, що негативно впливають на права, безпеку або здоров'я досліджуваних та/або впливають на якість та цілісність даних клінічного дослідження. Критичні зауваження стосуються: невідповідності даних, фальсифікації даних, відсутності первинних медичних документів та чисельних суттєвих зауважень. Критичні зауваження є підставою для тимчасової або повної зупинки клінічного випробування. Про прийняте рішення та про підстави щодо тимчасової або повної зупинки клінічного випробування Центр письмово повідомляє заявника та дослідника.

13.8.2. До суттєвих належать зауваження щодо виявлення недоліків, які можуть негативно вплинути на права, безпеку та здоров'я досліджуваних та/або можуть вплинути на якість і цілісність даних клінічного дослідження. Суттєві недоліки включають у себе відхилення від протоколу клінічного випробування та/або чисельні несуттєві зауваження. Суттєві недоліки потребують вчасного їх виправлення у встановлені за результатами клінічного аудиту строки з наданням письмового повідомлення про їх усунення до Центру.

13.8.3. До несуттєвих належать зауваження щодо виявлення недоліків, які не впливають на права, безпеку та здоров'я досліджуваних та/або не можуть вплинути на якість та цілісність даних клінічного дослідження і мають бути виправлені та враховані в подальшій роботі.

13.9. За результатами клінічного аудиту клінічного випробування складаються звіт та акт, який підтверджує факт проведення клінічного аудиту, де зазначаються висловлені під час клінічного аудиту зауваження (за наявності) та встановлюються строки усунення виявлених порушень (недоліків). Акт, який підтверджує факт проведення клінічного аудиту, Центр надсилає заявнику та/або відповідальному досліднику клінічного випробування в термін до 30 календарних днів після повного завершення клінічного аудиту клінічного випробування.

13.10. У разі виявлених під час проведення клінічного аудиту клінічного випробування недоліків, які не вимагають тимчасової або повної зупинки клінічного випробування, відповідальному досліднику/досліднику та/або спонсору необхідно їх усунути у встановлений Центром строк. Інформацію щодо усунення недоліків відповідальний дослідник/дослідник та/або заявник надсилає до Центру.

Якщо виявлені недоліки не були усунені (крім поважних причин та з незалежних обставин) у зазначений строк, Центр може повністю зупинити проведення клінічного випробування.

XIV. Тимчасове або повне зупинення клінічного випробування

14.1. Клінічне випробування може бути тимчасово або повністю зупинене спонсором, відповідальним дослідником/дослідником або Центром.

14.2. Спонсор може тимчасово або повністю зупинити клінічне випробування, про що він сповіщає відповідальних дослідників/дослідників, ЛПЗ, комісію(ї) з питань етики та Центр.

При тимчасовому зупиненні за рішенням спонсора відповідальний дослідник/дослідник припиняє набір нових пацієнтів, а ті, що вже залучені у клінічне випробування, переходять у фазу контролю за їх станом та подальшого спостереження і за необхідності надання стандартної медичної допомоги. Спонсор повинен надати інструкції щодо подальшого уведення пацієнтам досліджуваного лікарського засобу. Спонсор обов'язково повідомляє комісію з питань етики та Центр про причини тимчасового зупинення, строк, на який призупинено клінічне випробування, заходи, що планується вжити для усунення причин, через які дослідження було тимчасово зупинене, заходи, які вжиті для забезпечення захисту прав, безпеки та благополуччя пацієнтів. Після усунення причин, з яких клінічне випробування було тимчасово зупинене, та інформування комісії з питань етики та Центру спонсор може поновити проведення клінічного випробування.

14.3. Відповідальний дослідник/дослідник має тимчасово зупинити клінічне випробування або окремі його етапи у разі підвищення ризику для здоров'я або життя досліджуваних та офіційно повідомити про це спонсора, Центр та комісію з питань етики.

14.4. Центр може тимчасово або, за погодженням з ЦОВВ, зовсім зупинити клінічне випробування, якщо є об'єктивні підстави вважати, що викладені в заяві про одержання висновку Центру умови не виконуються, або якщо є дані, що ставлять під сумнів безпеку досліджуваних або наукову обґрунтованість клінічного випробування, або дані, що свідчать про фальсифікацію. Про своє рішення та про причини його прийняття Центр повідомляє спонсора, відповідальних дослідників/дослідників/ЛПЗ та відповідну комісію з питань етики та оприлюднює його на офіційному сайті Центру.

14.5. Відновлення проведення клінічного випробування, що було тимчасово зупинено, можливе у разі повного усунення причин, що обумовили тимчасове зупинення, та інформування про це Центру та комісії з питань етики для прийняття ними відповідного рішення.

14.6. У разі повного зупинення клінічного випробування його відновлення можливе за наявності повторного позитивного Висновку Центру та повторного погодження комісією(ями) з питань етики при відповідному(их) ЛПЗ.

Додаток 1 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

ПЕРЕЛІК основних документів клінічного випробування, які зберігаються у ЛПЗ та місці проведення випробування та у спонсора.

