Разрешение на проведение клинического исследования в Европе

Что такое клиническое исследование?

Клинические исследования являются важной частью процесса улучшения знания и понимания здоровья и заболеваний человека, а также разработку новых и эффективных методов лечения этих заболеваний. Клинические исследования представляют собой важный компонент доказательных медицинских исследований.

Клинические исследования – это научные исследования с участием людей (здоровых добровольцев или пациентов), которые проверяют безопасность и эффективность нового метода лечения. «Метод лечения» в данном контексте может означать следующее:

- Лекарственный препарат.
- Медицинское устройство, например слуховой аппарат.
- Хирургическая процедура.
- Тест для диагностики заболевания.

В клиническом исследовании также может проводиться сравнение для определения, является ли новый метод лечения лучшим вариантом по сравнению с существующими альтернативами. Независимо от того, насколько перспективным может выглядеть новый метод лечения во время начальных лабораторных анализов, клинические исследования необходимы для доказательства и определения преимуществ и рисков у людей. «Лучший вариант» в данном контексте не обязательно означает «с лучшей эффективностью», но может также указывать на «меньшее количество побочных эффектов (нежелательных реакций на медицинский препарат)» или «лучшее обращение, меньше нагрузка» и т. д. Иногда это отражается в дизайнах клинических

исследований, которые направлены на поиск эквивалента существующему методу лечения или поиск метода лечения с не меньшей эффективностью.

Клинические исследования разрабатываются группами врачей, ученых и других специалистов. Дизайн исследования, как правило, основан на тщательном анализе существующих исследований, а также признании того, что необходимо найти ответ на некоторые вопросы, касающиеся лечения, контроля симптомов или побочных эффектов. Для того, чтобы разработать наилучший возможный дизайн исследования, в обсуждение вовлекают медицинский персонал, медсестер, пациентов, специалистов по статистике и вспомогательный персонал, а также представителей компаний или финансирующих учреждений. Предпосылки, дизайн и план исследования содержится в документе, который называется **«протокол».**

Как проводятся клинические исследования?

Для разрешения на проведение клинического исследования необходимо подать заявку на проведение клинического исследования (CTA, Clinical Trial Application) в регуляторные органы, которые называются компетентными органами. Комитет по этике научных исследований (REC, Research Ethics Committee) также рассматривает протокол и дает положительное или отрицательное заключение. Это делается для того, чтобы убедиться, что исследование уважает достоинство, права, безопасность и благополучие людей, которые принимают участие. В целях обеспечения соблюдения этических норм, большинство протоколов клинических исследований разработаны в соответствии с «Хельсинской декларацией» (набор этических норм для проведения исследований с участием людей, использованием человеческого материала или идентифицируемых данных), которая была разработана в 1964 г. Всемирной медицинской ассоциацией (BMA) и несколько раз пересматривались.

Клинические исследования лекарственных препаратов проводятся в Европейском союзе (ЕС) в соответствии с нормами, директивами и руководствами. Стандарт, в соответствии с которым проводятся клинические исследования, называется Надлежащей клинической практикой, как это определено в руководстве Международной конференцией по гармонизации (ICH-GCP). Это международный стандарт качества, который должен применяться во всех государствах-членах ЕС, и он описывает обязанности и ожидания всех участников в проведении клинических исследований, в том числе исследователей, мониторов, спонсоров и комитетов по этике. Надлежащая клиническая практика охватывает аспекты мониторинга, отчетности и архивирования данных клинических исследований, а также внедрения дополнений в основные документы и брошюру исследователя, которые были согласованы ранее в рамках процесса ICH.

Кто и зачем проводит клинические исследования?

Клинические исследования обычно включают несколько разных сторон. Это помогает понять, кто руководит созданием и проведением исследования и зачем он это делает:

- **Спонсор** – это орган (как правило, компания, университет или больница) который несет ответственность за организацию исследования и зачастую финансирует исследование.
- **Исследователь (или исследователи для многоцентровых исследований)** – врач, ответственный за проведение исследования.
- Иногда спонсор может вовлекать **контрактную исследовательскую организацию** (CRO, contract research organisation) для помощи с логистикой (организацией) и проведением исследования.

