

Этическая экспертиза исследований реальной клинической практики

Вольская Е. А.¹ , Хохлов А. Л.² , Белоусов Д. Ю.³ 

¹ - ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова», Москва, Россия

² - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

³ - ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Аннотация

Настоящая статья посвящена этической экспертизе планируемых исследований реальной клинической практике. Рассматривается правовая основа такой экспертизы. Большинство исследований реальной клинической практики имеют неинтервенционный характер, поэтому этическая экспертиза таких исследований схожа с экспертизой наблюдательных исследований.

Ключевые слова: этическая экспертиза; реальная клиническая практика; неинтервенционные исследования; интервенционные исследования; конфиденциальность; персональные данные; конфаундинг; биомедицинская этика; этический комитет; наблюдательные исследования

Для цитирования:

Вольская Е. А., Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Этическая экспертиза исследований реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):41 — 44. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-16>.

Поступила: 30 июня 2022 г. Одобрена: 01 августа 2022 г. Опубликовано: 02 августа 2022 г.

Ethical review of real-world study

Vol'skaya E. A.¹ , Khokhlov A. L.² , Belousov D. Yu.³ 

¹ - First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

² - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ - LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Moscow, Russia

Abstract

This article is devoted to an ethical review of planned real-world studies. The legal basis of such examinations has also been considered. Most real-world studies are non-interventional, so the ethical review of such studies is similar to that of observational studies.

Keywords: real-world study; real-world data; ethical review; ethical committee; non-interventional study; interventional study; confidentiality; personal data; confounding

For citation:

Vol'skaya EA, Khokhlov AL, Belousov DY. Ethical review of real-world study. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2): 41 — 44. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-16>.

Received: June 30, 2022. Accepted: August 01, 2022. Published: August 02, 2022.

Введение

Этическая экспертиза проектов исследований реальной клинической практики основывается на общих этических нормах, сформулированных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), в которой сказано, что для всех исследований с участием людей в качестве субъектов исследования должно быть получено одобрение Комитета по этике (КЭ) [1]. Соответственно, проведение исследования реальной клинической практики, как и любое клиническое исследование, требует рассмотрения КЭ, включая

наличие информированного согласия потенциальных участников на доступ к идентифицируемым медицинским записям и (или) персональным данным [2].

Правовая основа

Согласно текущему законодательству РФ, нет требований к обязательному рассмотрению пакета документов неинтервенционных исследований КЭ. Также не определены требования к этому пакету документов. Закон №61-ФЗ [3] и приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года

№ 200н [4] распространяются только на клинические интервенционные исследования.

Однако поскольку исследования реальной клинической практики могут носить не только неинтервенционный характер, но и интервенционный, то на них может распространяться действие правил Надлежащей клинической практики ЕАЭС [5], Надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС [6], Рекомендаций Комитетам по этике, осуществляющим экспертизу биомедицинских исследований ВОЗ [7], Закона № 61-ФЗ [3] и приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года № 200н [8].

Рассмотрение Комитетом по этике

Следуя основополагающим этическим принципам, Комитеты по этике, имеющие стандартные операционные процедуры (СОП) по экспертизе проектов неинтервенционных исследований и исследований реальной клинической практики, а также некоторый опыт такой работы, могут руководствоваться следующими установками [8]. При проведении этической экспертизы необходимо:

- 1) определить неинтервенционный или интервенционный характер исследования;
- 2) убедиться в том, что цели исследования носят научный характер;
- 3) оценить полноту, достоверность, доступность изложения информации для пациента;
- 4) оценить предусмотренные меры защиты персональных данных пациентов;
- 5) оценить процедуру получения согласия пациента (или его законного представителя) на обработку его персональных данных, соответствие формы информированного согласия действующим законодательным требованиям и этическим нормам;
- 6) удостовериться, что нагрузка на пациента в ходе исследования не превышает минимальную;
- 7) оценить адекватность оплаты врачам-наблюдателям трудоёмкости заполнения документов (регистрационных карт, анкет, опросников и пр.).

Неинтервенционный характер большинства исследований реальной клинической практики в существенной мере определяется критериями включения и исключения. Так, если исследование представляет собой наблюдательную программу применения лекарственного препарата в рутинной медицинской практике, то основным критерием включения должно быть состоявшееся до включения в исследование назначение данного лекарственного препарата или лечение пациента исследуемым лекарственным препаратом. Такой критерий указывает на независимость назначения лекарственного препарата от участия пациента в исследовании.

