

В. Є. Добрава

МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ ОЦІНКИ ФІНАНСОВОЇ КОМПЕНСАЦІЇ УЧАСТІ ДОБРОВОЛЬЦІВ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: організація клінічних випробувань, стимулювання участі добровольців, фінансова компенсація, можливий дискомфорт.

Отримання достовірного результату клінічного випробування і необхідність його розповсюдження на генеральну сукупність хворих потребує вирішення завдання із залучення належної кількості фізичних осіб до участі у дослідженні як об'єктів спостереження у складі групи, учасники якої отримують досліджуваний лікарський засіб, або у складі контрольної групи. Для визначення базових показників для розрахунку погодинної компенсації виконали анкетне опитування здорових добровольців і експертів-фахівців, а також аналіз його результатів. За допомогою методу попарних порівнянь і процедури ітераційного уточнення групової оцінки опрацювали результати експертного опитування фахівців. За отриманими результатами визначили 9 показників і встановили значущість кожного з них у вигляді одиниць дискомфорту. Розробили та обґрунтували методику розрахунку фінансової компенсації за участь у клінічних випробуваннях для здорових добровольців, що є важливою складовою системи стимулювання їхньої участі у таких дослідженнях. Запропонували два способи розрахунку фінансової компенсації: перший – погодинна компенсація за час, витрачений на клінічні випробування, другий – погодинно-преміальна компенсація за можливий дискомфорт від участі у клінічних випробуваннях в аспекті морально-етичних правил здійснення досліджень за участю людей як об'єктів спостереження.

Методические принципы оценки финансовой компенсации участия добровольцев в клинических испытаниях

В. Е. Добрава

Получение достоверного результата клинического испытания и необходимость его распространения на генеральную совокупность больных требует решения задачи привлечения достаточного количества лиц к участию в исследовании в качестве объектов наблюдения в составе группы, участники которой получают исследуемое лекарственное средство, или в составе контрольной группы. Для определения базовых показателей для расчета почасовой компенсации проведен анкетный опрос здоровых добровольцев и экспертов-специалистов, а также анализ его результатов. С помощью метода попарных сравнений и процедуры итерационного уточнения групповой оценки обработали результаты экспертного опроса специалистов. На основе полученных результатов выделили 9 показателей и установили значимость каждого из них в виде единиц дискомфорта. Разработали и обосновали методику расчета финансовой компенсации за участие в клинических испытаниях для здоровых добровольцев, которая является важной составляющей системы стимулирования их участия в таких исследованиях. Предлагаем два способа расчета финансовой компенсации: первый – почасовая компенсация за время, потраченное на клинические испытания, второй – почасово-премиальная компенсация за возможный дискомфорт от участия в клинических испытаниях в соответствии с морально-этическими правилами проведения исследований с участием людей в качестве объектов наблюдения.

Ключевые слова: организация клинических исследований, стимулирование участия добровольцев, финансовая компенсация, возможный дискомфорт.

Methodical principles of assessment of financial compensation for clinical trial volunteer participants

V. Ye. Dobrova

The necessity to obtain the reliable results of a clinical trial and to distribute it to the general population of patients, the problem of recruiting adequate number of individuals to participate in the study as objects of observation in the group receiving the investigational medical product or as part of the control group should to be solved. For the purpose of determining the baseline factors for calculating the hourly compensation the questionnaire of healthy volunteers and experts professionals as well as the analysis of its results have been done. Using the method of pairwise comparisons and iterative refinement procedures collective assessment experts questionnaire results was carried, by the results of which nine indicators have been identified and the importance of each of them as units of discomfort have been established. Motivational factors of voluntary participation in clinical trials have been studied. Motivation system for participation in clinical trials by patients and healthy volunteers has been rationalized, whereas methods of calculating monetary compensation for such participation have been suggested. Two methods of calculating the financial compensation were proposed: first - hourly compensation for the time which was spent on clinical trials, the second - hourly-bonus compensation for the possible discomfort and inconvenience of participation in clinical trials in accordance with the ethical rules for research involving people as objects of observation.

Key words: organization of clinical trials, encouraging of the volunteers participation, financial compensation, possible discomfort.

