НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «КИЄВО-МОГИЛЯНСЬКА АКАДЕМІЯ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ященко Марія Вадимівна

УДК 351.773:005:614.2(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ
«ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ В КОНТРАКТНИХ ДОСЛІДНИЦЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЯХ ПІД ВПЛИВОМ РЕГУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ»

Спеціальність: 073 – Менеджмент

Галузь знань 07 – Управління та адміністрування

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ М.В. Ященко

Науковий керівник (консультант) **Юрочко Тетяна Петрівна**, кандидат наук з державного управління, доцент

Електронний підпис
Ященко
Марія
Вадимівна
Ідентифікаційний
код
3516704827
Підписано у Вчасно

КИЇВ – 2023

АНОТАЦІЯ

Ященко М.В. Формування системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях під впливом регуляторної системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 07 «Управління та адміністрування» за спеціальністю 073 «Менеджмент». – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, 2023.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії присвячена науковому обґрунтуванню напрямів оптимізації системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях під впливом регуляторної системи. Запропоновані напрями представлені в авторській управлінській моделі проведення клінічних випробувань в контрактних дослідницьких організаціях на засадах регуляторних інструментів в Україні.

Для досягнення цілей дисертаційного дослідження було вивчено та узагальнено світові та вітчизняні регуляторні практики управління клінічними випробуваннями. Питання регулювання клінічних випробувань в рамках фармацевтичної розробки в дисертації широко вивчається на прикладі двох провідних регуляторних систем, а саме регуляторної системи Європейського Союзу та Сполучених Штатів Америки. Було встановлено, що політика регулятора в кожній країні визначає конкретні особливості досліджень лікарських засобів, формує середовище та правила, в рамках яких працюють учасники галузі, в тому числі, контрактні дослідницькі організації.

В дисертаційному дослідженні показано як наявна політика регулятора визначає середовище та правила ринку клінічних випробувань в Україні у тому числі в умовах сучасних ризиків, продиктованих пандемією коронавірусної хвороби 2020-2023 років та повномасштабним вторгненням російської федерації на територію України. Обґрунтовано необхідність безперервного удосконалення існуючої регуляторної системи клінічних випробувань в Україні у відповідності до вимог та практик провідних світових регуляторів, що необхідна для інтеграції вітчизняної галузі клінічних випробувань та фармацевтичної розробки у

розвинені світові ринки, а також підвищення спроможності вітчизняної системи охорони здоров'я.

У роботі використано інтегрований підхід до визначення сутності проблем управління клінічними випробуваннями крізь призму застосування регуляторної системи в Україні. Зокрема, визначено, що до таких проблем першочергово належить недостатнє нормативно-правове обґрунтування низки аспектів клінічних випробувань, наприклад, відсутність визначення початку клінічного випробування та єдиного дозвільного документу на проведення клінічного випробування.

За результатами аналізу основних світових регуляторних тенденцій систематизовано основні регуляторні зміни, які потребують впровадження на рівні держави для створення прозорих та зрозумілих механізмів управління клінічними випробуваннями на рівні контрактної дослідницької організації, що у свою чергу сприятиме подальшій інтеграції вітчизняного ринку клінічних випробувань у світовий ринок. Серед таких регуляторних змін необхідно виокремити процеси уніфікації та гармонізованого спрощення регуляторних процедур, а також усунення прогалин у нормативних документах. Наприклад, серед регуляторних інновацій провідних світових регуляторів було виокремлено уніфікацію вимог до роботи закладів охорони здоров'я, що беруть участь у клінічному випробуванні; уніфікацію вимог щодо змісту заявки на проведення клінічних випробувань, спрощення процедури заявки та видачі дозволів; скорочення термінів обробки заявки та оформлення рішення; імплементацію нових тлумачень наявних юридичних термінів й класифікації клінічних випробувань; спрощення дозвільних процедур для клінічних випробувань з низькими ризиками для учасників; забезпечення доступності результатів всіх клінічних випробувань, незалежно від того, позитивні вони або негативні; публікування звітів про клінічні випробування під час реєстраційних досліджень створення банків даних з результатами клінічних випробувань для зберігання оглядів результатів клінічних випробувань і забезпечення відкритого та безкоштовного доступу до звітів із забезпеченням належного захисту даних.

Такий аналіз дав змогу виявити низку факторів, що впливають на стан ринку клінічних випробувань в Україні. Зокрема доведено, що привабливість ринку клінічних випробувань для компаній, що ініціюють та фінансують проведення клінічних випробувань, тобто спонсорів клінічних випробувань в наші країні забезпечується не лише належною державною політикою, але й менеджментом на рівні контрактних дослідницьких організацій. Встановлено, що конкурентна перевага України може забезпечуватись наявністю преференцій і бонусів для спонсорів клінічних випробувань; чіткістю правових рамок проведення клінічних випробувань на території України; прозорістю та оптимізацією тривалості дозвільних процедур; розбудовою інфраструктури необхідної для сучасних КВ, зокрема біомедичних досліджень.

Функціонування такої інфраструктури має інтегрувати наступні компоненти: наявність спеціалізованих підрозділів, що відповідають за розвиток КВ на базі університетських клінік; ефективність логістики процесів надання медичних послуг під час проведення клінічних випробувань в закладах охорони здоров'я; наявність відкритого реєстру даних клінічних випробувань, які проводяться на території України; ефективність інформаційного супроводу клінічних випробувань у професійному медичному середовищі в Україні та за кордоном; ефективність механізмів залучення лікарів до клінічних випробувань, що передбачає безперервний професійний розвиток. Було аргументовано, що залучення лікарів до клінічних випробувань вимагає підвищення ефективності організаційних механізмів управління клінічними випробуваннями, а саме: моніторингу та побудови професійної компетентності лікарів у сфері методології клінічних випробувань та належної клінічної практики; налагодження взаємовідносин в системі «лікар-пацієнт», що ґрунтуються на довірі, професіоналізмі та співпраці.

Зважаючи на низку сучасних викликів, що можуть впливати на привабливість ринку клінічних випробувань в Україні для внутрішніх та зовнішніх інвесторів, вагома роль у дисертаційному дослідженні була відведена механізмам управління якістю та управління ризиками клінічних випробувань.

Серед іншого, розглянуті сучасні інструменти побудови системи управління якістю, зокрема CAPA-планування та їх застосування у менеджменті клінічних випробувань.

Розкрито аспекти ризик-менеджменту як основоположного інструменту забезпечення якості виконання клінічного випробування на рівні контрактної дослідницької організації. Зокрема, нами запропоновано посилити механізми зниження ризиків для якості проведення клінічного випробування на рівні контрактної дослідницької організації шляхом використання інструментів управління даними, що дозволить суттєво знизити кількість відхилень від протоколу клінічного випробування.

На основі аналізу та синтезу даних про реалізацію клінічних випробувань в Україні на рівні контрактної дослідницької організації, розроблено модель проведення клінічних випробувань в Україні з оптимізованою регуляторною системою відповідно до вимог GxP та міжнародних стандартів якості ISO в умовах оптимізації регуляторної системи менеджменту клінічних випробувань в Україні. Модель була оцінена вітчизняними експертами у галузі клінічних випробувань та державної регуляції проведення клінічних випробувань.

Запропонована управлінська модель проведення клінічних випробувань, є сукупністю взаємопов’язаних логістичних підпроцесів, функцій, операцій та зв’язків між ними, послідовність виконання яких є запорукою належного рівня організації проведення клінічних випробувань.

Завдяки чіткій регламентації виконання підпроцесів та ефективної системи контролю модель дозволить: виявляти та ідентифікувати можливі ризики для якості клінічного випробування, своєчасно розробляти заходи, спрямовані на їх попередження та мінімізацію, підвищувати оперативність реагування на суттєві управлінські ризики, а також забезпечувати моніторинг та контроль за ефективністю управління цими ризиками під час проведення клінічних випробувань.

Ключові слова: клінічні дослідження, управління клінічними випробуваннями, управлінська модель, управління ризиками, регуляція клінічних

випробувань, регуляторні механізми, регуляторна система, належна клінічна практика, лікарські засоби, система охорони здоров’я, медичні послуги, медичні організації, заклади охорони здоров’я, здоров’я населення, якісні методи дослідження.

