

Актуальные этические вопросы проведения научных клинических исследований препаратов для патогенетической терапии рассеянного склероза в условиях пандемии COVID-19

Ивашкова Е.В., Петров А.М., Вотинцева М.В., Столяров И.Д.

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

Распространение пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 стало серьезным вызовом для научных и клинических медицинских учреждений при проведении исследований новых методов терапии рассеянного склероза (РС). В обзоре обсуждается взаимосвязь коронавирусной инфекции и РС, приводятся данные об особенностях патогенетической терапии РС в период пандемии. Проведен анализ этических аспектов клинических исследований, проблем, с которыми сталкиваются исследователи и пациенты, особенно при использовании иммуносупрессивной терапии РС. Приведены примеры нарушений при проведении исследований, обусловленных влиянием пандемии, а также пути их решения. Совершенствование этических норм является существенной составляющей обеспечения безопасности терапии РС и других иммуноопосредованных заболеваний.

Ключевые слова: рассеянный склероз; научные клинические исследования; этические аспекты; COVID-19.

Контакты: Елена Владимировна Ивашкова; ivashkova@ihb.spb.ru

Для ссылки: Ивашкова ЕВ, Петров АМ, Вотинцева МВ, Столяров ИД. Актуальные этические вопросы проведения научных клинических исследований препаратов для патогенетической терапии рассеянного склероза в условиях пандемии COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):69–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-69-72

Current ethical issues of clinical trials of drugs for the pathogenetic therapy of multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic
Ivashkova E.V., Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D.

N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences,
Saint Petersburg 9, Acad. Pavlov St., Saint Petersburg 197376, Russia

The spread of the COVID-19 pandemic posed a serious challenge for scientific and clinical medical institutions in terms of research for new multiple sclerosis (MS) treatments. In this review we discuss the associations between coronavirus infection and MS and provide data on the features of MS pathogenetic therapy during a pandemic. We also analyze the ethical aspects of clinical trials, the problems faced by researchers and patients, especially when using immunosuppressive therapy for MS. We provide examples of violations during research caused by the influence of a pandemic, as well as ways of solving them. Improving ethical standards is an essential component of ensuring the safety of MS and other immune-mediated diseases treatment.

Keywords: multiple sclerosis; clinical trials; ethical aspects; COVID-19.

Contact: Elena Vladimirovna Ivashkova; ivashkova@ihb.spb.ru

For reference: Ivashkova EV, Petrov AM, Votintseva MV, Stolyarov ID. Current ethical issues of clinical trials of drugs for the pathogenetic therapy of multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):69–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-69-72

В декабре 2019 г. была зарегистрирована вспышка коронавирусной инфекции, а уже в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.

Пандемия COVID-19 внесла изменения во все области нашей жизни. Возникли этические вопросы, связанные с ограничением личных свобод граждан во имя защиты общественной безопасности, доступностью медицинской помощи в условиях ограниченных ресурсов, необходимостью выполнения медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей в условиях угрозы их здоровью.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):69–72

В отсутствие данных и организационного опыта сбалансированно оценить данную ситуацию не представляется возможным без учета различных этических аспектов [1, 2].

Рассеянный склероз (РС), как и новая коронавирусная инфекция, является иммуноопосредованным заболеванием. Роль вирусов, ответственных за развитие РС, обсуждается очень давно. Считается, что некоторые нейротропные вирусы, эндогенные ретровирусы, вирус Эпштейна–Барр и др. могут прямо или опосредованно влиять на развитие и/или прогрессирование РС [3].

В последние годы, несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов развития РС и наличие пре-

паратов с доказанной эффективностью, способных уменьшать частоту обострений, в рамках клинических исследований (КИ) ведется активный поиск новых высокоэффективных и безопасных методов лечения РС.

Пандемия COVID-19 нанесла ощутимый удар по индустрии КИ во всем мире, в том числе и в нашей стране: снизилось как количество новых КИ, так и число участвующих в исследованиях пациентов. Позитивные аспекты, наблюдаемые в III и IV кварталах 2020 г., в основном обусловлены появлением большого количества исследований, связанных с COVID [4]. К положительным аспектам можно также отнести то, что население больше узнало о КИ, правилах их организации и проведения, соблюдении и поддержании высоких стандартов получаемых результатов.