Проблема клінічних випробувань (КВ) за участю людини як об'єкта спостереження (ОС) сьогодні є ключовою і посідає центральне місце в біоетиці [6,10]. Це пов'язано, у першу чергу, з масштабами таких досліджень, збільшення яких зумовлене науково-технічним прогресом, а також зі змінами у правовому забезпеченні та ідеології організації експерименту [6]. Для отримання правдивого

результату КВ і можливості його розповсюдження на генеральну сукупність хворих вибірка добровольців (здорових або пацієнтів) має бути репрезентативною і відповідати завданням дослідження [5,12]. Виникають завдання залучення належної кількості фізичних осіб до участі у КВ як ОС у складі групи, учасники якої отримують досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ), або у складі контрольної групи [10].



Головними факторами залучення хворих у КВ II і III фаз є медичні та психологічні, тому для розширення контингенту осіб, які мають бажання брати участь у КВ, важливого значення набуває надання відповідної інформації лікарями, які безпосередньо лікують своїх пацієнтів [7].

Учасниками КВ I фази і досліджень біоеквівалентності є здорові добровольці. Згідно з етичними принципами планування та організації КВ за участю здорових добровольців враховують ризики і незручності, оскільки кожне дослідження має специфічні умови та обмеження, які за можливості намагаються передбачити та мінімізувати ще на етапі планування КВ. За витрачений добровольцем час, ризики участі та певний дискомфорт передбачається виплата грошової компенсації спонсором КВ або контрактною дослідною організацією (КДО) [10,11,14].

В Україні такі виплати обґрунтовуються спонсором самостійно, не спираючись на об'єктивні критерії. Згідно з етичними принципами організації КВ за участю здорових добровольців враховують специфічні умови та обмеження для конкретного дослідження, визначають можливі ризики та незручності для ОС. Невирішеною залишається низка проблем: відсутність цілісної системи залучення пацієнтів і здорових добровольців у КВ, узагальнених підходів до стимулювання їх до участі, а також науково обґрунтованої моделі визначення грошової компенсації для здорових добровольців і балансу між матеріальним стимулюванням і етичними аспектами участі людей як ОС.

МЕТА РОБОТИ

Науково-практичне обґрунтування методичних підходів до визначення фінансової компенсації для добровольців за участь у КВ і розробка належних методик її розрахунку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Анкетування здорових добровольців про ставлення до можливих незручностей і дискомфорту участі у КВ виконали на базі українських місць проведення досліджень (МПД). Учасниками дослідження були 99 здорових добровольців, які брали участь у КВ I фази або дослідженні біоеквівалентності [4]. Отримані результати проаналізували за допомогою описових методів статистики, графічних методів.

В анкетуванні взяли участь 193 фахівці МПД, КДО, фармацевтичні виробники, спонсори досліджень і співробітники ДЕЦ МОЗ України, які брали участь у плануванні, організації, виконанні й оцінці КВ, а також їх регуляторному контролю [1].

Для досягнення мети використали методи: анкетне опитування й експертне оцінювання, попарні порівняння – для обробки результатів експертного опитування фахівців і анкетування добровольців. Результати опитування групи експертів узагальнювали за допомогою процедури ітераційного уточнення групової оцінки [2]. Узгодженість думок експертів перевіряли за допомогою коефіцієнта конкордації Кендала і критерію Пірсона [2,9].

При визначенні необхідної кількості анкет керувались питаннями логіки, технології здійснення вибіркового дослідження та рекомендацій щодо визначення обсягу вибірки [2,9].

Всі експериментальні дані опрацювали за допомогою програмних пакетів: MATLAB version 7.5.0 (MathWork Inc.) і STATISTICA version 7.0 (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У попередніх дослідженнях запропонували методику визначення грошової компенсації здоровим добровольцям, які взяли участь у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях з оцінки біоеквівалентності. Методика базується на оцінці критеріїв дискомфорту: організаційні особливості та графік дослідження, дизайн дослідження, характеристика ДЛЗ і можливі побічні реакції/явища (ПР/ПЯ), пов'язані з фармакодинамікою ДЛЗ [1,4]. Досвід використання цієї методики у практичних умовах засвідчив необхідність її вдосконалення у напрямку чіткішого визначення часу, котрий доброволець витратив на участь у КВ.