	ЗБЕРІГАЄТЬСЯ В АРХІВІ (ФАЙЛІ)	
	дослідника/ЛПЗ	спонсора
1. До початку клінічного дослідження		
брошура дослідника	X	X
підписаний спонсором та дослідником протокол клінічного випробування й поправки до нього (якщо такі є)	X	X
зразок індивідуальної реєстраційної форми	X	X
матеріали, що надаються пацієнтам (здоровим добровольцям):		
інформована згода (включаючи необхідні переклади)	X	X
інша письмова інформація для пацієнта (здорового добровольця)	X	X
оголошення про набір досліджуваних (якщо використовуються)	X	
інформація щодо фінансових питань клінічного випробування	X	X
договір страхування (сертифікат до договору)	X (копія сертифіката до договору страхування)	X (договір страхування)

підписаний договір між сторонами:		
дослідником/ЛПЗ і спонсором	X	X
дослідником/ЛПЗ і контрактною дослідницькою організацією	X	X(якщо потрібно)
спонсором та контрактною дослідницькою організацією		X
датоване і документально оформлене погодження Комісії з питань етики при ЛПЗ матеріалів клінічного випробування	X	X
документ щодо складу комісії з питань етики при ЛПЗ	X	X(якщо потрібно)
Висновок Центру щодо проведення клінічного випробування	X	X
автобіографії дослідників (CV) та/або інші документи, що підтверджують їхню кваліфікацію	X	X
нормальні значення /границі норм для клінічних/лабораторних/ інструментальних тестів/досліджень, передбачених протоколом клінічного випробування	X	X
клінічні/лабораторні/ інструментальні тести/дослідження: сертифікація, або акредитація, або внутрішній і/або зовнішній контроль якості лабораторного обладнання, інші методи верифікації	X	X
зразок етикетки на упаковці досліджуваного лікарського засобу		X
інструкція щодо поводження з досліджуваним лікарським засобом та необхідними витратними матеріалами (якщо не включена до протоколу клінічного випробування)	X	X
документація щодо постачання досліджуваного лікарського засобу та необхідних	X	X
сертифікат серії досліджуваного лікарського засобу		X
процедура розкриття рандомізаційного коду при проведенні клінічного випробування "сліпим" методом	X	X
рандомізаційний список		X
звіт монітора про попередній візит		X

звіт монітора про початковий (стартовий) візит	X	X
2. Під час проведення клінічного дослідження		
нові редакції: брошури дослідника; протоколу клінічного випробування та поправок до нього (якщо такі є); індивідуальної реєстраційної форми; інформованої згоди та письмової інформації для пацієнтів (здорових добровольців); оголошень про набір досліджуваних (якщо використовуються)	X	X
датоване і документально оформлене погодження комісії з питань етики при ЛПЗ: поправки(ок) до протоколу клінічного випробування; нової(их) редакції(й): інформованої згоди та письмової інформації для пацієнтів (здорових добровольців); оголошень про набір досліджуваних (якщо використовуються); результатів періодичного перегляду документації з клінічного випробування	X	X
Висновок Центру щодо суттєвих поправок до протоколу клінічного випробування	X	X
зміни нормальних значень/границь норм для клінічних/лабораторних/інструментальних тестів/досліджень, передбачених протоколом клінічного дослідження	X	X
автобіографії (CV) нового відповідального дослідника/дослідника/співдослідника	X	X
зміни в процедурах клінічних/лабораторних/інструментальних тестів/досліджень: сертифікація, або акредитація, або внутрішній і/або зовнішній контроль якості, інші методи верифікації	X	X
документація щодо постачання досліджуваного лікарського засобу і потрібних витратних матеріалів	X	X
сертифікати нових серій досліджуваного лікарського засобу		X
звіти моніторів		X

інформація щодо переговорів/листування, що пов'язані з клінічним випробуванням	X	X
підписані інформовані згоди	X	
первинні медичні документи	X	
заповнені, датовані та підписані індивідуальні реєстраційні форми досліджуваних	X (копія)	X (оригінал)
реєстрація виправлень в індивідуальних реєстраційних формах	X (копія)	X (оригінал)
повідомлення дослідників, що надані спонсору, про серйозні побічні явища та відповідні звіти	X	X
повідомлення про серйозні непередбачувані побічні реакції, які надає спонсор до Центру	X	X
проміжні або річні звіти про стан клінічного випробування, що надаються Центру та комісії з питань етики при ЛПЗ	X	X (якщо потрібно)
повідомлення, що надає спонсор досліднику про нову інформацію з безпеки досліджуваного засобу	X	X
журнал скринінгу досліджуваних	X	X (якщо потрібно)
список ідентифікаційних кодів досліджуваних	X	
журнал реєстрації залучених до випробувань досліджуваних	X	
облік досліджуваного лікарського засобу у місці проведення клінічного випробування	X	X
лист зразків підписів відповідального дослідника /дослідника(ів)/співдослідника(ів)	X	X
журнал обліку зразків біологічних рідин/тканин, залишених на збереження (якщо використовується)	X	X