Как показали анализ данных литературы и собственные наблюдения, значительное влияние на этическую сторону проведения КИ оказывает расширившееся за счет средств массовой информации и интернета информационное поле, включающее в том числе неполную и/или искаженную информацию относительно показаний, противопоказаний и побочных эффектов применения новых исследуемых препаратов, их взаимодействия и взаимовлияния с коронавирусной инфекцией. Для улучшения информирования как специалистов, так и населения проводятся различные семинары, школы, конференции, на которых рассматриваются вопросы терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), и сохранения приверженности лечению в современных условиях, особенности и возможности проведения КИ во время пандемии.

Соблюдение этических принципов при проведении КИ в новых условиях пандемии является приоритетным требованием. В этом направлении работы ключевая роль для правильной организации проведения КИ, выполнения процедур протокола, управления рисками принадлежит этическим комитетам [5].

В частности, комитет по этике Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН) постоянно взаимодействует с главными исследователями. На заседаниях комитета по этике ИМЧ РАН, проводимых в период пандемии в 2020–2021 гг., рассматривались вопросы дополнительной документации: согласия на доставку исследуемого препарата на дом пациенту для соблюдения непрерывности терапии и получения устного согласия пациента на передачу его персональных данных курьерской службе по доставке препарата, забора анализов на дому для оценки безопасности; информационные письма о возможности вакцинации пациентов с РС; возможность использования телефонного опроса для оценки неврологического статуса по расширенной шкале степени инвалидизации с целью своевременного подтверждения подозрений о рецидивах РС, которые могут возникнуть во время пандемии COVID-19 [2].

В условиях напряженной эпидемической ситуации во время первой волны пандемии Минздравом России опубликовано письмо №20-1/И/2-3651 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19». В нем отмечается, что условия пандемии могут повлиять на процессы проведения КИ лекарственных препаратов, привести к трудностям в выполнении процедур протокола КИ. В письме отмечается, что приоритетное значение имеет обеспечение безопасности участников КИ [6].

В письме рекомендовано «...организаторам клинических исследований направить усилия на следующие аспекты:

- рассмотреть возможность использования альтернативных методов мониторинга пациентов клинического исследования (например, телефонный контакт, виртуальное посещение, альтернативное местоположение для оценки, включая местные лаборатории или центры визуализации) при условии, что это не увеличит риски для субъектов исследования и не приведет к ущемлению их прав и законных интересов;
- расширить возможности взаимодействия с пациентами на дому (например, организовать доставку препаратов участнику исследования на дом сотрудниками медицинских центров, организовать сбор биологических образцов по месту жительства), при условии, что организатор исследования способен обеспечить должный уровень качества этого процесса (т. е. соблюдение стандартов учета препарата, обеспечение надлежащего качества образцов и т. п.);
- принять меры по минимизации воздействия на целостность клинического исследования, по предотвращению отклонений от протокола, за исключением случаев, когда они направлены на устранение непосредственной угрозы субъектам исследования или когда изменения касаются только административных и материально-технических аспектов исследования, а также уделять особое внимание документированию каждого факта и причин такого отклонения;
- принять меры, направленные на обеспечение максимально возможной защиты вовлеченного в клиническое исследование персонала».

Контрактным исследовательским организациям было необходимо быстро перенастроить все этапы работы. Это разработка памяток, инструкций для врачей-исследователей, организация централизованной доставки препарата на дом пациентам, забора лабораторных образцов на дому для контроля основных параметров безопасности, проведения визитов удаленно, в том числе с использованием телемедицины, при невозможности выполнения обязательств по протоколу — перевод пациентов в другие центры. Возникли ситуации, когда невозможно контролировать проведение КИ со стороны контрактных исследовательских организаций из-за закрытия центров, перепрофилирования медицинских учреждений, административных запретов мониторинга.

Особое значение в современных условиях приобретает этика взаимоотношений лечащего врача и пациента в рамках КИ. Особенность работы врача-невролога при лечении РС в условиях пандемии заключается в том, что он должен своевременно не только получать новую, стремительно меняющуюся информацию, но и решать вопросы доступности терапии и приверженности ей в рамках исследования.

Вопрос набора пациентов в КИ тесно взаимосвязан с получением информированного согласия. Объем предоставляемой в нем информации должен быть максимально полным; необходимо, чтобы были четко прописаны цели и задачи исследования, ожидаемая польза, а также риски и последствия участия в исследовании; текст должен быть написан доступным, понятным языком, без использования специальных терминов.

Пациенты и их родственники должны быть проинформированы не только о возможных преимуществах данной терапии, но и о рисках серьезных осложнений. Однако уверенность в понимании пациентами всей предоставленной информации иногда может быть сомнительной. Важно уделять достаточно времени таким беседам.