Для розрахунку фінансової винагороди за участь у КВ пропонуємо такі підходи: 1) погодинну компенсацію за час, витрачений на КВ; 2) погодинно-преміальну компенсацію за час і можливий дискомфорт від участі у КВ.

Для визначення базових показників для розрахунку погодинної компенсації проаналізували анкети здорових добровольців. Визначили, що з 99 опитаних добровольців було 50,51% чоловіків і 49,49% жінок. Вік більшості добровольців становив 18–25 років чи більше ніж 40 років (по 28,28%), найменше добровольців було віком 25–30 років (10,10%). Більшість опитаних мала вищу освіту (57,58%), службовцями чи підприємцями є 46,5%, 22,22% – студенти, що є важливим для подальшої оцінки базових показників погодинної компенсаційної ставки за участь у КВ.

Суму погодинної грошової компенсації за час, що витрачений на КВ, пропонуємо розраховувати за формулою:

$$K_{\text{ФК}} = K_0 \cdot (t_{\text{скр}} + t_{\text{КВ}} + t_{\text{ЗВ}}), \quad (1)$$

де: $K_0 = \frac{3n_{\text{ср.міс}}(\text{грн})}{\gamma}$ – погодинна компенсаційна ставка за участь у КВ;

γ – коефіцієнт співвідношення мінімальної середньомісячної зарплати і погодинної середньомісячної ставки за даними Державного статистичного управління (166,7–166,8) [3].

Час, витрачений на КВ, складається з часу, витраченого добровольцем на скринінг ($t_{\text{скр}}$), безпосередньо на КВ, тобто перебування у МПД протягом КВ ($t_{\text{КВ}}$) і кінцевий візит ($t_{\text{ЗВ}}$).

Такий розрахунок погодинної компенсаційної ставки за участь у КВ є доцільнішим, ніж використання, наприклад, мінімальної погодинної ставки, встановленої Державним статистичним управлінням. Цей висновок базується на попередньому аналізі характеристик добровольців за родом занять. Так, аналіз засвідчив: 46,5% опитаних вітчизняних добровольців є службовцями і підприємцями. Отже, можна припустити, що вони мають середньомісячну заробітну плату не нижче середньої в Україні, а тому, щоб зацікавити їх до участі у КВ, потрібно це врахувати під час встановлення погодинної компенсаційної ставки.

Враховуючи міжнародний досвід, ризик виникнення алергічних реакцій ПР/ПЯ, реакцій шлунково-кишкового тракту тощо, доцільним буде визначити страхову виплату [13,15].



Якщо передбачається, що під час КВ у добровольця виникнуть додаткові незручності, пов'язані з багаторазовим забором крові та дизайном КВ, пропонуємо включити до фінансової компенсації преміальну складову. Тоді погодинно-преміальна грошова компенсація розраховуватиметься за формулою:

$$K_{\text{ФК-ПП}} = K_{\text{ФК}} (1 + k_{\text{Н}}), \quad (2)$$

де $k_{\text{Н}}$ – коефіцієнт, що оцінює додаткові незручності, пов'язані з багаторазовим забором крові та дизайном КВ.

Показники і методику визначення цього коефіцієнта розробили на базі аналізу результатів анкетування експертів-фахівців. Для цього із 193 опитаних осіб залучили лише тих, які вже брали участь у більш ніж трьох КВ, при цьому у КВ І фази і БЕ при цьому також перевищували три дослідження. Виявилось, що у цю групу може бути залучений 31 фахівець із відповідним досвідом роботи.

За оцінками цих експертів, із 32 показників, що стосувались значущості, на їх погляд, для добровольця виду дослідження, фармакологічної групи і лікарської форми, а також ряду певних особливих аспектів типу КВ (загальна тривалість дослідження, кількість днів госпіталізації, тривалість періоду «відмивання», об'єм однієї відібраної проби крові, загальний об'єм відібраної крові при дослідженні, кількість проб крові тощо), виділили 9 показників дискомфорту (рис. 1).