3. Після завершення клінічного дослідження		
облік досліджуваного лікарського засобу у місці проведення клінічного випробування	X	X
акт щодо знищення невикористаного досліджуваного лікарського засобу	X (у разі якщо	X
підсумковий список ідентифікаційних кодів досліджуваних	X	
документ, що підтверджує факт аудиторської перевірки (якщо є)		X
звіт монітора про заключний візит		X
інформація про призначене лікування і розкриття кодів		X
звіт про клінічне випробування	X (якщо потрібно)	X

Додаток 2 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

СУПРОВІДНИЙ ЛИСТ

Додаток 3 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

ЗАЯВА для одержання висновку Державного експертного центру МОЗ України/ погодження комісії з питань етики при ЛПЗ щодо проведення клінічного випробування лікарського засобу

Додаток 4 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

ПОВНЕ ДОСЬЄ досліджуваного лікарського засобу

Повне досьє на досліджуваний лікарський засіб містить інформацію за такими розділами:

1. Лікарська речовина (для лікарських препаратів, що містять більше однієї лікарської речовини, інформація надається в повному обсязі щодо кожної з них):

- загальна інформація; виробництво; характеристика;
- контроль лікарської речовини; стандартні зразки або речовини;
- система упаковки/закупорки; стабільність.

2. Лікарський препарат:
 - опис і склад лікарського препарату;
 - фармацевтична розробка;
 - виробництво;
 - контроль допоміжних речовин; контроль лікарського препарату;
 - стандартні зразки і речовини; система упаковки/закупорки; стабільність.
3. Доповнення:
 - технічні засоби й устаткування;
 - оцінка безпечності щодо сторонніх мікроорганізмів;
 - нові допоміжні речовини;
 - розчини для відновлення та розчинники.
4. Доклінічні фармакологічні та токсикологічні дані:
 - фармакодинаміка; фармакокінетика; токсикологія.
5. Дані по клінічному вивченню (якщо проводилось):
 - клінічна фармакологія; клінічна фармакокінетика; вплив на людину;
 - оцінка користі та ризику.
6. Якщо окремі частини документації не включені до матеріалів, у відповідному місці слід зазначити причину відсутності інформації під відповідним заголовком.
7. Для лікарських препаратів тваринного походження має бути надана така додаткова інформація:
 - дані щодо виду, віку, раціону тварин, від яких отримана сировина;
 - дані про характер (категорію) тканини, з якої одержується сировина для виробництва лікарського засобу, з точки зору її небезпеки щодо вмісту пріонів;
 - технологічна схема обробки сировини із зазначенням екстрагентів, температурного режиму;
 - методи контролю вихідної сировини, включаючи методи виявлення пріонів у кінцевому продукті (за потреби).

Додаток 5 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань
ЗАЯВА відповідального дослідника

Додаток 6 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань
ІНФОРМАЦІЯ про ЛПЗ та місце проведення клінічного випробування

Додаток 7 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

ПОВІДОМЛЕННЯ про початок клінічного випробування в Україні
Додаток 8 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань
ПЕРЕЛІК аспектів клінічного випробування, щодо яких спонсор має внести суттєві поправки

1. Поправки, пов'язані з протоколом клінічного випробування:

- мета дослідження;
- дизайн дослідження;
- кодований номер і версія протоколу клінічного випробування;
- інформована згода;
- процедура набору пацієнтів;
- показники ефективності;
- графік добору проб для лабораторних тестів; доповнення або виключення тестів або показників;
- віковий діапазон досліджуваних;
- критерії включення; критерії виключення; моніторинг безпеки;
- тривалість впливу досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів);
- поправки дозування досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів);
- зміна лікарського препарату порівняння;
- статистичний аналіз.

2. Поправки, пов'язані з організацією клінічного випробування:

- зміна відповідального дослідника або залучення нового відповідального дослідника/місця проведення клінічного випробування;
- зміна кількості досліджуваних в Україні;
- зміна дослідника-координатора;
- зміна спонсора або офіційного представника спонсора;
- зміна контрактної дослідницької організації, відповідальної за виконання важливих завдань у рамках клінічного випробування;
- зміна визначення щодо завершення клінічного випробування.

3. Поправки, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом

Поправки даних щодо якості досліджуваного лікарського препарату, що стосуються:

- поправки назви або коду досліджуваного лікарського засобу;
- матеріалу первинного пакування*;
- виробника(ів) діючої речовини*;
- виробничого процесу діючої речовини*;
- специфікацій діючої речовини*;
- виробництва лікарського засобу*;

- специфікації лікарського засобу*;
- специфікацій допоміжних речовин у тих випадках, які здатні вплинути на дію лікарського засобу*;
- терміну зберігання, уключаючи збереження після першого розкриття і розведення*;
- суттєвих змін складу досліджуваного лікарського засобу*;
- умов зберігання*;
- методик досліджень діючої речовини*;
- методик досліджень лікарського засобу*;
- методик досліджень нефармакопейних допоміжних речовин*;
- зміни маркування досліджуваного лікарського засобу*.