Большое значение имеет выбор модели отношений между врачом и пациентом. Е. Emanuel и L. Emanuel [7] на основе социально-психологических характеристик данного процесса выделяют четыре модели отношений: патерналистскую, совещательную, информационную и интерпретационную.

Р. Витч [8], изучая проблемы медицинской этики, также систематизировал возможные виды контактов и выделил четыре основные модели: техническую, патерналистскую, коллегиальную, контрактную.

По нашему мнению, при проведении КИ следует считать приемлемой коллегиальную модель взаимоотношений врача и пациента. Пациент имеет возможность выбора метода лечения после детального обсуждения с врачом всех возможных вариантов. Основная задача врача — не только осуществление рутинных диагностических и лечебных мероприятий, но и разъяснение информации для принятия пациентом добровольного решения об участии в КИ в условиях пандемии, реализация принципа взаимопонимания в процессе исследования и последующей терапии. Эффективность данной модели особенно хорошо проявляется при хронических заболеваниях.

В настоящее время активно разрабатываются и обновляются рекомендации для ведения больных РС в условиях пандемии в зависимости от возраста пациента, активности процесса, продолжения или назначения новой терапии [9]. Вопросы ведения пациентов с РС должны решаться в зависимости от активности демиелинизирующего процесса и эпидемиологической ситуации с COVID-19 [10–13].

В условиях пандемии исследователи испытывают трудности при выполнении своих привычных обязанностей, связанных с осуществлением визитов пациентов в рамках КИ. Врачи нередко вынуждены общаться с пациентами дистанционно, проводить визиты удаленно и при этом корректно оценивать состояние больного, нежелательные явления, назначать дополнительную терапию, оказывать психологическую поддержку.

Пациенты, включенные в КИ, также испытывают огромные трудности и опасения. В одних случаях они не могут попасть в центры на плановый прием из-за запрета или ограничения посещений в связи с перепрофилированием. С другой стороны, пациенты с РС, получающие иммуносупрессорную терапию, опасаются дополнительных контактов и не всегда готовы посещать исследовательские центры из-за опасения заразиться коронавирусной инфекцией. Пациенты также высказывают сомнения в возможности дальнейшего проведения исследования, участия в нем, корректной оценки их состояния удаленно и доступности терапии. Огромное значение имеет ощущение неопределенности, неуверенности в завтрашнем дне.

В связи с пандемией при проведении КИ могут возникать отклонения от протокола исследования. Для корректировки проведения КИ и лечения пациентов в условиях пандемии COVID-19 Минздравом России, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

средств (Food and Drug Administration, FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) выпускаются руководства, инструкции для спонсоров КИ. В них отмечается, что в условиях пандемии могут возникать трудности в выполнении процедур исследований, важно проводить различия между отклонениями от протокола, обусловленными пандемией COVID-19, и отклонениями, не связанными с пандемией [6, 14].

Для проведения различий между несоблюдением требований надлежащей клинической практики (good clinical practice, GCP) и воздействием пандемии, а также для оценки соблюдения требований протокола исследования спонсорами КИ для помощи исследовательским центрам выпускаются руководства, инструкции, памятки. В данной ситуации важно тесное сотрудничество с этическими комитетами, предоставление отчетов о влиянии COVID-19 на соблюдение требований протокола.

Важный аспект при регистрации отклонений от протокола — учет причин несоблюдения требований протокола и анализ взаимосвязи этих отклонений с пандемией по сравнению со всеми отклонениями от протокола. К отклонениям от протокола могут проводить различные ситуации: состояние здоровья пациента, связанное с COVID-19, нахождение в режиме самоизоляции или карантина, невозможность попасть в центр из-за закрытия/перепрофилирования, доставка исследуемого препарата на дом пациенту из-за невозможности предоставления его в центре и др. В данной ситуации важно обеспечить, чтобы при рассмотрении вопроса о продолжении исследования учитывалась прежде всего безопасность пациентов.

Получение объективных данных об использовании вакцинации в рамках КИ у пациентов с РС, получающих ПИТРС, возможно только в рамках КИ, которые в настоящее время находятся на этапе планирования. Полученные другими способами данные могут носить предварительный или спекулятивный характер.

Проблемы, которые возникли во время пандемии, «спровоцировали» появление новых возможностей для решения вопросов, связанных с организацией и проведением КИ. Население больше узнало о том, что такое КИ, какова их специфика. Исследовательским центрам, регуляторным органам, заказчикам КИ пришлось активно внедрять виртуальный документооборот, быстрый запуск КИ, разрабатывать новые процедуры их проведения. Многие аспекты этих процессов не имеют правового регулирования и определяются этическими правилами и нормами.