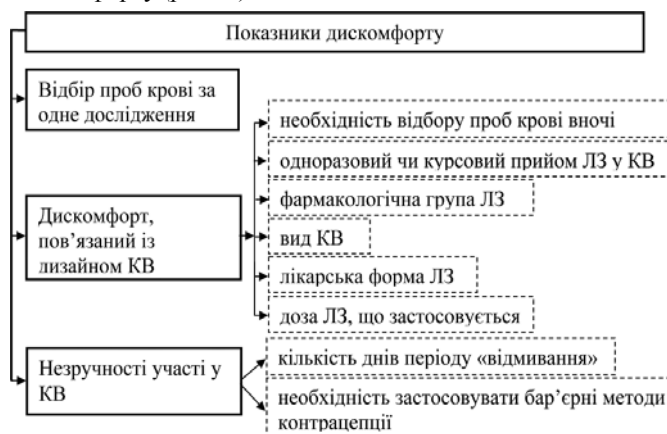


Рис. 1. Показники дискомфорту добровольців протягом КВ.

За допомогою методу попарних порівнянь і процедури ітераційного уточнення групової оцінки опрацювали результати експертного опитування фахівців. У результаті встановили значущість кожного з цих показників у вигляді одиниць дискомфорту (табл. 1).

Таблиця 1

Одиниці дискомфорту і незручностей

Показники дискомфорту і незручностей	Оцінка експертів, ($k_{\text{експ}}$)
Відбір проб крові при дослідженні	3,62
Необхідність відбору проб крові вночі	3,80
Одноразовий чи курсовий прийом ЛЗ у КВ	3,77
Фармакологічна група ЛЗ	3,66
Вид КВ	3,61
Лікарська форма ЛЗ	3,10
Доза ЛЗ, що застосовується	3,04
Кількість днів періоду «відмивання»	3,00
Необхідність застосовувати бар'єрні методи контрацепції	2,4

Враховуючи виконану експертами-фахівцями оцінку значущості показників дискомфорту для добровольців, пропонуємо розраховувати коефіцієнт незручностей за формулою:

$$k_{\text{н}} = \frac{\sum_{i=1}^8 k_{\text{експ}}(i) \cdot b_i}{100}, \quad (3)$$

де $b_i = \begin{cases} 1, & \text{суттєвий дискомфорт,} \\ 0, & \text{не суттєвий.} \end{cases}$ – оцінка можливого

дискомфарту при плануванні КВ;

$k_{\text{експ}}(i)$ – одиниці дискомфорту, визначені експертами-фахівцями для показників дискомфорту під час аналізу їхніх думок щодо факторів впливу на залучення добровольців до КВ (табл. 1);

i – показники дискомфорту ($=1, \dots, 8$).

Коефіцієнт незручностей ($k_{\text{н}}$) набуває максимального значення 0,3 за умови, що на етапі планування й обговорення особливостей КВ буде визначено, що добровольці відчуватимуть дискомфорт за кожним із показників, що наведені у таблиці 1. Якщо експерти не визначають суттєвого дискомфорту для добровольців, тоді $=0$, а погодинно-преміальна грошова компенсація перетворюється на погодинну – формула (1).

Вибір формули розрахунку компенсації здійснюється спонсором КВ чи представником КДО, який є відповідальним за планування дослідження.

Запропоновані підходи до розрахунку фінансової складової моделі мотивації залучення добровольців у КВ дозволяють визначити науково обгрунтовану величину грошової компенсації та забезпечити участь у КВ належної кількості досліджуваних осіб. Розроблені методики успішно використовували при розрахунку грошових компенсацій здоровим добровольцям, які брали участь у дослідженнях БЕ, та отримали позитивну оцінку фахівців.

ВИСНОВКИ

1. Реалізація організаційної та фінансової складової забезпечення участі добровольців у КВ має гарантувати належну експериментальну базу для проведення достовірних досліджень, але й звертати постійну увагу на дотримання морально-етичних правил здійснення КВ за участю людей як об'єктів спостереження.