SUMMARY

Yashchenko M.V. Formation of the clinical studies management system in contract research organizations under the influence of the regulatory system. – Qualifying scientific work, manuscript rights reserved.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy, branch of knowledge 07 «Management and administration» specialty 073 Management. – National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, 2023.

The dissertation for the acquisition of the scientific degree of Doctor of Philosophy is devoted to the scientific substantiation of directions for the optimization of the clinical studies management system in contract research organizations under the influence of the regulatory system. The proposed directions are presented in the author's management model for conducting clinical studies in contract research organizations on the basis of regulatory instruments in Ukraine.

To achieve the goals of the dissertation research, global and domestic regulatory practices of clinical studies management were studied and summarized. The regulation of clinical studies within the framework of pharmaceutical development is extensively examined in the dissertation through the lens of two leading regulatory systems, namely the regulatory system of the European Union and the United States of America. It was established that the policy of the regulator in each country dictates the specific features of medicinal products research, shapes the environment and rules within which industry participants, including contract research organizations, operate.

The dissertation study shows how the existing policy of the regulator defines the environment and rules of the clinical studies market in Ukraine, including under conditions of contemporary risks, dictated by the coronavirus disease pandemic of 2020-2023 and the full-scale invasion of the Russian Federation on the territory of Ukraine. The necessity of continuous improvement of the existing regulatory system of clinical trials in Ukraine is substantiated, in accordance with the requirements and practices of leading global regulators. This is essential for the integration of the domestic clinical

trials and pharmaceutical development sectors into advanced global markets and for enhancing the capacity of the national healthcare system.

The work uses an integrated approach to determine the essence of clinical studies management problems through the prism of the application of the regulatory system in Ukraine. In particular, it was determined that such problems primarily include insufficient regulatory and legal substantiation of a number of aspects of clinical studies, for example, the absence of a determination of the start of a clinical study and a single permit document for conducting a clinical study.

Based on the analysis of main global regulatory trends, the dissertation organizes the key regulatory changes that need to be implemented at the state level to create transparent and comprehensible mechanisms for managing clinical studies at the level of contract research organizations. This, in turn, will facilitate the further integration of the domestic clinical studies market into the global market. Such regulatory changes include the processes of unification and harmonized simplification of regulatory procedures, as well as the elimination of gaps in normative documents. For example, among the regulatory innovations of leading global regulators, the following have been distinguished: unification of requirements for healthcare facilities participating in clinical studies; standardization of the content of clinical studies applications, simplification of the application and permit process; reduction of application processing and decision-making timeframes; implementation of new interpretations of existing legal terms and classifications of clinical studies; simplification of permit procedures for low-risk clinical studies; ensuring the availability of results of all clinical studies, whether positive or negative; publication of clinical study reports for registration studies; creation of databases with clinical trial results for storing reviews of clinical trial outcomes and ensuring open and free access to reports with appropriate data protection.

Such an analysis identified a number of factors affecting the state of the clinical studies market in Ukraine. In particular, it has been proven that the attractiveness of the clinical studies market for companies that initiate and finance the conduct of clinical studies i.e., sponsors of clinical studies in our country, is ensured not only by proper

government policy, but also by management at the level of contract research organizations. It was pinpointed that the competitive advantage of Ukraine can be ensured by the availability of preferences and bonuses for sponsors of clinical studies; the clarity of the legal framework for conducting clinical studies on the territory of Ukraine; transparency and optimization of the duration of permit procedures; development of the infrastructure necessary for modern clinical studies and biomedical research. The functioning of such an infrastructure should integrate the following components: the presence of specialized divisions responsible for the development of clinical studies on the basis of university clinics; the efficiency of the logistics of the processes of providing medical services during the conduct of clinical studies in health care institutions; availability of an open register of clinical studies data conducted on the territory of Ukraine; efficiency of informational support of clinical studies in the professional medical environment in Ukraine and abroad; effectiveness of the mechanisms of involvement of doctors in clinical studies, which implies continuous professional development. It was argued that the involvement of doctors in clinical studies requires increasing the effectiveness of organizational mechanisms for managing clinical studies, namely: monitoring and building the professional competence of doctors in the field of clinical studies methodology and good clinical practice; establishment relationships in the "doctor-patient" system based on trust, professionalism, and collaboration.

Given the variety of contemporary challenges that can affect the attractiveness of the clinical studies market in Ukraine to domestic and foreign investors, a significant role in the dissertation research was devoted to quality management mechanisms and clinical study risk management. Among other things, modern tools for building a quality management system were considered, including CAPA (Corrective and Preventive Actions) planning and their application in clinical trial management. Aspects of risk management were revealed as a fundamental tool for ensuring the quality of clinical studies execution at the level of the contract research organization. Specifically, it was proposed to strengthen mechanisms to reduce risks to the quality of clinical studies at

the level of the contract research organization by using data management tools, which will significantly reduce the number of deviations from the clinical study protocol.

Such a focus on quality and risk management reflects a global trend in clinical studies management, emphasizing the importance of systematic approaches to managing deviations and ensuring data integrity. The implementation of these tools can enhance the reliability of studies results and make Ukraine a more attractive location for clinical research by aligning with international best practices.

Based on the analysis and synthesis of data on the implementation of clinical studies in Ukraine at the level of a contract research organization, a model for conducting clinical studies in Ukraine with an optimized regulatory system was developed. This model aligns with GxP requirements and international quality standards such as ISO. The model was evaluated by domestic experts in the field of clinical studies and state regulation of clinical studies.

The proposed management model for conducting clinical studies is a set of interconnected logistical sub-processes, functions, operations and connections between them, the sequence of which guarantees the appropriate level of organization of conducting clinical studies. Thanks to the clear regulation of the execution of sub-processes and an effective control system, the model will enable the identification and characterization of potential risks to the quality of the clinical study, the timely development of preventive and mitigating measures, enhance responsiveness to significant management risks, and ensure the monitoring and control over the effectiveness of managing these risks during the clinical trials.

Keywords: clinical studies, clinical studies management, management model, risk management, regulation of clinical studies, regulatory mechanisms, regulatory system, good clinical practice, drugs, healthcare system, healthcare services, healthcare organizations, healthcare institutions, population health, qualitative research methods.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Ященко М. В., Юрочко Т. П., Сорока І. М. THE INFLUENCE OF THE REGULATORY SYSTEM ON THE STUDY DESIGN AND DATA MANAGEMENT PRACTICES IN CLINICAL TRIALS. Wiadomosci lekarskie. 2022;75(5 частина 1):1192-1196. doi: 10.36740/WLek202205125.

2. Ященко М. В. (2022). Дослідження вітчизняного досвіду реалізації впливу регуляторної системи на управління клінічними випробуваннями. Актуальні проблеми економіки, № 10-11 (256-257), 79-85. doi: 10.32752/1993-6788-2022-1-256-257-79-85.

3. Ященко М. В., Юрчук К. А., Смаголь О. О. (2022). Прогалини у регуляції проведення клінічних досліджень медичних виробів та медичних виробів для in vitro діагностики в Україні. Актуальні проблеми економіки, № 12 (258), 28-43. doi: 10.32752/1993-6788-2022-1-258-28-43.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Ященко М., Лебідь Ю., Заремба А., Больман С., Гой І., Бистров Р. (2023). Continuity of operations over repeated crises. Case study of the biggest Ukrainian CRO. Contemporary Clinical Trials Communications, Випуск 31, 101047. ISSN 2451-8654. doi: 10.1016/j.conctc.2022.101047.