Также в протоколе исследования не должно содержаться никаких указаний врачу-наблюдателю по ведению пациента. В большинстве протоколов содержится описание стандартных схем применения исследуемого лекарственного препарата, в том числе указаний по назначению дополнительной фармакотерапии при необходимости. Очевидно, спонсоры считают целесообразным напомнить эти схемы врачам, хотя в неинтервенционных исследованиях это не обязательно, ведь врач действует в условиях рутинной медицинской практики в соответствии со своими знаниями, опытом и интуицией. К сожалению, бывают случаи, когда спонсоры в этих напоминающих схемах дают чёткие дополнительные указания.

Например, «...при отсутствии контроля показателей... назначают препараты группы X (за исключением препаратов подгруппы Y)». Это исключение необходимо разработчикам протокола для получения результатов применения исследуемого лекарственного препарата без влияния вмешивающихся факторов, способных повлиять на этот результат.

Однако такое указание врачу является прямым вмешательством в процесс ведения пациента и нарушает принцип неинтервенционности, поэтому в таких случаях приём лекарственного препарата подгруппы Y следует сразу же вводить в критерии исключения и вывода пациента из исследования [8].

Научный характер исследования реальной клинической практики определяется поставленными целями, разработанным протоколом, планом статистического анализа и планом публикаций [8].

Научная целесообразность проведения исследования должна быть обоснована во Введении в протоколе исследования. Комитет по этике должен убедиться в том, что научная направленность исследования превалирует над маркетинговой составляющей, что участие в исследовании не стимулирует врачей к увеличению числа назначений исследуемого лекарственного препарата. Поэтому Комитетам по этике приходится также обращать внимание на соответствие предусмотренного вознаграждения трудоёмкости выполняемых работ [8].

Оценка содержания и формы Информации для пациента — одна из важнейших практических задач Комитетов по этике при экспертизе любых видов исследований. Такая оценка при проведении исследований реальной клинической практики имеет свои особенности.

При проведении этической экспертизы основное внимание уделяется [8]:

- чёткости объяснений сути исследования. Содержание исследования должно быть ясно изложено. Проводимое врачом лечение, польза от назначенных лекарственных препаратов и риски, связанные с их приёмом, не следует

описывать подробно — так, как это требуется в Информации для пациента (Информационном листке пациента) клинического исследования, — поскольку в неинтервенционном исследовании участие пациента заключается вовсе не в приёме ЛП и процедурах обследования, а в предоставлении согласия на обработку персональных данных;

- изложению деталей обработки персональных данных, полученных в ходе исследования: следует описать виды обработки (сбор, распространение и передачу третьим лицам, использование, хранение и так далее), методы обезличивания информации, сроки хранения (если оно предусмотрено), круг лиц, имеющих доступ к первичной медицинской документации (амбулаторной или медицинской карте), то есть доступ к необезличенным персональным данным, круг лиц, которые будут работать с обезличенными данными;
- изложению прав пациента на защиту его персональных данных (если применимо), в том числе на отзыв согласия на обработку данных;
- наконец, формулировкам согласия на доступ к персональным данным и на их обработку.

К сожалению, информация, касающаяся конфиденциальности персональных данных, нередко излагается недостаточно чётко, особенно если речь идёт о переводе с международной мастер-версии. Следует учитывать, что в разных странах законы о конфиденциальности персональных данных и неприкосновенности частной жизни, базируясь на единых принципах и правах человека, в деталях существенно различаются. В РФ действует весьма строгий Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных» [9]. Нормами этого закона следует руководствоваться при составлении информации об обработке персональных данных и при разработке формы согласия [8].

Что касается структуры изложения информации, то было бы желательно, если бы в документе выделялись блоки по следующим вопросам [8]:

- доступ к первичной медицинской документации;
- обезличивание персональных данных в регистрационных картах, опросниках, анкетах и т. п.;
- распространение (передача) обезличенных персональных данных, их передача (в том числе в другие страны), их дальнейшая обработка (использование, хранение, уничтожение);
- право пациента отозвать согласие на обработку персональных данных. Однако следует чётко понимать, что если после процедуры обезличивания данных их невозможно будет

идентифицировать в общем массиве, то пациент должен быть об этом информирован, поскольку это важный момент, который может повлиять на его решение участвовать в исследовании.