Спонсорами могут быть компании или финансируемые государством учреждения/агентства. И те, и другие могут проводить

исследования для того, чтобы использовать собранные данные для поддержки заявок, которые будут способствовать продвижению и выходу препаратов на рынок для утвержденных показаний.

Они могут также проводить исследования в интересах общества для понимания заболевания. Иногда они могут сотрудничать с другими партнерами, чтобы исследовать конкретную проблему, которая, возможно, не будет представлять коммерческого интереса, но будет важна для пациентов и системы здравоохранения.

История законодательства клинических исследований в Европе

Как и в Соединенных Штатах, стихийные бедствия в Европе в некоторых случаях приводили к изменению законов. Трагедия с талидомидом способствовала публикации в 1965 г. первой Европейской Директивы, известной как 65/65/EEC, принятой Советом Европейского экономического сообщества. В ней заявлялось, что ни один лекарственный препарат не может выйти на рынок в государстве-члене, пока не будет выдано свидетельство компетентными органами в этом государстве-члене. Фактически, фармацевтические производители должны были регистрировать свои лекарственные препараты в каждом государстве-члене до выхода на рынок в этой стране.

В 1995 г. была создана Европейская система выдачи регистрационных свидетельств на лекарственные препараты, а также Европейское агентство по лекарственным средствам (EMEA, European Medicines Evaluation Agency). Оценка заявок и разработка руководств была проведена посредством внедрения Комитета по патентованным лекарственным препаратам (CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products) и Комитета по ветеринарным лекарственным препаратам (CVMP, Committee for Veterinary Medicinal Products). Централизованная процедура устраняет необходимость государственной экспертизы отдельного государства-члена, поскольку выдача одной регистрации

охватывает все государства-члены.

Процедура взаимного признания (MRP, mutual recognition procedure) и децентрализованная процедура (DCP, decentralised procedure) используются для лекарственных препаратов, которые не регистрируются при помощи централизованной процедуры. Они аналогичны предыдущей процедуре, когда заявитель идет непосредственно в конкретное государство-член. После того, как лекарственный препарат утвержден этим органом, заявитель обращается к другим государствам-членам, чтобы они признали регистрацию и выдали свое собственное регистрационное свидетельство (процедура взаимного признания) или государства-члены сотрудничают непосредственно по вопросу поданной заявки (децентрализованная процедура). В 2004 г. полное название агентства было сокращено до Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA). Комитет по патентованным лекарственным препаратам (CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products) был переименован в Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use).

Руководство ICH-GCP устанавливает международный гармонизированный стандарт качества, который защищает права, безопасность и благополучие людей, который являются участниками. Это сводит к минимуму воздействие исследуемых препаратов на человека и улучшает качество данных с целью ускорения разработки новых лекарственных препаратов и снижения затрат спонсоров и общественности. Соблюдение данного руководства обеспечивает уверенность общества в том, что права, безопасность и благополучие участников исследования защищены и соответствуют принципам Хельсинкской декларации. Оно также гарантирует, что данные клинических исследований являются достоверными.

13 основных принципов ICH-GCP приведены далее.

1. Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, которые

основываются на Хельсинкской декларации и соответствуют требованиям Надлежащей клинической практики (GCP) и действующим нормативным требованиям.

2. Перед началом исследования необходимо сопоставить предсказуемые риски и неудобства с ожидаемыми преимуществами для отдельного пациента исследования и общества. Исследование необходимо начинать и продолжать только в том случае, если ожидаемые преимущества оправдывают риски.
3. Права, безопасность и благополучие пациентов исследования являются наиболее важными факторами и должны преобладать над интересами науки и общества.
4. Имеющиеся доклинические и клинические данные об исследуемом лекарственном препарате должны быть достаточными для поддержки предлагаемого клинического исследования.
5. Клиническое исследование должно быть научно обосновано и описано в понятном, подробном протоколе.
6. Исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, который был предварительно одобрен (получил положительное заключение) Экспертным советом организации (ЭСО) или Независимым комитетом по этике (НКЭ).
7. Медицинская помощь, которая оказывается пациенту, и медицинские решения, принимаемые от имени пациента, всегда должны быть ответственностью квалифицированного врача или, в случае необходимости, квалифицированного стоматолога.
8. Каждый человек, вовлеченный в проведение исследования, должен быть квалифицирован образованием, обучением и опытом для выполнения соответствующих задач.
9. Информированное согласие, данное без принуждения, должно быть получено от каждого пациента до участия в клиническом исследовании.
10. Все данные клинического исследования должны регистрироваться, обрабатываться и храниться таким образом, чтобы обеспечивалась точная отчетность, интерпретация и проверка.