5. Ященко М. В., Больман С. Ю. (2023). Експертна оцінка моделі менеджменту клінічних випробувань з оптимізованою регуляторною системою на рівні контрактної дослідницької організації. Актуальні проблеми економіки, № 8 (266), 6-18. doi: 10.32752/1993-6788-2023-1-266-6-18

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 14

ВСТУП 17

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ В КОНТРАКТНИХ ДОСЛІДНИЦЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЯХ 24

1.1. Теоретичні засади управління клінічними випробуваннями 24

1.2. Міжнародні регуляторні практики управління клінічними випробуваннями 39

1.3. Вітчизняні регуляторні практики управління клінічними випробуваннями 53

1.4. Методичні підходи до дослідження управління клінічними випробуваннями на засадах регуляторного інструменту 74

Висновки до розділу 1 81

РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ВПЛИВУ РЕГУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ НА УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ 83

2.1 Аналіз сучасних регуляторних тенденцій організації та проведення клінічних випробувань 83

2.2 Аналіз регуляторної системи України та її впливу на управління клінічними випробуваннями 104

Висновки до розділу 2 120

РОЗДІЛ 3. ДОМІНАНТИ ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ НА ЗАСАДАХ РЕГУЛЯТОРНИХ ІНСТРУМЕНТІВ 123

3.1. Оптимізація системи управління клінічних випробувань у контрактних дослідницьких організаціях 123

3.2. Моделювання системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях на засадах регуляторних інструментів 138

3.3. Рекомендації щодо оптимізації регуляторної системи клінічних випробувань лікарських засобів 151

Висновки до розділу 3 164
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ 166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 170
ДОДАТКИ 185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БД	–	Банк даних
ВМА	–	Всесвітня Медична Асоціація
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДЕЦ МОЗ	–	Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»
ДЛЗ	–	Досліджуваний лікарський засіб
ДПП	–	Державно-приватне партнерство
ЄС	–	Європейський Союз
ЗВО	–	Заклади вищої освіти
ІРФ	–	Індивідуальна реєстраційна форма
КВ	–	Клінічні випробування
КДО	–	Контрактна дослідницька організація (contract research organization – CRO)
ЛЗ	–	Лікарський засіб
ЛПЗ	–	Лікувально-профілактичний заклад
МВ	–	Медичні вироби
ММКВ	–	Міжнародне мультицентрове клінічне випробування
МПВ	–	Місце проведення випробування
СОП	–	Стандартні операційні процедури
СОТ	–	Світова організація торгівлі
СП	–	Суттєва поправка
СУЯ	–	Система управління якістю
ТНК	–	Транснаціональні корпорації
ФР	–	Фармацевтична розробка
ATMPs	–	Advanced Therapy Medicinal Products, лікарські засоби передової терапії

CAGR	–	Compound Annual Growth Rate, середньорічні темпи приросту
CAPA	–	Corrective And Preventive Actions, Коригуючі та превентивні заходи
COVID	–	Коронавірусна хвороба 2019
CHMP	–	Committee for Medicinal Products for Human Use, Консультативний науковий комітет EMA
CTTI	–	Clinical Trials Transformation Initiative, Ініціатива з трансформації КВ
EMA	–	European Medicines Agency, Європейське агентство з лікарських засобів
EPA	–	Environmental Protection Agency, Агенція з захисту довкілля
ESFRI	–	European Strategic Forum for Research Infrastructures, Європейський стратегічний форум з дослідницької інфрастуктури
EU CTR	–	Clinical Trials Register, Реєстр Клінічних випробувань
EudraCT	–	European Union Drug Regulating Clinical Trials, База Даних Клінічних Випробувань Регуляторних Органів Європейського Союзу
FDA	–	Food and Drug Administration, Управління з продовольства і медикаментів США
GCP	–	Good Clinical Practice, Належна клінічна практика
GxP	–	Good Practice, Належні фармацевтичні практики
ICH	–	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини
IPD	–	Individual patient data, Індивідуальні дані про пацієнтів

ISO	–	International Organization for Standardization, Міжнародна організація стандартизації
OECD	–	Organisation for Economic Co-operation and Development, Організація економічного співробітництва та розвитку
PASS	–	Post-authorisation Safety Studies, Післяреєстраційне дослідження безпеки
PAES	–	Post-authorisation Efficacy Studies, Післяреєстраційне дослідження ефективності
QbD	–	Quality by Design, Якість за дизайном
RBM	–	Risk Based Monitoring, Моніторинг заснований на ризиках
URPL	–	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних препаратів

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження. Важливою складовою системи охорони здоров'я є забезпечення пацієнтів лікарськими засобами (ЛЗ), які мають відповідати встановленим вимогам щодо їх безпеки та ефективності. При цьому, специфікою ЛЗ як товару є те, що до моменту його застосування ні пацієнт, ні медичний працівник не можуть самостійно оцінити якість, безпеку та ефективність ЛЗ.

Тому концепція якості ЛЗ Всесвітньої організації охорони здоров'я передбачає наступні компоненти, а саме: відповідність документації лікарського засобу чинним нормативним актам; забезпечення належних умов виробництва; відповідність препарату до цільового застосування у клінічній практиці [1]. З метою захисту споживача від неякісних ЛЗ у світі наразі створена багаторівнева та розгалужена регуляторна система (належні практики).

Такі правила у сфері фармацевтичної розробки (ФР) є необхідними, адже навіть з урахуванням темпів розвитку сучасної науки експериментальне вивчення потенційного ЛЗ *in silico, in vitro* та *in vivo* на тваринах не може повністю відтворити вплив діючої речовини (або комбінації діючих речовин) та супутніх речовин на людський організм. Відповідно поки що неможливо відмовитись від проведення досліджень із залученням людей як суб'єктів випробування.

При проведенні клінічних випробувань (КВ) дослідники всього світу керуються рамковими правилами, наприклад, GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика). Цей стандарт визначає міжнародні правила планування та проведення досліджень за участю пацієнтів або здорових добровольців.

Цей міжнародний етичний та науковий стандарт якості клінічних випробувань охоплює планування, проведення, завершення, перевірку, аналіз

---

[1] Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. / ed. by W. H. Organization. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2007. 409 p.

результатів, складання звітів та ведення документації. Такий рівень стандартизації забезпечує наукову значущість досліджень, їх етичну прийнятність та повну документованість КВ, характеристик досліджуваного втручання, зокрема призначення ЛЗ, а також реакцій людського організму на таке втручання. Дотримання цього стандарту служить суспільству гарантією, що права, безпека та благополуччя суб'єктів дослідження захищені, узгоджуються з принципами, закладеними Гельсінською декларацією Всесвітньої Медичної Асоціації (ВМА), а отримані під час клінічного випробування дані є достовірними. Це один із найвищих регуляторних документів, що застосовується для гармонізації регуляторних систем на рівні окремих держав, а також у практиці окремих організацій, що залучаються до клінічних випробувань (контрактні дослідницькі організації (КДО)).

Аутсорсинг при організації та проведенні клінічних випробувань став широко використовуватися протягом останніх десятиліть у всьому світі, особливо це характерно для ринків, на яких фармацевтичні компанії присутні меншою мірою [2].

Розмір ринку КДО на 2022 рік склав 56,7 мільярда доларів, при цьому північноамериканський ринок становив 43% від цієї суми (24,4 мільярда доларів). Очікується подальшого зростання ринку КДО, 58% обсягу якого вже на 2022 рік глобально займали безпосередньо КВ [3]. Останні дослідження вказують, що до 2028 року глобальний ринок КДО передбачає перевищити 65,5 мільярда доларів. Це відображає середньорічні темпи приросту (CAGR, Compound Annual Growth Rate) приблизно 6,4% з 2022 по 2028 рік, переважно

---

[2] Посылкина О. В., Хромых А. Г. Имплементация процессных технологий как фактор повышения качества и эффективности управления логистикой клинических исследований. URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/6199/1/Имплементация%20процессных%20технологий%20как%20фактор%20повышения%20качества%20и%20эффективности%20управления%20логистикой%20клинических%20исследований.pdf (дата звернення: 20.06.2022)

[3] Faizullabhoy M., Wani G. Contract research organization market – by service type (early phase development, clinical research, laboratory, regulatory consulting), by therapeutic area (oncology, clinical pharmacology, cardiology, infectious disease, neurology), end-use – forecast to 2032. 2023. 287 p. URL: https://www.gminsights.com/industry-analysis/contract-research-organization-cro-market (дата звернення: 21.08.2023).

завдяки постійному росту тенденції до аутсорсингу клінічних випробувань, оскільки ринок КДО відповідає на попит на підтримку, яку потребують розробники лікарських засобів [4].