2. На базі опитування групи компетентних експертів щодо аспектів, які впливають на залучення добровольців до участі у КВ, а також за результатами аналізу пропонуємо науково обгрунтовану систему критеріїв оцінки незручностей і дискомфорту добровольців у КВ, що включає тривалість КВ, можливість виникнення ПР/ПЯ, відбір проб крові при дослідженні, дискомфорт, пов'язаний із дизайном КВ, незручності участі у КВ.

3. Розробили й обгрунтували дві методики розрахунку фінансової компенсації за участь у КВ для здорових добровольців, що є важливою складовою системи стимулювання участі у КВ: перша – погодинна компенсація за час, що витрачений на КВ; друга – погодинно-преміальна компенсація за можливий дискомфорт від участі у КВ відповідно в аспекті морально-етичних правил виконання КВ за участю людей як ОС.



4. У подальшому плануємо дослідити аспекти оцінки ризиків участі добровольців у КВ та їх врахування як додаткової складової у процесі розрахунку фінансових стимулів залучення людей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз факторів дискомфорту з урахуванням вимог до належного планування клінічних випробувань за участю здорових добровольців / В.Є. Добрава, М.Г. Старченко, І.А. Зупанець, О.М. Котенко // Запорозький мед. журн. – 2011. – Т. 13, №5. – С. 16–21.
2. Давнис В.В. Прогнозные модели экспертных предпочтений: Монография / В.В. Давнис, В.И. Тинякова. – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2005. – 248 с.
3. Державна служба статистики України. Державні статистичні звіти [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.ukrstat.gov.ua.
4. Добрава В.Є. Аналіз думки добровольців – учасників клінічних випробувань відносно факторів дискомфорту / В.Є. Добрава, М.Г. Старченко, Т.Ю. Колодезна // Зб. наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, кн. 3. – С. 695–699.
5. Клинические испытания лекарств / под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко и др. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
6. Корнацький В.М. Правові проблеми клінічних випробувань лікарських засобів в Україні / В.М. Корнацький, Т.В. Талаєва, О.В. Сілантьєва // Вісник Академії адвокатури України. – 2012. – Вип. 2 (24). – С. 39–45.
7. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К. : «Моріон», 2009. – 67 с.
8. Обґрунтування та розробка методики розрахунку компенсації участі здорових добровольців у клінічних випробуваннях з урахуванням сучасних вимог / В.Є. Добрава, І.А. Зупанець, М.Г. Старченко, О.М. Котенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – Вип. 5 (19). – С. 9–14.
9. Орлов А.И. Теория принятия решений: учеб. / А.И. Орлов. – М.: Изд-во «Экзамен», 2007. – 576 с.
10. Сілантьєва О.В. Етичні аспекти набору та утримання пацієнтів у клінічних дослідженнях / О.В. Сілантьєва // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: мат. работы третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 4–5 нояб. 2010 г. – К.: МОРИОН, 2010. – С. 61.
11. Beckford L. Ethics and the payment of research subjects / L. Beckford, M.R. Broome // Psychiatry. – 2007. – Vol. 6, №2. – P. 83–85.
12. Bhatt A. Quality of clinical trials: A moving target / A. Bhatt // Perspectives Clinical Research. – 2011. – Vol. 2. – P. 124–128.
13. Downie J. The power of money: commercialization of research conducted in public institutions / J. Downie // Otago Law Rev. – 2006. – Vol. 11, №2. – P. 305–325.
14. Guidelines for Remuneration of Research Subjects in the Intramural Research Program and Registration in the Clinical Research Volunteer Program Database [Електронний ресурс] / National Institute of Health. OHSR Information Sheets/Forms. Revised: 02/09, Edited 02/09. – Режим доступу: <http://ohsr.od.nih.gov/info/info.html>.
15. Iltis A. S. Payments to Normal Healthy Volunteers in Phase 1 Trials: Avoiding Undue Influence While Distributing Fairly the Burdens of Research Participation / A. S. Iltis // Journal of Medicine and Philosophy. – 2009. – Vol. 46, №3. – P. 21–23.

Відомості про автора:

Добрава В.Є., д. фарм. н., доцент, вчений секретар науково-дослідної частини НФаУ.

Поступила в редакцію 01.08.2013 г.