4. Поправки даних доклінічних фармакологічних і токсикологічних досліджень у випадках, що стосуються поточних клінічних випробувань (тобто зміна оцінки співвідношення ризик/користь). Наприклад, щодо:

- результатів нових фармакологічних досліджень;
- нової інтерпретації існуючих фармакологічних досліджень;
- результатів нових токсикологічних досліджень;
- нової інтерпретації існуючих токсикологічних досліджень;
- результатів нових досліджень лікарських взаємодій.

5. Поправки в клінічному випробуванні, а також даних, що відображають досвід застосування препарату людиною, що є важливими для поточних клінічних випробувань (тобто зміна оцінки співвідношення ризик*/користь)

Наприклад, щодо:

- безпеки, пов'язаної з клінічним випробуванням або досвідом застосування досліджуваного лікарського препарату;
- результатів нових клінічних/фармакологічних досліджень;
- нової інтерпретації існуючих клінічних/фармакологічних досліджень;
- нових даних з досвіду застосування досліджуваного лікарського засобу;
- нової інтерпретації існуючих даних щодо досвіду застосування досліджуваного лікарського засобу.

Додаток 9 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

* Відповідні поправки надаються тільки до Державного експертного центру МОЗ України.

СУПРОВІДНИЙ ЛИСТ

Додаток 10 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань клінічних випробувань

ЗАЯВА для одержання висновку Державного експертного центру МОЗ України щодо суттєвої поправки/погодження комісією з питань етики при ЛПЗ суттєвої поправки

Додаток 11 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

ПОВІДОМЛЕННЯ про завершення клінічного випробування

Додаток 12 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи

ПЕРІОДИЧНИЙ ЗВІТ про стан проведення клінічного випробування в Україні

Додаток 13 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

СТРУКТУРА заключного звіту про проведене клінічне випробування лікарського засобу

Структура заключного звіту про проведене клінічне випробування є узагальненою для опису клінічного випробування будь-якого терапевтичного, профілактичного або діагностичного засобу, проведеного на досліджуваних, у якому зібрано клінічний та статистичний описи, аналіз даних, які супроводжуються таблицями і малюнками в основному тексті або після нього. Крім того, у додатках надаються відомості про досліджуваних та детальна статистична інформація. Основні принципи складання звіту та його структуру можна використовувати для різних видів клінічних випробувань (наприклад, клініко-фармакологічні випробування). Рекомендовано до структури звіту включати такі позиції:

1. Титульну сторінку, яка повинна містити:

- назву звіту; назву досліджуваного лікарського засобу; ідентифікацію клінічного випробування; якщо не зазначено в назві, стислий опис плану, порівняння, тривалість випробування, дозування лікарського засобу і контингент досліджуваних; найменування/П.І.Б. спонсора; ідентифікацію протоколу клінічного випробування; вид/фазу; дату початку, дату закінчення клінічного випробування; позначення відповідності GCP (якщо виконувалось); дату звіту, П.І.Б. відповідального дослідника, або дослідника-координатора, або представника спонсора.

2. Резюме (стислий опис клінічного випробування з числовими даними для ілюстрації результатів).
3. Зміст звіту (уключаючи перелік і розташування додатків, таблиць індивідуальної реєстраційної форми).
4. Перелік скорочень і визначення термінів.
5. Етичні питання.
6. Дослідників та адміністративну структуру клінічного випробування (назву, місцезнаходження, контактний телефон).
7. Вступ.
8. Мету випробування.
9. План випробування.
 - 9.1. Загальний план (дизайн) і план-опис клінічного випробування;
 - схематичне зображення етапів і процедур клінічного випробування.
 - 9.2. Обґрунтування плану (дизайну) клінічного випробування, у тому числі вибір контрольних груп.
 - 9.3. Вибір популяції, що вивчається:
 - критерії включення;
 - критерії невключення;
 - виключення досліджуваних з випробувань або аналізів.
 - 9.4. Лікування:
 - призначене лікування;
 - ідентифікація лікарських засобів, що досліджуються;
 - методи розподілу досліджуваних за групами (рандомізація);
 - вибір доз для вивчення;
 - вибір доз і часу прийому лікарського засобу для кожного досліджуваного; "сліпий" метод (якщо використовується);
 - попередня і супутня терапія;
 - дотримання досліджуваним режиму лікування.
- Дані щодо ефективності та безпеки (оцінка й графік визначення показників ефективності безпеки
- 9.6. Дані щодо гарантії якості (документ, що підтверджує факт аудиторської перевірки, якщо проводилася).
- 9.7. Заплановані в протоколі клінічного випробування статистичні методи.
- 9.8. Зміни щодо запланованого проведення клінічного випробування або аналізу.
10. Інформацію щодо досліджуваних.
 - 10.1. Розподіл досліджуваних.
 - 10.2. Відхилення від протоколу клінічного випробування.

11. Оцінку ефективності.

11.1. Ряди даних, які аналізуються.

11.2. Демографічні та/чи інші вихідні характеристики.

11.3. Показники щодо дотримання досліджуваними режиму лікування.