Глобальний ринок клінічних випробувань, а отже і потенційна конкуренція за долю в ньому на рівні країн, зростають. Гостро постає питання привабливості країни для проведення клінічних випробувань на її теренах або з залученням компаній-посередників (КДО). Важливо при цьому забезпечити оптимізацію менеджменту клінічних випробувань на рівні КДО разом із гармонізацією регуляторної системи з регуляціями розвинених ринків, що вказує на високу актуальність даного напряму дослідження і підтверджується значним науковим інтересом до різних аспектів проблематики клінічних випробувань.

Зокрема, питання управління якістю КВ досліджували І. Зупанець, В. Доброва, С. Попов, О. Андрєєва, Н. Безугла та ін. Удосконаленню процесу проведення КВ шляхом розробки новітніх механізмів були присвячені наукові праці наступних науковців, а саме: К. Зупанець, О. Тарасенко, К. Ратушна, Т. Заварза, О. Кашинцева, Н. Кашканова, В. Корнацький, В. Костицький, Р. Майданик, Б. Михайличенко, В. Москаленко та ін.

Організаційні аспекти планування та проведення клінічних випробувань відображено в дослідженнях О. Посилкіної, О. Літвінової, О. Козирєвої, О.Рогова, В. Савченко, В. Сакало, М. Самофал, Л. Свистун, І. Сенюта, О. Сілантьєва, С. Стеценко, Р. Стефанчук, Т. Талаєва, Г. Терешкевич, Х. Терешко, С. Шимон, Р. Шишка, О. Щукін та ін.

Значний внесок в пояснення логіки використання регуляторної системи, зокрема з точки зору нормативно-правового регулювання, управління якістю та ризиками у клінічних випробуваннях здійснено в роботах зарубіжних дослідників, а саме: A. Ballantyne, S. Colona, S. M. Dainesi, N. Dickert, D. C. Doval, S. Gainotti, K. Getz, M. Goldbaum, C. Grady, S. W. Groth, U. C. Gupta, S. Humphreys,

---

[4] Contract research organization (CRO) market size & share, trends analysis forecast 2028. 2022. 219 p. URL: https://www.fnfresearch.com/contract-research-organization-cro-market (дата звернення: 18.08.2023).

S. H. Naqvi, E. Ness, M. Pandya, J. Rabkin, D. B. Resnik, I. Schipper, L. C. Séllos Simões, R. Shirali, R. Sinha, E. Small, J. SmithTyler, P. Usharani, D. Wendler, M. Wilkinson та ін.

Разом з тим, майже відсутні комплексні дослідження проблеми застосування регуляторної системи в управлінні клінічними випробуваннями на рівні контрактних дослідницьких організацій. Таким чином, актуальність дисертаційного дослідження зумовлена:

– необхідністю комплексного наукового аналізу проблеми удосконаленням процесу організації та здійснення клінічних випробувань лікарських засобів;

– недостатністю наукового дослідження управління клінічними випробуваннями на рівні контрактної дослідницької організації під впливом регуляторної системи у теорії та практиці менеджменту клінічних випробувань;

– потребою в оновленні процедури випробування сучасних лікарських засобів.

Наведене ставить завдання поглибленого вивчення управління клінічними випробуваннями на рівні контрактної дослідницької організації під впливом регуляторної системи. Це й зумовило вибір теми дисертаційного дослідження, визначило його мету та завдання.

Мета дослідження: визначити та обґрунтувати шляхи оптимізації управління клінічними випробуваннями на рівні контрактної дослідницької організації під впливом регуляторної системи в Україні.

Об’єкт дослідження: процеси формування системи управління клінічними випробуваннями у контрактних дослідницьких організаціях.

Предмет дослідження: теоретико-методологічні, науково-методичні та прикладні засади розробки та реалізації системи управління клінічними випробуваннями на рівні контрактних дослідницьких організацій.

Гіпотеза дослідження полягає в тому, що управління клінічними випробуваннями в Україні на рівні контрактної дослідницької організації залежить від внутрішньої регуляторної практики. Формуванню зрозумілих і

прозорих регуляторних механізмів на рівні держави сприятиме оптимізації менеджменту КВ на рівні контрактної дослідницької організації, а отже і зростанню потенціалу клінічних випробувань в Україні.

Предмет, мета та гіпотеза дослідження зумовили постановку таких **завдань:**

1. Систематизувати світові та вітчизняні регуляторні практики для менеджменту клінічних випробувань.
2. Конкретизувати ключові проблеми менеджменту клінічних випробувань крізь призму застосування регуляторної системи в Україні.
3. Виокремити потенціал регуляторної системи в менеджменті клінічних випробувань в Україні на основі кращих міжнародних практик.
4. Розкрити аспекти ризик-менеджменту та побудови дослідницької інфраструктури як основоположних інструментів забезпечення якості виконання клінічного випробування на рівні контрактної дослідницької організації.
5. Розробити управлінську модель проведення клінічних випробувань в Україні з оптимізованою регуляторною системою на рівні контрактної дослідницької організації.

Для досягнення мети та виконання завдань використано комплекс **методів дослідження:**

Синтез, абстрагування, узагальнення, системний аналіз та компаративістика – систематизовано світові та вітчизняні регуляторні практики для менеджменту клінічними випробуваннями, конкретизовано ключові проблеми менеджменту клінічними випробуваннями крізь призму застосування регуляторної системи, виокремлення потенціалу регуляторної системи в менеджменті клінічних випробувань.

Аналітичний метод – розглянуто ключові тенденції організації та проведення клінічних випробувань в регуляторній системі України.

Діалектичний та синергетичний методи – доведено необхідність інноватизації регуляторної системи як важеля впливу на здійснення клінічних випробувань в Україні та обґрунтовано напрями оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту клінічних випробувань в Україні.

Моделювання – розробка управлінської моделі проведення клінічних випробувань в Україні з оптимізованою регуляторною системою.

Експертна оцінка – проведення напівструктурованих інтерв'ю за розробленим гайдом для оцінки та адаптації управлінської моделі.

Наукова новизна одержаних результатів. Найважливішими науковими результатами, що характеризують новизну дисертаційного дослідження, є такі:

уперше:

– за результатами дослідження розроблено модель менеджменту клінічних випробувань на рівні контрактної дослідницької організації в умовах оптимізації регуляторної системи управління клінічними випробуваннями в Україні;

– встановлено основні фактори впливу застосування регуляторної системи в Україні на проведення клінічних випробувань на рівні контрактної дослідницької організації;

удосконалено:

– механізми ризик-менеджменту як основоположного інструменту забезпечення якості виконання клінічного випробування на рівні контрактної дослідницької організації;

набули подальшого розвитку:

– шляхи оптимізації клінічних випробувань на рівні контрактної дослідницької організації на основі кращих регуляторних практик.

Практичне значення одержаних результатів визначається тим, що основні теоретичні положення і висновки дисертації доведено до рівня конкретних пропозицій, рекомендацій та управлінської моделі, які сприятимуть удосконаленню проведення клінічних випробувань на рівні контрактної дослідницької організації.

Рекомендації, розроблені в процесі дисертаційного дослідження було використано Товариством з обмеженою відповідальністю «Фармаксі» та Товариством з обмеженою відповідальністю «ОнлайнСіаРеФ» (контрактними

дослідницькими організаціями в Україні) та «Pharmaxi Poland» Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością (контрактною дослідницькою організацією в ЄС).

Результати дисертації використано в освітніх програмах при викладанні освітньої програми «Менеджмент в охороні здоров'я» НаУКМА, зокрема в рамках курсу «Фармацевтичний менеджмент та клінічні дослідження».

Висновки та результати дослідження мають **теоретичну значущість** для подальшого вивчення та вирішення проблеми оптимізації використання регуляторної системи України в процесі управління клінічними випробуваннями.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційне дослідження є самостійною науковою працею. Основні результати, що характеризують наукову новизну, отримані здобувачем особисто.

Публікації. Результати дослідження висвітлено в 5 наукових публікаціях, з них 1 – у співавторстві з науковим керівником, 3 – в провідних наукових фахових, міжнародних періодичних виданнях України, які відображають основні наукові результати дисертації, 2 – публікації в наукових виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення й результати дисертаційного дослідження оприлюднені на науково-практичних конференціях Міжнародній мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції на тему: «Світ наукових досліджень. Випуск 24» (онлайн, 2023 р.) та II Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні підходи до вирішення проблем науки і техніки» (Варшава, 2023 р.).

