

„ЗАТВЕРДЖЕНО”

на методичній нараді  
кафедри фармакології  
Зав. каф. фармакології

професор  І.І. Заморський

Протокол № 120 „13” 03 2020 р.  
Протокол № \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 202 р.  
Протокол № \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 202 р.  
Протокол № \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 202 р.

## МЕТОДИЧНА ВКАЗІВКА

*для здобувачів третього (освітньо-наукового) рівня освіти*

*(доктора філософії)*

<i>Навчальна дисципліна</i>	Етика і методологія наукового дослідження. Основи академічної доброчесності.
<i>Тематичний модуль</i>	Етика наукового дослідження
<i>Тема заняття</i>	Дослідницька етика. Медико-етичні та правові проблеми клінічних досліджень. Світові та національні нормативні документи, які регламентують проведення клінічних досліджень. Біоетичні комісії, законодавчі засади щодо їх створення і роботи.
<i>Галузь знань</i>	22 «Охорона здоров'я»
<i>Спеціальність</i>	228 «Педіатрія»

Чернівці

### ***Науково-методичне обґрунтування теми:***

В умовах постійно зростаючої кількості клінічних випробувань та участі в них досліджуваних, постає необхідність забезпечення належного рівня етичної експертизи клінічних випробувань. Метою такої експертизи є попередження можливого ризику для досліджуваних та моніторингу дотримання етичних та морально-правових принципів під час проведення клінічних випробувань. Ефективність роботи етичних комісій залежить від рівня компетентності членів комісій в питаннях етичної експертизи, що значною мірою обумовлюється їх навчанням та методичним забезпеченням.

Достатньо гостро в Світі стоїть проблема підготовки спеціалістів для проведення етичної експертизи. Останнім часом особлива увага приділяється створенню системи етичної експертизи: її складовим, основним принципів діяльності, критеріям якісного функціонування комісій з питань етики, а процес етичної експертизи потребує постійного вдосконалення та чіткого методологічного підходу.

Клінічним випробуванням (КВ) відводиться важливе місце при розробці нових лікарських засобів, тому що рішення про медичне застосування лікарського засобу (ЛЗ) може бути прийняте тільки після систематичного вивчення його на людині та на підставі даних доведеної ефективності та безпечності.

Загальноприйнятим міжнародним стандартом, планування, організації та проведення КВ за участі людини, а також оформлення та представлення їх результатів є Належна клінічна практика (GCP), розроблений в рамках міжнародної конференції по гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини (ICH GCP (Guideline for good clinical practice E6(R2))), останні доповнення до якого вступили в силу в 2016 р. Основні принципи Належної клінічної практики (ICH GCP) базуються саме на етичних засадах проведення клінічних випробувань.

### ***Мета заняття:***

1. Ознайомити здобувачів вищої освіти з Нормативно-правовою базою України щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів
2. Здобувач вищої освіти повинен знати алгоритм діяльності комісії з питань етики при ЛПЗ.
3. Навчитися проводити моніторинг щодо забезпечення захисту прав, безпеки, благополуччя досліджуваних, етичних та морально-правових аспектів у процесі проведення клінічного випробування.

### ***Знати:***

1. Комітети з етики та їх роль в ухваленні рішення про біомедичне дослідження;
2. Біоетичні комітети в Україні;

3. Основні принципи державної політики в галузі клінічних досліджень;
4. Механізми реалізації державної політики в галузі клінічних досліджень;
5. Клінічні дослідження: проблемне поле, універсальні принципи і моральні цінності.
6. Умови отримання інформованої згоди від пацієнтів та здорових добровольців.
7. Етичні питання клінічних випробувань за участю малолітніх та неповнолітніх дітей.

***Вміти:***

1. Знаходити і використовувати клінічні рекомендації та протоколи ведення клінічних досліджень
2. Правильно формулювати клінічне запитання
3. Оцінювати клінічні рекомендації за доказовою силою і рівнем доказовості
4. Знаходити і використовувати мета-аналізи та систематичні огляди доказових даних

***Перелік практичних навичок:***

1. Знаходити та вивчати клінічні рекомендації, протоколи ведення клінічних досліджень, мета-аналізи та систематичні огляди на базах даних з доказової медицини (Cochrane Library, Best Evidence, PubMed).

***Зміст теми:***

Загальноприйнятим міжнародним стандартом, планування, організації та проведення КВ за участі людини, а також оформлення та представлення їх результатів є Належна клінічна практика (GCP), розроблений в рамках міжнародної конференції по гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини (ICH GCP (Guideline for good clinical practice E6(R2))), останні доповнення до якого вступили в силу в 2016 р. Основні принципи Належної клінічної практики (ICH GCP) базуються саме на етичних засадах проведення клінічних випробувань.