11.4. Результати оцінки ефективності та складання таблиць даних на кожного пацієнта:

- аналіз ефективності;
- статистичні/аналітичні питання;
- надання індивідуальних даних реакції досліджуваних на лікування у таблицях;
- доза, концентрація досліджуваного лікарського засобу та їх взаємозв'язок з реакцією пацієнта на цей лікарський засіб;
- взаємодія: ліки – ліки, ліки – хвороба (якщо вивчалась);
- висновки щодо ефективності.

12. Визначення безпеки.

12.1. Побічні явища:

- стисле резюме щодо побічних явищ; надання інформації щодо побічних явищ; аналіз побічних явищ;
- перелік побічних явищ, які спостерігались у кожного пацієнта.

12.2. Випадки смерті.

12.3. Інші серйозні побічні явища, а також серйозні побічні реакції.

12.4. Оцінка клініко-лабораторних показників:

- перелік індивідуальних лабораторних показників досліджуваних і значення кожного патологічно зміненого лабораторного показника;
- оцінка кожного показника лабораторних досліджень; лабораторні значення за весь період дослідження; індивідуальні зміни показників у хворих;
- індивідуальні клінічно значимі патологічні відхилення показників.

12.5. Параметри життєво важливих функцій організму, дані об'єктивного дослідження та інша інформація обстеження, яка стосується питань безпеки.

12.6. Висновки щодо безпеки.

13. Обговорення та узагальнені висновки.

14. Таблиці, малюнки, графіки, на які дані посилання, але які не ввійшли до тексту.

14.1. Демографічні дані (зведені малюнки, таблиці).

14.2. Дані щодо ефективності (зведені малюнки, таблиці).

14.3. Дані щодо безпеки (зведені малюнки, таблиці):

- надання даних про побічні явища;
- перелік випадків щодо серйозних побічних явищ;
- опис випадків серйозних побічних явищ;
- перелік патологічно змінених показників лабораторних досліджень (на кожного досліджуваного).

15. Список використаних джерел.

16. Додатки.

16.1. Інформація щодо клінічного випробування:

- протокол та поправки до протоколу клінічного випробування;
- зразок індивідуальної реєстраційної форми;
- сторінки із зазначенням етичних моментів та погодження комісій з питань етики при ЛПЗ, письмова інформація для пацієнтів та інформована згода;
- перелік та характеристики дослідників та інших відповідальних осіб;
- підписи відповідального дослідника або дослідника-координатора клінічного випробування;
- аналітична документація – сертифікати серій лікарського засобу, що досліджується;
- схема рандомізації та коди (ідентифікація досліджуваних та призначене лікування);
- документи, що підтверджують факт аудиторської перевірки (якщо проводилися);
- документація щодо статистичних методів;
- документація щодо лабораторної стандартизації методів і забезпечення якості процедур, якщо проводилось;
- публікації, що базуються на клінічному випробуванні;
- важливі публікації, на які є посилання у даному звіті.

16.2. Перелік даних щодо досліджуваних:

- досліджувані, які вибули з клінічного випробування;
- відхилення від протоколу клінічного випробування;
- досліджувані, яких виключено з аналізу ефективності;
- демографічні дані;
- дотримання режиму лікування та/або дані з концентрації лікарського засобу (якщо є);
- індивідуальні дані щодо ефективності;
- перелік побічних явищ (на кожного з досліджуваних);
- перелік індивідуальних показників лабораторних досліджень у досліджуваних (за необхідності).

16.3. Індивідуальні реєстраційні форми:

- індивідуальні реєстраційні форми на випадки смерті, інших серйозних побічних явищ та випадки виведення з дослідження у зв'язку з розвитком серйозних побічних явищ;
- інші індивідуальні реєстраційні форми, що були подані на розгляд до Державного експертного центру МОЗ України.

16.4. Перелік даних по кожному досліджуваному.

Додаток 14 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань ВИМОГИ до складання повідомлення про підозрювану непередбачувану серйозну побічну реакцію

1. Ідентифікація клінічного випробування

Ідентифікація клінічного випробування (кодований номер протоколу клінічного випробування, привласненого спонсором, за наявності – номер EudraCT1).

1. EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) – Європейська база даних клінічних випробувань.

2. Інформація про досліджуваного

2.1. Ідентифікаційний номер досліджуваного.

2.2. Ініціали.

2.3. Стать.

2.4. Вік та/або дата народження.

2.5. Вага.

2.6. Зріст.

3. Інформація про підозрюваний лікарський засіб

3.1. Назва досліджуваного лікарського засобу (або торговельна назва).

3.2. Міжнародна непатентована назва.

3.3. Номер серії.

3.4. Показання для призначення або вивчення.

3.5. Лікарська форма, дозування.

3.6. Добова доза та режим призначення.

3.7. Спосіб призначення.

3.8. Дата та час початку лікування.

3.9. Дата та час припинення лікування або тривалість лікування.