Структура й обсяг дисертації. Робота складається з трьох розділів, висновків до кожного розділу, загальних висновків, списку використаних джерел, 5 додатків. Загальний обсяг дисертації – 190 сторінок, із них 156 сторінок – основний текст; 5 таблиць і 16 рисунків на 23 сторінках. Список використаних джерел містить 117 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ В КОНТРАКТНИХ ДОСЛІДНИЦЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЯХ

1.1. Теоретичні засади управління клінічними випробуваннями

Власне кажучи, термін «регуляторна наука» виник в США у 70-ті рр. минулого століття, коли новостворене Агентство захисту навколишнього середовища США (Environmental Protection Agency; EPA) було змушене приймати рішення на основі неповних наукових даних, а часто наукові дані були повністю відсутні. Один з авторів Інституту регуляторної науки, доктор Алан Могхіссі, вважає, що передумовами для становлення «регуляторної науки» як наукової дисципліни стали бурхливий розвиток методології управління ризиками та необхідність прогнозування для оцінки галузі впливу нового законодавства, розробки відповідних нормативних правових актів та забезпечення судових розглядів [5].

У 2011 р. B. Coller запропонував таке визначення регуляторної науки: «застосування наукового методу для покращення розробки, експертизи та всебічної оцінки нових лікарських засобів та медичних виробів, які вимагають державної реєстрації для їх використання у медичній практиці» [6].

---

[5] Regulatory science manual / A. A. Moghissi et al. 2018. 81 p. URL: https://nars.org/wp-content/uploads/2020/04/RSI_Reg-Sci-Manual.pdf (дата звернення: 25.08.2023).

[6] Strengthening a Workforce for Innovative Regulatory Science in Therapeutics Development: Workshop Summary. The national academies press, 2012. 118 p. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91502/pdf/Bookshelf_NBK91502.pdf (дата звернення: 21.08.2023).

Регуляторна наука включає основні та прикладні медичні науки, соціальні науки, та сприяє розробці регуляторних стандартів та інструментів…» [6]. На думку низки експертів, одним із елементів регуляторної науки є і оцінка регулюючого впливу [6].

Найбільше та авторитетне агентство світу з лікарських засобів – FDA (Food and Drug Administration, Управління з продовольства і медикаментів США) – 24 лютого 2010 р. оголосило про нову програму з покращення регулювання своїх піднаглядних об’єктів – Ініціативу розвитку (просування) регуляторної науки [7]. Окреслена галузь знань лягла в основу світових систем регулювання процесом КВ. У програмному документі Ініціативи під назвою «Стратегічний план розвитку регуляторної науки в FDA (серпень 2011)» агентство навело визначення терміну «регуляторна наука», основні галузі застосування Ініціативи, умови та механізми реалізації.

Ініціатива розвитку (просування) регуляторної науки – одна з багатьох, спрямованих на вдосконалення діяльності щодо менеджменту шляхом розвитку та впровадження сучасних наукових знань у регулювання лікарських засобів, медичних виробів, харчових продуктів та інших продуктів, що входять у сферу відповідальності FDA. Багато результатів інших інноваційних ініціатив FDA вже лягли в основу транснаціональних посібників Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів і застосовуються не лише у США, а й у країнах ЄС та Японії. Наприклад, ведемо мову про аналіз та управління ризиками, технології аналізу процесу, використання генетичних та біологічних маркерів для попередження розвитку важких лікарських реакцій,

---

[6] Strengthening a Workforce for Innovative Regulatory Science in Therapeutics Development: Workshop Summary. The national academies press, 2012. 118 p. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91502/pdf/Bookshelf_NBK91502.pdf (дата звернення: 21.08.2023).

[7] Suprin, M., Chow, A., Pillwein, M., Rowe, J., Ryan, M., Rygiel- Zbikowska, B., Wilson, K. J., & Tomlin, I. Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. Therapeutic Innovation and Regulatory Science. 2019. № 53(1). P. 36 –44. https://doi.org/10.1177/2168479018817752

зокрема для препаратів, що регулюють згортання крові (наприклад, варфарин, клопідогрел), та моніторингу патологічних змін в органах (нові біомаркери для виявлення ураження органів) тощо.

У контексті своїх документів, за Ініціативою розвитку (просування) регуляторної науки, FDA використовує таке визначення: «Регуляторна наука (regulatory science) – це наука з розробки нових інструментів, стандартів та підходів до оцінки безпеки, ефективності, якості та дії всіх регульованих FDA продуктів» [8]. Однак використовується і ширше трактування цього терміну.

У 2007 р. Наукова рада FDA описала регуляторну науку як науково обґрунтований процес прийняття рішення, необхідний для виконання агентством своїх функцій: «FDA має мати наукові кадри та ресурси для проведення регуляторних наукових досліджень, які мають забезпечити:

– покращення можливостей управління з оцінки безпеки та ефективності та моніторинг запланованих до реєстрації та зареєстрованих продуктів, які мають ґрунтуватися на сучасній науці в рамках парадигми аналізу ризиків;

– модернізацію існуючих регуляторних механізмів;

– розробку нових регуляторних механізмів у тих галузях, де їх немає» [9].

Надалі, у своєму плані розвитку регуляторної науки FDA визначило 8 пріоритетних сфер, які підлягають розвитку в рамках цієї ініціативи:

– модернізація підходів у токсикології для підвищення безпеки продукції;

---

[8] Tantsyura V., Dunn I. M. C., Waters J., Fendt K., Kim Y. J., Viola D., Mitchel J. Extended Risk-Based Monitoring Model, On-Demand Query- Driven Source Data Verification, and Their Economic Impact on Clinical Trial Operations. Therapeutic Innovation and Regulatory Science. 2016. №. 50(1). P. 115 –122. https://doi.org/10.1177/21684790155960208

[9] Advancing Regulatory Science at FDA: FOCUS AREAS OF REGULATORY SCIENCE (FARS). 2022. 68 p. URL: https://www.fda.gov/media/161381/download (дата звернення: 26.08.2023).

– стимулювання інновацій у клінічній оцінці та просування персоніфікованої медицини для покращення розробки продукту та результатів лікування;

– підтримка нових підходів для покращення виробництва та якості продукції;

– використання різноманітних даних за допомогою інформаційних наук для покращення результативності охорони здоров’я;