**Загальні принципи проведення КВ зазначені в ICH GCP:**

1. Клінічні випробування слід проводити згідно з етичними принципами Гельсінської декларації, правилами належної клінічної практики і чинними регуляторними вимогами.

2. До початку клінічного випробування має бути проведена оцінка співвідношення ризику, що передбачається, і незручностей з очікуваною користю для суб'єкта випробування та суспільства. Клінічне випробування може бути почате й продовжене лише в тому разі, якщо очікувана користь виправдовує ризик.

3. Права, безпека і благополуччя суб'єктів випробування важливіші від інтересів науки і суспільства.

4. Наявних даних доклінічного і клінічного вивчення досліджуваного препарату має бути достатньо для обґрунтування клінічного випробування, що планується.

5. Клінічне випробування має бути науково обґрунтоване, докладно і чітко описане у протоколі.

6. Випробування слід проводити відповідно до протоколу, щодо якого заздалегідь отримане схвалення/позитивне рішення експертної ради медичного закладу/ незалежного етичного комітету.

7. Лише кваліфікований лікар або стоматолог може взяти на себе відповідальність за надання суб'єктам випробування медичної допомоги і прийняття рішень медичного характеру.

8. Усі особи, які беруть участь у проведенні клінічного випробування, повинні мати освіту, професійну підготовку й досвід, що відповідають виконуваним функціям.

9. До включення суб'єкта у клінічне випробування необхідно отримати його добровільну інформовану згоду.

10. Реєструвати, обробляти і зберігати всю інформацію, що отримують в ході клінічного випробування, слід таким чином, щоб забезпечити коректне подання, інтерпретацію та верифікацію даних.

Цей принцип поширюється на всі записи, зазначені у цьому керівництві, незалежно від типу використовуваного носія.

11. Необхідно забезпечити конфіденційність документів, що дозволяють установити особистість суб'єкта, при дотриманні прав на недоторканність приватного життя та конфіденційність згідно з відповідними регуляторними вимогами.

12. Виробництво й зберігання досліджуваних препаратів, а також поводження з ними слід здійснювати відповідно до правил належної виробничої практики (GMP). Препарати необхідно застосовувати відповідно до затвердженого протоколу.

13. Слід використовувати систему процедур, що забезпечують якість клінічного випробування у всіх його аспектах.

В центрі уваги таких систем мають бути аспекти клінічного випробування, що необхідні для забезпечення захисту суб'єктів дослідження та надійності (достовірності) результатів випробування.

Етичні принципи, які мають значення при проведенні клінічних випробувань це перш за все — повага до людини, яка має право на захист; милосердя — це мінімізація ризиків, оцінка переваг та справедливість. Більш детальне тлумачення цих принципів зазначено в інших міжнародних документах, а саме:

- Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта

p://uacm.kharkov.ua/download/2014\_11/22.pdf);

- Міжнародне керівництво по етиці для біомедичних досліджень за участі людини в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (CIOMS) (hY p://cioms.ch/ethical-guidelines-2016/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf.);

- Бельмонтський звіт (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (1978). The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. hY p://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html);

- Нюрнберський кодекс (The Nuremberg Code.(1947).

- (hY ps://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf.).

У вищенаведених міжнародних документах визначено, що інтереси науки та суспільства не повинні мати переваги над інтересами та правами кожної окремої людини, в тому числі право на життя, здоров'я та безпеку. Повага до людини та захист її прав обумовлена необхідністю всебічно ознайомити досліджуваного щодо умов клінічного випробування та отримання добровільної інформованої згоди на участь у такому випробуванні.

Існуюча на даний час в Україні нормативно-правова база щодо проведення КВ лікарських засобів, відповідає міжнародним стандартам щодо проведення КВ та Директивам ЄС.

### **Нормативно-правова база України щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів**

На теперішній час в Україні існує нормативно-правова база, яка забезпечує проведення клінічних випробувань відповідно до міжнародних стандартів. Зокрема, це:

- Конституція України 1996 р.;

- Сімейний Кодекс України, 2002;

- Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 № 2801-ХІІ;

- Закон України «Про лікарські засоби», 1996 р.;

- Закон України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 № 2297-VI;

- «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42– 7.0:2008», затверджена наказом МОЗ України № 95 від 16.02.2009, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України від 26.09.2017 №1169

- Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типове положення про комісії з питань етики, затверджені наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 зі змінами;

- «Настанова Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» СТ-Н МОЗУ 42– 7.1:2016, що затверджена наказом МОЗ України № 22 від 12.01.2017р.;

- «Настанова. Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять моноклональні антитіла — неклінічні та клінічні питання» СТ-Н МОЗУ 42– 7.4:2015, затверджена наказом МОЗ України від 21.05.2015 № 295.