11. Конфиденциальность записей, которые позволяют установить личность пациента, должна быть защищена с соблюдением правил защиты персональных данных конфиденциальности в соответствии с действующими нормативными требованиями.
12. Производство, обращение и хранение исследуемых препаратов должно соответствовать требованиям применимой Надлежащей производственной практики (GMP). Они должны использоваться в соответствии с утвержденным протоколом.
13. Должны быть реализованы системы с процедурами, которые обеспечивают качество каждого аспекта исследования.

Текущая ситуация с законодательством в Европе

До 2001 г. каждое государство-член ЕС имело свои национальные правила проведения клинических исследований и системы получения разрешений (например, Закон о клинических исследованиях 1987 г. и 1990 г. в Ирландии). Это усложнило многонациональные европейские клинические исследования, в первую очередь в связи с разницей в требованиях и механизмах получения разрешения между странами. В попытке стандартизировать и гармонизировать разрешения на проведение клинических исследований среди государств-членов Европейская комиссия представила первую Европейскую директиву о клинических исследованиях. В Европе разрешение на проведение клинического исследования выдается регуляторным органом и требует положительного заключения Комитета по этике научных исследований (REC, Research Ethics Committee). В Директиве о клинических исследованиях были изложены минимальные требования для клинических исследований с определенной подкатегорией препаратов под названием «исследуемые лекарственные препараты» (IMPs, investigational medicinal products). Это должно было быть реализовано в национальном законодательстве в каждой европейской стране до мая 2004 г.

Эти требования включали следующее:

- Защита участников исследования в соответствии с Хельсинской декларацией.
- Получение разрешения регуляторного органа в каждом государстве-члене в пределах конкретных сроков.
- Однократное получение заключения Комитета по этике научных исследований (в каждом государстве-члене) в пределах конкретных сроков.
- Общий стандарт качества Надлежащей клинической практики (GCP) (ICH-GCP).

[glossary_exclude]Чтобы узнать о требованиях отдельных стран, посетите веб-сайт EMA, где можно найти список национальных компетентных органов (NCA, National Competent Authorities) в государствах-членах ЕС: https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human[/glossary_exclude]

Директива о клинических исследованиях была заменена регламентом о клинических исследованиях (регламент (ЕС) № 536/2014), он вступит в силу не ранее 28 мая 2016 г. Новый регламент гарантирует идентичность правил проведения клинических исследований по всей территории ЕС.

Далее представлены основные характеристики нового Регламента.

- Оптимизированная процедура подачи заявок через единую точку входа, портал ЕС.
- Единый набор документов, которые должны быть подготовлены и поданы для заявки.
- Гармонизированная процедура оценки заявок на проведение клинических исследований.
- Строго определенные сроки для оценки заявки на проведение клинического исследования.
- Вовлечение комитетов по этике в процедуру оценки в соответствии с национальным законодательством заинтересованного государства-члена, но в рамках общих сроков, определенных Регламентом.

- Распространение принципа молчаливого согласия на весь процесс регистрации, который, без ущерба для безопасности, предоставит спонсорам, в частности малым и средним предприятиям (МСП), а также научным сотрудникам повышенную правовую определенность.
- Упрощенная процедура отчетности, которая освободит спонсоров от представления в целом идентичной информации отдельно в разные органы и разные государства-члены.
- Повышение транспарентности в отношении клинических исследований и их результатов.
- Контроль в государствах-членах и третьих странах для обеспечения надлежащего контроля и соблюдения правил проведения клинических исследований.

Клинические исследования, проведенные за пределами ЕС, но указанные в заявке на проведение клинического исследования на территории ЕС, должны будут соответствовать нормативным требованиям, которые, как минимум, эквивалентны тем, которые применяются в ЕС.