3.10. Розкодування: так/ні/не застосовувалось, результати:

- оцінка причинно-наслідкового зв'язку, що надана дослідником;
- оцінка причинно-наслідкового зв'язку, що надана спонсором;
- коментарі фахівців, якщо необхідно (наприклад, якщо оцінка спонсора щодо зв'язку з підозрюваною непередбачуваною серйозною побічною реакцією не збігається з оцінкою дослідника, підозра, що супутні лікарські засоби відіграють роль у розвитку реакції безпосередньо або внаслідок взаємодії).

4. Супутнє лікування.

Для супутніх лікарських засобів (враховуючи безрецептурні лікарські засоби) та немедикаментозних засобів лікування надається та сама інформація, що і для досліджуваного лікарського засобу, враховуючи виробника, якщо відомо.

5. Інформація про підозрювану непередбачувану серйозну побічну реакцію.

5.1. Повний опис реакції.

5.2. Дата та час початку реакції.

5.3. Дата та час припинення або тривалість реакції.

5.4. Інформація про відміну та повторне призначення підозрюваного лікарського засобу.

5.5. Місце розвитку реакції (клініка, поліклініка, вдома).

5.6. Наслідок: інформація про видужання або будь-які наслідки, будь-які проведені специфічні тести та/або лікування та їх результати.

У разі смерті – її причина та коментарі щодо можливого причинно-наслідкового зв'язку з підозрюваним досліджуваним лікарським засобом.

5.7. Будь-яка інша інформація, що може бути корисна для оцінки підозрюваної непередбачуваної серйозної побічної реакції (супутні захворювання, алергологічний анамнез, алкогольна залежність).

6. Дані про дослідника, що надав первинну інформацію:

6.1. П.І.Б.

6.2. Місце проведення дослідження.

6.3. Контактний номер телефону.

6.4. Займана посада.

7. Інформація про спонсора/заявника та адміністративні дані:

7.1. Дата даного повідомлення.

7.2. Джерело інформації.

7.3. Дата отримання повідомлення спонсором/заявником.

7.4. Країна, де виникла реакція.

7.5. Тип повідомлення (первинне, додаткове).

7.6. Найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи; місце знаходження юридичної особи/місце проживання фізичної особи.

7.7. П.І.Б., займана посада, контактний номер телефону та факс контактної особи, відповідальної за подання інформації про побічні реакції.

7.8. Номер випадку непередбачуваної серйозної побічної реакції, наданий спонсором/заявником (номер має бути єдиним для первинного та наступних повідомлень про один і той самий випадок).

Додаток 15 до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань клінічних випробувань

ВИМОГИ до структури оновлюваного звіту з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки (далі – DSUR) (DSUR – Development Safety Update Report)

Зміст DSUR складається з 20 розділів:

1. Вступ.
2. Міжнародний ліцензійний /реєстраційний статус.
3. Заходи, прийняті з причин безпеки в звітний період.
4. Зміни у референтній інформації з безпеки.
5. Перелік клінічних випробувань, які проводяться чи завершені у звітний період.
6. Оцінка кумулятивної експозиції (загального впливу):
 - 6.1. Кумулятивна експозиція у програмі розробки.
 - 6.2. Експозиція пацієнта (вплив на пацієнта) на основі маркетингового досвіду.
7. Дані в переліках та зведених таблицях:
 - 7.1. Референтна інформація.
 - 7.2. Переліки серйозних побічних реакцій за звітний період.
 - 7.3. Кумулятивні/загальні зведені таблиці серйозних побічних явищ.
8. Важливі результати клінічних випробувань за звітний період:
 - 8.1. Завершені клінічні випробування.
 - 8.2. Клінічні випробування, які проводяться.
 - 8.3. Довгостроковий контроль (спостереження).
 - 8.4. Інше терапевтичне використання досліджуваного лікарського засобу.
 - 8.5. Нові дані з безпеки, пов'язані з комбінованими методами лікування.
9. Дані з безпеки, отримані під час неінтервенційних випробувань.
10. Інша інформація з безпеки у контексті клінічних випробувань.
11. Дані з безпеки на основі маркетингового досвіду.
12. Неклінічні дані.
13. Література.
14. Інші DSURs.
15. Відсутність ефективності.
16. Інформація, специфічна для регіону.
17. Інформація, яка надійшла пізніше.
18. Сумарна оцінка безпеки:
 - 18.1. Оцінка ризиків.
 - 18.2. Питання співвідношення користі-ризиків.
19. Резюме важливих ризиків.
20. Висновки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Клинические испытания в доказательной медицине / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. – 2008. – № 10. – С. 7–14.
2. Етичні та правові аспекти проведення клінічних досліджень / Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, Ю.І. Латогуз та ін. // Тези IV міжнар. симпозіуму з біоетики «Розвиток ідей біоетики у Європейському контексті». – К.: Національна медична академія післядипломної освіти, 2006. – С. 6–7.
3. Бабич О. Особливості отримання згоди на проведення медичного втручання дитині / О. Бабич // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 11–12. – С. 15.
4. Власов В.В. Что такое доказательная медицина и почему без нее нельзя обойтись? / В.В. Власов // Therapia. – P. 54–57.
5. Власов В.В. Этические проблемы рандомизированных испытаний / В.В. Власов // Тер. арх. – 2000. – №2. – С. 78–80.
6. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальт. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
7. Директиви 2001/82/ЕС Європейського Парламенту та Ради ЕС від 06.11.2001 (додаток 1 част. 2 та 3).
8. Денисенко М.В. Лабораторные животные и эксперимент / М.В. Денисенко, С.В. Денисенко, В.Ф. Почерняева // Матер. II нац. конгр. з біоетики. – К., 2004 – С. 169.
9. Етичні комітети. Становлення, структура, функції / за ред. В.Л. Кулініченка, С.В. Вековшиніної. – К., 2002. – С. 23–46.
10. Инспектирование и оценка проведения этической экспертизы. Дополнительное руководство к Рекомендациям комитетам по этике, проводящих экспертизу биомедицинских исследований / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2002. – 19 с.
11. Клинические испытания лекарств / за ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Білоусова, В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2011. – 352 с.
12. Ковалева О.Н. Биоэтические аспекты клинической практики и научных исследований / О.Н. Ковалева, В.Н. Лесовой, Т.Н. Амбросова. – Харьков: Торнадо, 2006. – 96 с.
13. Этический контроль медико-биологических экспериментов / О.Н. Ковалева, В.Н. Лесовой, Н.И. Завгородняя и др. // Імунологія та алергологія. – 2006. – № 1. – С. 4–7.
14. Ковальова О.М. Доказова медицина в клінічній практиці / О.М. Ковальова, В.М. Лісовий, Т.М. Амбросова // Внутрішня медицина. – 2007. – № 4. – С. 12–15.