### **Конституція України (1996 р.) проголошує:**

- принцип пріоритету людини, її життя і здоров'я, честі і гідності, недоторканості і безпеки, захисту прав і свобод (стаття 3);

- право на повагу її гідності — це положення, крім всього, включає заборону на проведення медичних, наукових і інших досліджень на людині без її добровільної згоди (стаття 28);

- недопущення збору, зберігання, використання і розповсюдження конфіденційної інформації про людину без її згоди (стаття 32).

В статті 45 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» зазначається, що *«застосування медико-біологічних експериментів на людях допускається із суспільно корисною метою за умови їх наукової обґрунтованості, переваги можливого успіху над ризиком спричинення тяжких наслідків для здоров'я або життя, гласності застосування експерименту, повної інформованості і вільної згоди повнолітньої дієздатної фізичної особи, яка підлягає експерименту, щодо вимог його застосування, а також за умови збереження в необхідних випадках лікарської таємниці. Забороняється проведення науково-дослідного експерименту на хворих, ув'язнених або військовополонених, а також терапевтичного експерименту на людях, захворювання яких не має безпосереднього зв'язку з метою досліджу».*

Одним з основних законодавчих актів, що регулює клінічні випробування лікарських засобів в Україні, є Закон України «Про лікарські засоби», 1996. Відповідно до ст. 7 Закону України «Про лікарські засоби», 1996: «Клінічні випробування лікарських засобів проводяться після обов'язкової оцінки етичних та морально-правових аспектів програми клінічних випробувань комісіями з питань етики, які створюються і діють при лікувально-профілактичних закладах, де проводяться клінічні випробування».

**Тобто, вимога щодо етичної оцінки матеріалів КВ комісіями з питань етики при ЛПЗ, закріплена на законодавчому рівні.**

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

Таке визначення повністю відповідає загально визнаним міжнародним принципам проведення клінічних випробувань лікарських засобів, суб'єктом яких є людина, зокрема:

- Правилам Належної клінічної практики (ICH GCP), 1996;
- Директиві 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»;
- Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації «Етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини», 1964–2013;
- Міжнародним керівним принципам етики для біомедичних досліджень за участю людини, CIOMS, 2016.

Всі вищезазначені документи підкреслюють незалежність провадження діяльності Комісіями з питань етики при ЛПЗ для можливості прийняття ними неупереджених рішень. Такий принцип, прийнятий в загально визнаних міжнародних документах, покладений в основу регулювання клінічних випробувань в Україні. Комісії з питань етики повинні бути незалежними і здатними приймати рішення без політичного, професійного, організаційного або маркетингового впливу. Ця найважливіша вимога має бути відображена в процедурах призначення членів Комісії з питань етики, у вимогах до членства в Комісії з питань етики і в процедурах, передбачених для управління потенційними конфліктами інтересів (члени Комісії з питань етики повинні заявляти про можливі конфлікти інтересів), а також в джерелах фінансування Комісії з питань етики.

Комісії з питань етики надають незалежне рішення про ступінь відповідності біомедичного дослідження визнаним етичним стандартам, а також його відповідність національному законодавству. Оцінювати наукову обґрунтованість і законність дослідження можуть, як самі Комісії з питань етики, так і інші компетентні органи.

Комісії з питань етики відіграють все більш важливу роль в спілкуванні з суспільством щодо етичних аспектів біомедичних досліджень.

### **Моніторинг щодо забезпечення захисту прав, безпеки, благополуччя досліджуваних, етичних та морально-правових аспектів у процесі проведення клінічного випробування**

До початку дослідження проводиться етична експертиза його матеріалів.

Основна задача ЛЕК полягає у тому, щоб гарантувати, що матеріали, які розглядаються для проведення КВ є етично прийнятними. Таким чином, Комісії з питань етики забезпечують публічні гарантії недопущення

неетичних досліджень і заохочення етично прийнятних досліджень належного рівня якості.

З метою забезпечення захисту прав, безпеки, благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), досліджуваних, етичних та морально-правових аспектів у процесі проведення КВ в ЛПЗ Комісія з питань етики повинна здійснювати моніторинг клінічного випробування.

Особливо це важливо у тих випадках, коли дослідження має такий рівень ризику, який не може бути проігнорований, або коли очікується, що у дослідженні буде отримана клінічно значуща інформація, яка може вплинути — позитивно або негативно на безпечність, здоров'я або благополуччя досліджуваних. Особлива увага приділяється залученню до КВ малолітніх та неповнолітніх осіб, недієздатних осіб, пацієнтів у критичному та невідкладному станах.

Порядок здійснення моніторингу клінічного випробування Комісією з питань етики повинен бути передбачений у Положенні та чітко прописаний у СОПах.

СОП повинна визначити загальний порядок проведення моніторингу щодо забезпечення захисту прав, безпеки, благополуччя досліджуваних, етичних та морально-правових аспектів у процесі проведення КВ в конкретному лікувально — профілактичному закладі, а також оцінка результату проведеного моніторингу. Проведення моніторингу передбачає контакти з відповідальним дослідником та дослідниками, а також доступ до конфіденційної інформації досліджуваних (наприклад, матеріали КВ та історії хвороби пацієнтів).