Если речь идёт об обработке необезличенных персональных данных, то форма согласия должна соответствовать требованиям Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных» [9]. Если речь идёт об обработке обезличенных данных, достаточно формы согласия, в которой должно быть чётко указано, что пациент даёт согласие, разрешает использование и хранение его данных в обезличенном виде. Также следует предусматривать получение разрешения на доступ к медицинской документации представителей спонсора и Комитетов по этике исключительно в целях контроля регистрируемых персональных данных [8].

Не меньшее внимание следует уделять процедуре получения согласия на использование персональных данных. К сожалению, достаточно редко в протоколах описана процедура получения согласия пациента на участие в исследовании. Как правило, не определён момент, когда врач предлагает участие в исследовании реальной клинической практики и информирует пациента (или его законного представителя) в устной и письменной форме (предоставив информацию для пациента с формой информированного согласия), сколько времени получает пациент или его законный представитель на принятие решения, после получения согласия — когда состоится визит скрининга (если такой предусмотрен) или визит включения и так далее. Всё это имеет значение как с точки зрения обеспечения прав участников исследования, так и для оценки неинтервенционного характера исследования реальной клинической практики [8].

В исследованиях реальной клинической практики допускаются дополнительные по отношению к рутинному ведению пациента процедуры, если их выполнение не превышает минимальной нагрузки на пациента, но соответствует научным целям исследования. Это может быть забор капиллярной крови на анализ, проведение электрокардиографии или других неинвазивных методов исследования, анкетирование, не требующее существенных затрат времени от пациента и прочего. Все эти дополнительные процедуры должны быть отражены в Информации для пациента, в том числе связанные с ними потенциальные неудобства и риски [10].

Заключение

Исследования реальной клинической практики охватывают все данные, собранные вне рандомизированных клинических исследований, и отражает

ежедневный опыт применения лекарственного препарата как в клинике, так и в амбулаторном звене здравоохранения.

Реальная клиническая практика — довольно сложный механизм, в котором на конечные результаты лечения влияет большое количество факторов.

Задача КЭ, прежде всего, — вселить уверенность, что все персональные данные участников исследования защищены; взвесить ту пользу, какую исследования в реальной клинической практике принесёт пациентам, и какая информация будет получена врачами и исследователями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Вольская Е. А., Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. — написание статьи, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вольская Елена Алексеевна — к. и. н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова», Москва

Автор, ответственный за переписку

email: vols-elena@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0974-1142>

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль

email: al460935@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Белоусов Дмитрий Юрьевич — выпускающий редактор ООО «Издательство ОКИ», генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

email: clinvest@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Литература

1. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы

проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Принята на 18-й Генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., изменения внесены на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г. Режим доступа: <https://clck.ru/U6f8P>.

2. Исследования реальной клинической практики/А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов, В. В. Омеляновский, Д. А. Сычёв, А. Л. Хохлов, С. Л. Плавинский, Б. К. Романов, М. В. Журавлёва, Е. В. Вербицкая, Е. А. Вольская, Д. А. Рождественский, С. В. Глаголев, М. Ю. Фролов, А. В. Рудакова, А. В. Павлыш, Ю. Е. Балыкина, А. А. Курылёв, А. В. Иванов, Д. С. Козлов, С. Б. Васильченко, Т. И. Галимов, О. А. Логиновская, С. А. Мишинова, Т. А. Гольдина, В. А. Булатов, Е. В. Лаврентьева, В. В. Горин, Л. А. Худова, В. В. Секачёв, И. В. Ефименко, Л. И. Карпенко, А. А. Поликарпова. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. — Режим доступа: <https://clck.ru/QkeeP>.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изменениями на 13 июля 2020 года). Режим доступа: <https://clck.ru/U6fHe>.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Режим доступа: <https://clck.ru/UH3UG>.
5. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. Режим доступа: <https://clck.ru/U6fDe>.
6. Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. Режим доступа: <https://clck.ru/U6yNX>.
7. Руководства для работы комитетов по этике, проводящих экспертизу биомедицинских исследований. Всемирная организация здравоохранения. 2000 г. Режим доступа: <https://clck.ru/SSqAB>.
8. Вольская Е. А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — № 1. — С. 19-24. — Режим доступа: <https://clck.ru/U8Ron>.
9. Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ. Режим доступа: <https://clck.ru/UH34W>. 