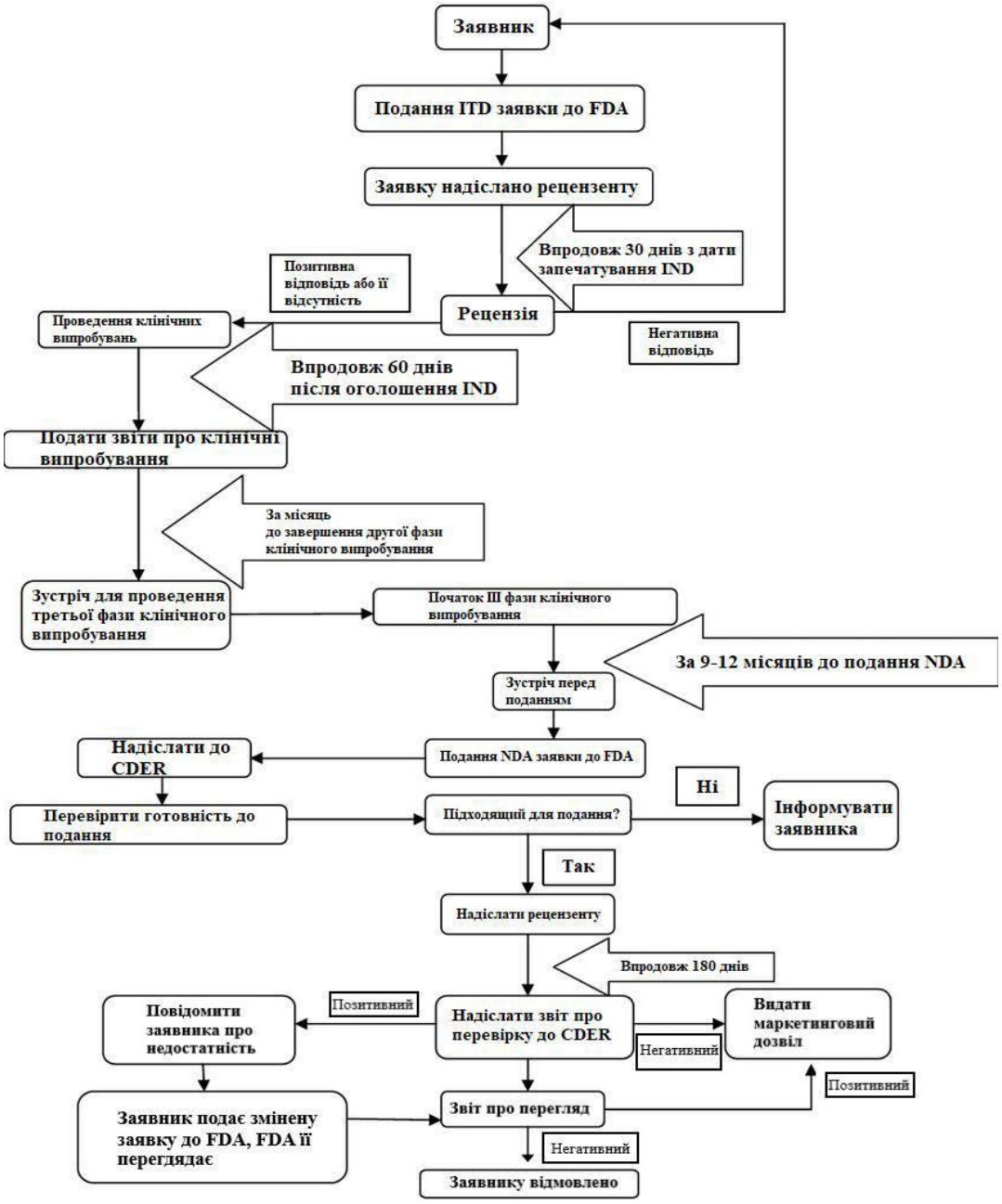
– запровадження нових прогностичних та попереджувальних (профілактичних) систем безпеки продуктів харчування, зокрема біологічно активних добавок, для захисту громадського здоров’я;

– сприяння розробці медичних заходів щодо захисту загроз США та світового громадського здоров’я та безпеки;

– зміцнення соціологічної та когнітивної науки для допомоги професіоналам та споживачам у прийнятті поінформованого рішення про регульовані продукти [9].

При цьому зазначалося, що, незважаючи на прикладний характер визначення, запропонованого FDA, у ньому також враховані сфери, які не обов’язково вимагають використання наукового методу. Таким чином, нині схема регулювання КВ і виходу ЛЗ на фармацевтичний ринок інтегрує низку успішних регуляторних практик (рис. 1.1).

[9] Advancing Regulatory Science at FDA: FOCUS AREAS OF REGULATORY SCIENCE (FARS). 2022. 68 p. URL: https://www.fda.gov/media/161381/download (дата звернення: 26.08.2023).



Використані абревіатури

- **FDA (Food and Drug Administration) — Управління продовольства та медикаментів (УПМ);**
- **IND (Investigational New Drug) — досліджуваний новий препарат;**
- **NDA (New Drug Application) — заявка на реєстрацію нового препарата;**
- **CDER (Center for Drug Evaluation and Research) — Центр з оцінки та досліджень лікарських засобів.**

Рис. 1.1. Схема регулювання КВ і виходу ЛЗ на фармацевтичний ринок США [10]

[10] Investigational new drug (IND) application. U.S. Food and Drug Administration. URL: https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application (дата звернення: 21.08.2023).

Дослідження, створені задля розробки регуляторних інструментів, часто не входять у галузь інтересів комерційних організацій. З огляду на цей факт, такі дослідження вимушена підтримувати держава. При цьому, в умовах надзвичайної ситуації у сфері громадського здоров'я, держава вимушена їх не тільки підтримувати, але й ініціювати, наприклад, під час пандемії COVID-19 2020-2023 років.

Для реалізації плану окресленого FDA в сучасних умовах використовує власні наукові потужності, а також розвиває партнерство з державними агентствами, що здійснюють фінансування наукових досліджень. Так, у партнерстві з FDA у Національних інститутах здоров'я у 2010 р. було запущено програму з регуляторної науки [11]. Перші чотири гранти були виділені на пріоритетні області регуляторної науки, визначені FDA.

Незважаючи на те що дослідження в галузі регуляторної науки, як раніше зазначалось, не входять до сфери інтересів комерційних організацій, фармацевтичний ринок потребує передбачуваного мислення, що ґрунтується на виявленні потенційних проблем під час проведення КВ, в тому числі, науковим методом. Тому удосконалення системи менеджменту процесу КВ ЛЗ, тобто належне вироблення регуляторної політики державної влади нині є назрілою необхідністю. Також назрілою є необхідність стратегічного формування та оптимізації регуляторної системи – виробленої політики разом з її імплементацією з боку регуляторних органів (далі – регулятори), які мають повноваження регулювати процес менеджменту КВ, тобто на перегляд і оцінку даних клінічних випробувань та проведення інспекцій (CPMP/ICH/135/95 (E6), 1 December 2016).

В своє чергу EMA (European Medicines Agency, Європейське агентство з лікарських засобів) у своєму стратегічному плані розвитку до 2015 р. визначило регуляторну науку як «… галузь наукових дисциплін, які застосовуються при

[11] NEWDIGS offers comment on CMS Proposed Rule supporting Value-Based Purchasing, July 20th, 2020. URL: https://cbi.mit.edu/newdigs-offers-comment-on-cms-proposed-rule-supporting-value-based-purchasing-july-20th-2020/ . (дата звернення: 14.12.2021 р.)

оцінці якості, ефективності та безпеки медичних продуктів (лікарських засобів та медичних виробів) та які допомагають під час прийняття регуляторних рішень протягом усього життєвого циклу медичного продукту» [12].

Таким чином, незважаючи на невизначене місце регуляторної науки в системі наук та її становленні як самостійної дисципліни, термін «регуляторна наука» використовується державними органами США та ЄС, університетами та науковими інститутами, а дослідження, спрямовані на її розвиток, проводяться в рамках різних державних програм.

Нині у світовій регуляторній практиці спільними зусиллями інституцій та організацій, задіяних у регуляції та організації КВ, розроблені рекомендації щодо удосконалення менеджменту КВ.

Зокрема, Т. Колодєзна вважає використання міжнародних настанов, а саме: GCP, Q8, Q9, Q10 та стандартів серії ISO 9001 (International Organization for Standardization, Міжнародна організація стандартизації), – основою створення, відслідковування актуальності та гармонізації СУЯ (Система управління якістю) в організації. Це було продемонстровано регуляторними органами різних країн, зокрема FDA, EMA та ініціативою CTTI (Clinical Trials Transformation Initiative, Ініціатива з трансформації КВ) [13].

Рекомендації регуляторів спрямовані на ретельне планування актуальних й майбутніх КВ ЛЗ. Завдяки цьому в дослідників та груп менеджменту КВ (наприклад, TACT, а також дослідницьких груп OPTIMON) з’явилася можливість запроваджувати альтернативні підходи до планування та проведення клінічних випробувань у майбутньому, щоб підвищити ефективність та водночас знизити витрати та ризики.

---

[12] Road map to 2015 The European Medicines Agency’s contribution to science, medicines and health. 2015. 28 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/road-map-2015-european-medicines-agencys-contribution-science-medicines-health_en.pdf (дата звернення: 21.08.2023).

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

Впровадження нового ЛЗ в асортиментний портфель промислового підприємства є вкрай важливим, відповідальним та складним процесом. Він спрямований не лише на підтримку економічного благополуччя виробника за рахунок підвищення рентабельності підприємства, а й на виконання соціальних функцій збереження здоров'я населення та національної безпеки у галузі лікарського забезпечення.

Відповідальність даного процесу полягає в тому, що в ході фармацевтичної розробки (ФР) новий продукт має придбати властивості, що відповідають основним вимогам до ЛЗ – безпеки, ефективності та якості [14]. У зв'язку з цим до процесу ФР з боку регуляторних органів і з боку потенційного споживача вимоги досить жорсткі. Складність досягнення поставленої мети полягає в тому, що часто процеси ФР з подальшим впровадженням нових ЛЗ у виробництво проводяться за відсутності методологічного супроводу. Одним із засобів досягнення мети – створення ЛЗ з належними властивостями – є розробка формалізованого методологічного підходу до процедур, що є процесами ФР та запуску ЛЗ у масове виробництво.