Підходи щодо здійснення моніторингу можуть бути різними, тому СОП необхідно передбачити як аналіз інформації, яка надходить до ЛЕК на будь-якому етапі КВ, так і безпосередньої її перевірки в місці проведення дослідження.

Також у СОП необхідно передбачити періодичність проведення безпосередньої перевірки клінічного випробування в місці його проведення, що може в кожному конкретному випадку відрізнятися.

## **РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА**

### **Базова**

1. Бобирьов, В. М. Основи біоетики та біобезпеки: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. / В.М. Бобирьов, О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна. - Вінниця : Нова кн., 2012. - 246 с.
2. Луценко Р. В. Основи біоетики та біобезпеки: навчальний посібник / Р.В.Луценко, Е.Г.Колот, В.М.Бобирьов; Українська медична стоматологічна академія. – Полтава: УМСА, 2015. – 175 с.



3. Мороз В.А. Основи біоетики та біобезпеки: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / Мороз В.А., Пропіснова В.В., Отрішко І.А., Шебеко С.К. - Х.: Золоті сторінки: НФаУ, 2013. – 126 с.

#### **Додаткова**

1. Запорожан В.Н. Путь к биоэтике / В.Н.Запорожан. – Одесса: Одесский мединститут, 2008. – 284 с.
2. Зеркалов Д.В. Безпека праці в медичних закладах. Довідковий посібник. — К.: Основа, 2011. — 695 с.
3. Москаленко В.Ф. Біоетика: філософсько-методологічні та соціально-медичні проблеми / В.Ф.Москаленко, М.В.Попов. – Вінниця: Нова Книга, 2005. – 218 с.
4. Охорона праці та безпека життєдіяльності медичних працівників / [Н.М.Касевич, К.І.Шаповал та ін.]. – К.: Медицина, 2007. – 224 с.
5. Основы биоэтики и биобезопасности: учебник / Ковалева О.Н., Лесовой В.Н., Амбросова Т.Н., Смирнова В.И. – К.: Медицина, 2015. – 424 с.

#### **Нормативно-правові акти**

1. Конституція України із змінами, внесеними Законами України від 8 грудня 2004 року N 2222-IV, від 1 лютого 2011 року N 2952-VI, від 19 вересня 2013 року N 586-VII, від 21 лютого 2014 року N 742-VII (<http://www.president.gov.ua/documents/constitution>).
2. Закон України: Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів.- № 1103-V від 31 травня 2007 року, м. Київ /Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2007, №35, ст.484;(Із змінами, внесеними згідно із Законом № 1804-VI ( 1804-17 ) від 19.01.2010, ВВР, 2010, № 9, ст.90)/ [zakon.rada.gov.ua](http://zakon.rada.gov.ua)
3. Постанова Кабінету Міністрів України від 11.07.2001 № 790 “Програма профілактики ВІЛ-інфекції в Україні”.
4. Указ Президента України № 643/2001 “Національна програма боротьби із захворюваністю на туберкульоз”.
5. Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики».
6. Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».
7. Рішення Ради національної безпеки і оборони України № 220/2009 від 06.04.2009 „Про біологічну безпеку України”

#### **Інформаційні інтернет ресурси**

1. Офіційне інтернет-представництво Президента України <http://www.president.gov.ua/>.
2. Верховна Рада України <http://www.rada.gov.ua/>.
3. Кабінет Міністрів України <http://www.kmu.gov.ua/>.

4. Міністерство освіти і науки України <http://www.mon.gov.ua>, [www.osvita.com](http://www.osvita.com).
5. Сервер дистанційного навчання БДМУ <http://moodle.bsmu.edu.ua>.
6. Біоетика <http://www.sham.com.ua>.
7. Основы биоэтики и биобезопасности: учебник (ВУЗ III—IV ур. а.) / Ковалева О.Н., Лесовой В.Н., Амбросова Т.Н., Смирнова В.И. <http://www.medpublish.com.ua/>
8. Типове положення про комітет з біоетики та деонтології установи НАМН України. <http://www.amnu.gov.ua/>
9. Етичний кодекс лікаря України <http://www.umj.com.ua/>.
10. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики <http://zakon.rada.gov.ua/>
11. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів <http://zakon.rada.gov.ua>
12. <http://medulka.ru/filosofiya/vvedenie-v-bioetiku-uchebnoe-posobie> - Юдин Б.Г., Тищенко П.Д. Введение в биоэтику. Учебное пособие.
13. <http://www.medknigaservis.ru/bioetika-sergeyev.html> - Сергеев В.В. Биоэтика. Учебное пособие.