15. Корнацький В.М., Основи діяльності етичних комісій / В.М. Корнацький, Т.В. Талаєва. – К., 2007. – 92 с.
16. Корнацький В.М. Оптимізація діяльності локальних етичних комісій в Україні: інформ. лист / В.М. Корнацький, Т.В. Талаєва, О.В. Сілантьєва. – К., 2009. – №5.
17. Кулиниченко В.Л. Комитеты по этике как биоэтический механизм регуляции общественных отношений в Украине / В.Л. Кулиниченко, С.В. Вековшинина // Етичні комітети. Становлення, структура, функції / за ред. В.Л. Кулініченка, С.В. Вековшиної. – К.: Вид. Карпенко В.М., 2002. – С. 23–40.
18. Кундієв Ю.І. Біоетика в Україні: стан та перспективи / Ю.І. Кундієв // Матеріали. II нац. конгр. з біоетики. – К., 2004. – С. 25–28.
19. Лапин И.П. Плацебо и терапия / И.П. Лапин – СПб: «Лань», 2000. – 224 с.
20. Малишева Е.А. Основные принципы этической оценки исследований на людях / Е.А. Малишева // Качественная клин. практ. – 2001. – №1. – С. 21–30.
21. Мальцев В.И. Независимые этические комитеты: регламент работы и задачи / В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева // Укр. мед. часопис. – 2000. – №2 (16).– С. 48–51.
22. Мальцев В.И. Этические принципы проведения клинических исследований / В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Д.Ю. Белоусов // Укр. мед. часопис. – 2001. – №5 (25).– С. 66–80.
23. Основные документы клинических испытаний / В.И. Мальцев, В.М. Алябьева, Т.К. Ефимцева и др. // Укр. мед. часопис. – 2001. – №6 (26).– С. 17–33.
24. Наказ МОЗ України від 12.07.2012р. №523 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комітет з питань етики» – К., 2012.
25. Організація та проведення етичної експертизи біомедичних досліджень: метод. рекомендації / за ред. С.В. Пустовіт, В.Л. Кулініченко. – К.: Сфера, 2006. – 120 с.
26. Основи діяльності етичних комісій / за ред. В.М. Корнацького, Т.В. Талаєвої. – К., 2007. – 92 с.
27. Резніков А.Г. Проблеми етики при проведенні експериментальних медичних і біологічних досліджень на тваринах в Україні. Антологія біоетики / А.Г. Резніков; за ред. Ю.І. Кундієва. – Львів: Бак, 2003. – С. 399–395.