КВ ЛЗ лікарських засобів є одним з найважливіших етапів розробки ЛЗ, адже КВ є джерелом отримання достовірної інформації про ефективність та безпеку будь-якої інтервенції, в тому числі застосування ЛЗ для організму людини відповідно до принципів доказової медицини. Це передусім науково-дослідна діяльність, спрямована на дослідження діагностичних, лікувальних, профілактичних, фармакологічних властивостей ЛЗ, отримання доказів його безпеки, якості та ефективності. Наразі процеси глобалізації мають значний вплив на розвиток галузі КВ, відповідно міжнародний регуляторний контекст має велике значення для реалізації і міжнародних, і локальних проєктів. Організації-розробники ЛЗ зобов'язані гарантувати, що вироблений ЛЗ не поступається за

---

[14] Власенко Ю. В. Проектно-ориентированный подход к разработке готовых лекарственных средств на примере дженерикого многокомпонентного препарата, содержащего амоксицилин и клавулановую кислоту. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. №. 1. С. 30 –36.

характеристиками ефективності та безпеки еталонному (референтному) ЛЗ або стандарту лікування та відповідає очікуванням медичної спільноти та пацієнтів. Відповідність зовнішнім стандартам ефективності набуває особливого значення в умовах переходу від національного регулювання до гармонізованого з загальною регуляторною рамкою в межах Європейського союзу, адже процес гармонізації керівних документів у фармацевтичній галузі ґрунтується на націленості на забезпечення споживача лікарськими засобами високої якості. При цьому, зовнішні стандарти у галузі ефективно насаджують. За рахунок інституціональної монополії: домінуюче положення займає регулятор США (FDA) – близько 60% нових препаратів вперше виявляються схваленими саме ним [15]. Тут варто відзначити, що регуляторний тиск при проведенні КВ прямо пропорційний доступності ефективних препаратів у країні. При нестачі коштів для застосування в практиці ефективних лікарських засобів, у ряді країн регуляторний контроль досить слабкий. При цьому, у розвинених країнах, які є значними гравцями на ринку ФР, регуляторний контроль є набагато сильнішим.

Відповідно, поява нових препаратів, особливо в розвинених країнах, вимагає дедалі більше часу й витрат, тоді як на тлі кризових явищ в економіці багатьох країн та нестабільності фінансових ринків пошук ризикових інвестицій у ФР стає дедалі важчим і тому очевидно, що всі спонсори КВ прагнуть оптимізувати наявні ресурси та скоротити свої витрати на проведення КВ. Не заперечуючи необхідності скорочувати непродуктивні витрати, слід згадати, що нерідко прагнення скоротити бюджет конкретного дослідження призводить до вибору менш професійних партнерів і консультантів, підрядників і КДО. Це може, зрештою, призвести до провалу дослідження або отримання недостовірних даних, наслідком яких може стати необхідність повторного проведення одного або кількох КВ.

---

[15] FDA and Accelerating the Development of New Pharmaceutical Therapies. U.S. Food & Drug Administration. URL: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-pilot-program-help-further-accelerate-development-rare-disease-therapies
(дата звернення: 16. 12.2021 р.).

При цьому, критерії затвердження лікарських засобів відповідними авторитетними організаціями постійно посилюються, а дослідження нових речовин проводяться в середньому протягом 10-15 років і передбачають відкриття нової речовини, вивчення початкових характеристик, доклінічні дослідження, КВ, отримання дозволу виводити препарат на ринок, постмаркетинговий нагляд.

Продовжуючи, відзначимо, що необхідність удосконалення менеджменту КВ ЛЗ аргументована й лонгітюдністю і фазовістю процесу КВ, в якому чотири основні фази можуть розглядатись як окремі проєкти.

У першій фазі (до 2 років) препарат досліджується на невеликій кількості суб'єктів з метою виявлення безпечного дозування, вивчення впливу людського організму на ЛЗ та ЛЗ на організм (фармакокінетика та фармакодинаміка), а також терапевтичної ефективності.

У другій фазі (до 2 років) здійснюються повніші та точніші дослідження. Якщо друга фаза була успішною – розпочинається третя фаза, яка потребує найбільших часових та фінансових витрат та триває декілька років.

Упродовж третьої фази КВ ЛЗ проводяться зазвичай за участю декількох тисяч пацієнтів з використанням подвійного сліпого методу. Тому період другої та особливо третьої фази КВ найчастіше стає моментом, коли дослідникам доводиться відмовитись від препарату, апелюючи до тих чи інших клінічних причин.

Четверта фаза КВ передбачає проведення постреєстраційних досліджень нового лікарського засобу. Капіталовитрати з цього моменту значно знижуються, хоча Спонсор або його уповноважена особа, найчастіше – КДО, продовжують проводити уточнюючі дослідження з метою отримання відповідей на питання, що виникають у регулятора.

Завдяки жорсткому і багатоетапному контролю якості з 5-10 тис. лікарських речовин, що розробляються, в середньому тільки одна отримує реєстрацію в FDA США або ЕМА ЄС і стає новим засобом лікування. Відповідність матеріалів щодо продукту цим стандартам є необхідною вимогою розміщення продукту на, відповідно, американському та європейському ринках.

Описаний цикл відрізняє фармацевтичну галузь від інших інноваційних галузей економіки в першу чергу тим, що ризики відмови від нового ЛЗ, підвищуються саме на пізніх стадіях КВ. Тоді як основні витрати припадають на попередні фази КВ. Висловлені тези підкреслюють доцільність удосконалення менеджменту КВ ЛЗ шляхом оптимізації регуляторної системи на основі урахування сучасних регуляторних практик менеджменту КВ.

Натомість, за словами Т. Колодєзної «сьогодні однією з основних проблем менеджменту якості КВ є недостатнє впровадження СУЯ в процеси КВ» [13].

Глобалізація, прискорене зростання світового фармацевтичного ринку та проблема продуктивності КВ змусили [16] країн-лідерів галузі приділяти більшу увагу низці напрямків регулювання КВ, які мають ключовий вплив на сучасну фармацевтику. Основні напрямки регулювання КВ наведено нижче:

1. захист прав на інтелектуальну власність – місце та роль патентів у фармацевтичній галузі;
2. виробництво та допуск на ринок генеричних лікарських засобів – спроби підтримати конкуренцію в галузі та підвищити доступність ЛЗ;
3. проблеми монополізації сфери регулювання – регулятор США FDA схвалює найбільше нових медикаментів і робить це першим, на нього орієнтуються інші регулятори (як розвинених країн світу, так й держав з менш розвиненою системою менеджменту КВ).

У зв’язку з цим вітчизняні розробники ЛЗ, які планують розміщення власних продуктів на міжнародному фармацевтичному ринку, повинні широко використовувати у роботі не тільки локальні регуляторні акти, але і нормативні документи міжнародних інтеграційних об’єднань, наприклад ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

---

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

[16] Schulthess D. et al Medicine adaptive pathways to patients (MAPPs): using regulatory innovation to defeat Eroom’s law. Chinese clinical oncology. 2014. Vol. 3. № 2. URL: http://cco.amegroups.com/article/view/3841/4754 (дата звернення: 03.12.2021 р.).

Pharmaceuticals for Human Use, Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини). Серед них поширення набули такі рекомендації як ICH Q7, ICH Q8, ICH Q9 [17].

Водночас, надзвичайно актуальною стає проблема забезпечення ефективного менеджменту згаданого процесу, яке повинно базуватись на зрілій регуляторній системі. Вивчення світового досвіду здійснення клінічних випробувань засвідчило, що в усьому світі дослідники керуються основними правилами GCP.

GCP є міжнародним етичним та науковим стандартом планування та проведення досліджень за участю людини як суб'єкта, а також документального оформлення та подання результатів таких досліджень. Дотримання зазначеного стандарту служить для суспільства гарантією того, що права, безпека та благополуччя суб'єктів дослідження захищені, узгоджуються з принципами, закладеними Гельсінською Декларацією ВМА, і що дані клінічного випробування є достовірними.