К современным аспектам проведения КИ во время пандемии можно отнести появление виртуальных исследований, приоритетами которых являются удаленное взаимодействие, самостоятельность, прозрачность при сохранении надежности и достоверности получаемых данных.

Перспективными направлениями развития КИ ПИТРС в России являются совершенствование электронных сервисов КИ, внедрение пациент-ориентированного подхода при планировании и реализации исследований. В рамках КИ, особенно в ситуации с дополнительным влиянием пандемии COVID-19, необходимо постоянное совершенствование этических норм и соблюдение их государством, фирмами — производителями препаратов и организациями КИ, врачами-исследователями, пациентами.

Существующая ситуация требует пересмотра этических составляющих государственного и коммерческого обеспечения безопасности больных иммуноопосредованными заболеваниями в условиях пандемии.

В центре этических проблем в условиях пандемии остаются отношения больного и лечащего врача, на плечи которого ложится необходимость использования новых технологий лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нежметдинова ФТ, Гурылёва МЭ. Медико-социальные и этические проблемы, связанные с COVID-19. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(6):841-51. doi: 10.17816/KMJ2020-841
2. [Nezhmetdinova FT, Guryleva ME. Medical social and ethical issues related to COVID-19. *Kazanskij medicinskij zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2020;101(6):841-51. doi: 10.17816/KMJ2020-841 (In Russ.)].
3. Ивашкова ЕВ, Вотинцева МВ, Петров АМ, Столяров ИД. Этические, клинические и научные аспекты исследований лекарственных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на современном этапе. *Вестник Росздрава*. 2019;(3):63-9. doi: 10.35576/article_5d135f4a66dc90.50757456 [Ivashkova EV, Votintseva MV, Petrov AM, Stolyarov ID. Ethical, clinical and scientific aspects of a research of medicinal drugs that alter progress of a multiple sclerosis at the current staging point. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;(3):63-9. doi: 10.35576/article_5d135f4a66dc90.50757456 (In Russ.)].
4. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Рассеянный склероз. Москва: Здоровье человека; 2015. 448 с.
5. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 448 p. (In Russ.)].
6. ClinicalTrials. Available from: <https://ClinicalTrials.gov>
7. Хохлов АЛ, Полозова ЕА, Комисарова ВА и др. Риски, сопряженные с этическими аспектами проведения клинических исследований. *Качественная клиническая практика*. 2020;(1):61-8. [Khokhlova AL, Polozova EA, Komissarova VA, et al. Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(1):61-8 (In Russ.)].
8. Письмо МЗ РФ №20-1/И/2-3651 от 27.03.2020 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19». [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 20-1/И/2-3651 of 27.03.2020 «On the issues of conducting clinical trials of drugs in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic» (In Russ.)].
9. Emanuel E, Emanuel L. Four models of the Physician-patient Relationship. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2221-6.
10. Витч Р. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений. *Вопросы философии*. 1994;(3):67-72. [Vitch R. Models of moral medicine in the era of revolutionary changes. *Voprosy filosofii*. 1994;(3):67-72 (In Russ.)].
11. Бойко АН, Лаш НЮ, Спирин НН и др. Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1 от 19.04.2020 г. Доступно по ссылке: https://www.ructrims.org/files/2020/PC_и_COVID-19_Рекомендации_ВОН.pdf [Boyko AN, Lasch NU, Spirin N, et al. Management of patients with multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 1 of 19.04.2020 Available from: https://www.ructrims.org/files/2020/PC_и_COVID-19_Рекомендации_ВОН.pdf (In Russ.)].
12. ABN Guidance on DMTs for MS and COVID-19 (British Association of Neurologists). Available from: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19.pdf
13. ABN guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the threat of a coronavirus epidemic. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_AP-PROVED_11_March.pdf
14. Coronavirus SARS-CoV-2: Hinweise zur Anwendung von MS-Immuntherapeutika. Stellungnahme des Kompetenznetz Multiple Sklerose. Available from: https://www.ructrims.org/files/2020/KKNMS-Stellungnahme_MS-Immuntherapeutika_Covid-19_web_frei.pdf
15. Петров АМ, Ивашкова ЕВ, Столяров ИД. Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):125-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-125-129 [Petrov AM, Ivashkova EV, Stolyarov ID. New opportunities for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):125-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-125-129 (In Russ.)].
16. Clinical Trial Conduct During the COVID-19 Pandemic. March 2020, updated June 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/clinical-trial-conduct-during-covid-19-pandemic>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ивашкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0201-0136>

Петров А.М. <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

Вотинцева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0728-8903>

Столяров И.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>