28. Руднева Е. Гельсинкская декларация этических принципов: версия 2008 г. / Е. Руднева // Укр. мед. часопис. – 2009. – №1 (69). – С. 107–112.
29. Сімейний кодекс України від 10.01.2002 р. № 2947-III. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. № 2801-XII. – К., 2002.
30. Сергиенко Л.Ю. Стресс животных в виварии – скрытый источник ошибок в экспериментальных исследованиях / Л.Ю. Сергиенко, Н.Г. Малова // Матеріали II нац. конгр. з біоетики. – К., 2004. – С. 161.
31. Стандартные операционные процедуры деятельности комитетов по биоэтике // Сб. модельных СОП для комитетов по этике государств-участников СНГ (приложение к руководству ВОЗ): рекомендации комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований. – СПб, 2004. – С. 8–27, 64–79.
32. Сухинин Д.А. Оценка степени достоверности данных клинических исследований / Д.А. Сухинин // Укр. мед. часопис. – 2003. – №1 (33) – С. 6–8.
33. Тофул М.Г. Етика: навч. посібник / М.Г. Тофул – К.: Академія, 2005. – С. 172–198.
34. Трахтенберг И.М. Альтернативные методы и принцип научной целесообразности в медико-биологических исследованиях / И.М. Трахтенберг, А.Г. Резников // Матеріали II нац. конгр. з біоетики. – К., 2004. – С. 37–38.
35. Турак Й.А. Етичні та правові засади медичного втручання: з погляду лікаря-практика / Й.А. Турак. – Ужгород: Закарпаття, 2002. – С. 34–55.
36. Цивільний кодекс України від 16.01.2003 р. № 435-IV. – К., 2003.
37. Черных В.П. Плацебо. Право на жизнь / В.П. Черных // Medix. Anti-Aging. – 2001. – № 1 (19). – С. 72–77.
38. Юрьев К.Л. Доказательная медицина. Кокрановское сотрудничество / К.Л. Юрьев, К.М. Логановский // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 6 (20). – С. 6–15.
39. Яблучанский Н. Конечные несуррогатные и суррогатные точки в клинических испытаниях лекарственных средств / Н. Яблучанский // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 12. – С. 7–11.
40. Appel L.J.A. Primer of the Design, Conduct and interpretation of Clinical Trials / L.J.A Appel // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 1. – P. 1360–1367.

41. Biomarkers Definition Working Group Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definition and conceptual framework // Clin. Pharmac. and Ther. – 2001. – Vol. 69. – P. 89–95.
42. Cappelleri J. C. Guest Editor's note: Randomized Controlled Trials and Outcomes Research / J. C. Cappelleri // Drug Inform. J. – 1999. – Vol. 33. – P. 177–178.
43. Chalmers J. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda / J. Chalmers, K. Dickersin, T. C. Chalmers // Br. Med. – 1994. – Vol. 305. – P. 786–788.
44. Cleophas T.J.M. Clinical trials: specific problems with the use of a placebocontrol group / T.J.M. Cleophas // J. of Molecular Medicine. – 1996. – Vol. 73, № 8. – P. 421–424.
45. Collier J. Conclusion over use of placebos in clinical trials. – Better guidelines needed / J. Collier // Brit. Med. J. – 1995. – Vol. 311, № 7009. – P. 821.
46. Combes R. The tree R. Concept and Progress with implementing Non-animal Alternatives in Biomedical Research and Testing / R. Combes // Міжнар. симп. «Біоетика на порозі III тисячоліття». – 2000. – С. 59–72.
47. Good Clinical Practice: standard Operating Procedures for clinical Researches / A. Kolman et al. – John Wiley Sons, 1998. – 177 p.
48. Li Wan Po A. Фармакотерапія, основанная на доказательствах / A. Li Wan Po // Клин. фармакология и терапия. – 1998. – №7 (2). – С. 60–63.
49. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. – Geneva: WHO, 2000. – 31 p.
50. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM: 2nd ed / D.L. Sackett, S.E. Straus, W.S. Richardson et al. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
51. Taylor J.M. Surrogate markers and points models for longitudinal and survival data / J.M. Taylor, Y. Wang // Control Clin. Trials. – 2002. – Vol. 26 (2). – P. 626–634.
52. Wulff H.R. Rational diagnosis and treatment: evidence based clinical decision-making: 3rded. / H.R. Wulff, P.C. Gotzsche. – Oxford: Blackwell Science, 2000.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ВМА – Всесвітня медична асоціація
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
ЛЗ – лікарські засоби
ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад
СОП – стандартні операційні процедури
Юнеско – Організація Об'єднаних Націй з питань освіти, науки і культури
DDA – Drug Amendet Act (Правила проведення експериментів із впровадження лікарських засобів).
FDA – Food and Drug Administration (Управління з харчових продуктів та ліків)
GCP – Good Clinical Practice (Належна клінічна практика).
GLP – Good Laboratory Practice (Належна лабораторна практика)
GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)
GSP – Good Statistics Practice (Належна статистична практика)
ICH – International Conference on Harmonization (Міжнародна конференція з гармонізації)
ICH GCP – ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP (Міжнародні гармонізовані трибічні правила GCP)
SIDCER – Strategic Initiative for developing Capacity for Ethical Review (Стратегічна ініціатива розвитку можливостей етичної експертизи)
SOP – Standard Operation Procedures (Стандартні операційні процедури)
WMA – World Medical Association) (Всесвітня медична асоціація)
USA MIN – USA National Institute of Health (Національний інститут здоров'я США)

Наукове видання

Лісовий Володимир Миколайович
М'ясоєдов Валерій Васильович
Ковальова Ольга Миколаївна

Біоетичні принципи випробувань лікарських засобів

Відповідальний за випуск О.М. Ковальова

Редактори Е.Є. Депрінда, М.В. Тарасенко
Коректор Є.В. Рубцова

Підп. до друку 16.07.2012. Формат А5.
Умов. друк. арк. 6,75. Тираж 300 прим. Зам. № 12-2946.

ХНМУ, 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4
Редакційно-видавничий відділ

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 2754 від 01.02.2007 р.