Основні правила були прийняті в 1964 році на основі Гельсінської Декларації ВМА. Своєю чергою, GCP, як спеціальний термін, було введено в США в 1977 р, під яким розумілося зведення нормативів і правил, які визначають цивілізоване проведення випробувань ЛЗ, забезпечуючи надійність отриманих даних, етичний і правовий захист учасників дослідження, конфіденційність інформації. До впровадження GCP для реєстрації лікарського засобу фармацевтичній компанії необхідно було організовувати в кожній країні нові КВ з урахуванням специфіки місцевого законодавства, що вело до значного подорожчання лікарського засобу та продовження часу впровадження ЛЗ в практику. Таким чином, розробка відповідного стандарту правил стала результатом довгострокового компромісу між законодавцями, дозвільними органами, дослідниками та громадськістю.

---

[17] ICH harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical development Q8(R2). 2009. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf (дата звернення: 14.12.2021 р.).

Дані правила також визначили технічні вимоги до реєстрації фармацевтичних продуктів, призначених для застосування людиною, забезпечили більш економне використання людських і матеріальних ресурсів, усунули непотрібні затримки в глобальному розвитку та випуску на ринок нових препаратів при повному збереженні контролю їх якості, безпеки та ефективності.

Метою правил GCP є встановлення єдиних з країнами ЄС, Сполучених Штатів Америки та Японії правил, що має сприяти взаємному визнанню цих клінічних випробувань уповноваженими органами цих країн.

З моменту розробки регулюючих правил щодо КВ та GCP зросли масштаб, складність та вартість клінічних випробувань. Розвиток інформаційних технологій та процесів управління ризиками відкривають нові можливості для підвищення ефективності та орієнтованості на значущі види діяльності.

На даний момент КВ є єдиним інструментом отримання доказів ефективності та безпеки лікарських засобів для їх виходу на ринок. Саме тому, дотримання стандарту GCP покликане гарантувати не лише дотримання прав суб’єктів дослідження, але й якість та достовірність отриманих в результаті дослідження даних. Суспільство контролює цей процес за допомогою комісій з питань етики, розробник – здійснюючи моніторинг своїх досліджень, а держава – за допомогою національного регулювання.

Саме для уникнення помилок у КВ та контролю за достовірністю результатів, у листопаді 2004 року було розроблено проєкт Q8 Pharmaceutical development (фармацевтична розробка, ФР), який представили на ICH. За цим документом, ФР визначається як комплексні експериментальні дослідження, у межах яких здійснюється обґрунтування складу, етапів технологічного процесу, умов виробництва ЛЗ та подальшого включення цієї інформації в реєстраційне досьє. Пошук методологічних підходів у

цьому напрямі триває і є актуальним досі. Про це свідчать численні наукові публікації та науково-методичні праці, присвячені цій темі [18].

Рекомендації ICH Q8 передбачають використання для розробки та відтворення ЛЗ концепції якості «Якість за дизайном» (Quality by Design, QbD). Принципи QbD передбачають застосування системного підходу до розробки клінічних випробувань ЛЗ, що базується на отриманні надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості.

При такому підході розробку починають із попереднього визначення цілей та приділяють особливу увагу розумінню процесу вироблення ЛЗ, а також його контролю. Центральними у підході QbD є експериментальні дослідження.

Найважливішого значення набуває аналітичний супровід експериментів та оцінка аналітичних методик, необхідних для контролю процесу та продукції. При підході QbD елементи ФР включають:

– визначення цільового профілю якості препарату;

– встановлення критичних показників якості;

– загальну оцінку ризиків, що виражається у взаємозв’язку характеристик матеріалів та параметрів процесу з критичними показниками якості ЛЗ;

– встановлення простору проєктних параметрів;

– розробку стратегії контролю;

[18] Ратушна К. Л., Зупанець К. О., Доброва В. Є. Обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2013. Т. 4, № 30. С. 32 –37.

– управління життєвим циклом ЛЗ та постійне покращення, під яким розуміється підвищення здатності виконувати вимоги [15; 17; 20; 21].

Разом з тим, відзначимо, що розроблені чинні нормативно-правові акти не дають детальної формалізації, тому вирішення багатьох проблем ФР залишається на розсуд розробника [22]. Водночас, звіти про КВ є найважливішою складовою для оцінки медичних технологій, в тому числі оцінки ефективності та безпеки ЛЗ відповідно до принципів доказової медицини.

Таким чином, регуляторна система менеджменту КВ є базовим інструментом для досягнення кінцевої мети – клінічної цінності ЛЗ – та покликана гарантувати, зокрема, мінімізацію ризиків для пацієнтів. При цьому кожен етап життєвого циклу ЛЗ забезпечує вирішення конкретного завдання на шляху до цієї мети, що необхідно враховувати при побудові системи управління якістю як на рівні загальної системи організації КВ, так і на рівні окремого виконавця КВ.

Спектр нормативних документів та систем зовнішньої оцінки (акредитація, сертифікація, інспекційний контроль та ін.) у вітчизняній та іноземній сфері КВ є різноманітним. Тому ми вважаємо, що доцільно вибудувати гармонійну систему управління якістю, засновану на пріоритетах відповідно до цілей і завдань.

---

[15] FDA and Accelerating the Development of New Pharmaceutical Therapies. U.S. Food & Drug Administration. URL: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-pilot-program-help-further-accelerate-development-rare-disease-therapies (дата звернення: 16. 12.2021 р.).

[17] ICH harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical development Q8(R2). 2009. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf (дата звернення: 14.12.2021 р.)

[20] ICH guideline Q9 on quality risk management. 2015. 20 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf (дата звернення: 30.08.2023).

[21] Guidance for industry Q8(R2) pharmaceutical development. 2009. 29 p. URL: https://www.fda.gov/media/71535/download (дата звернення: 29.08.2023).

[22] Kuglin F. A. Pharmaceutical Supply Chain: Drug Quality and Security Act. CRC Press; 1st edition (July 29, 2015).

1.2. Міжнародні регуляторні практики управління клінічними випробуваннями

Як зазначалось в попередньому підрозділі, одним з найважливіших факторів, що впливають на інноваційні процеси у сфері клінічних випробувань та визначають галузеву специфіку, є державне регулювання. Від регуляторів залежить успішність виведення на ринок кожного нового ЛЗ, тобто комерціалізація результатів багаторічних досліджень. Політика регулятора в кожній країні визначає характерні особливості виведення на ринок медикаментів, формує середовище та правила, в рамках яких працюють учасники галузі. Відповідно, для удосконалення вітчизняної регуляторної практики важливо ґрунтовно вивчити міжнародні механізми регуляторної практики, щоб інтегрувати найкращі практики та вивчені уроки багаторічної регуляторної діяльності в інших країнах.

Вимоги, що передбачають забезпечення доступності інформації щодо КВ, не є революційними. Ще у 2004 р. йшлося про централізовану систему реєстрації ЛЗ. Вже тоді перед Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) ставилося завдання забезпечення прозорості даних про КВ на інтернет-порталі. На виконання Постанови було створено кілька доступних для населення ресурсів (баз даних), таких як EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials, База Даних Клінічних Випробувань Регуляторних Органів Європейського Союзу), EU CTR (Реєстр Клінічних випробувань, Clinical Trials Register). Також створювалися національні реєстри КВ. Це стосувалося правового регулювання обігу лікарських засобів вторинного права ЄС.

Слід зазначити, що за зручністю користування та можливостями пошуку, за кількістю доступних опцій, повнотою інформації та її актуальністю вони не можуть зрівнятися з міжнародним реєстром КВ Національного інституту здоров’я США (ClinicalTrials.gov). Так, EudraCT містить досить повну адміністративну

інформацію про проведення КВ (заявка, початок, доповнення до протоколу, про завершення, інспекції тощо), при цьому інформація доступна тільки для ЕМА, Єврокомісії та національних регуляторних органів.

EU CTR наразі доповнюється синопсисами (у форматі pdf) звітів про КВ, які завершились до 21.07.2014. Для КВ, що завершуються після цієї дати, спонсор протягом року після закінчення повинен подати комплект даних про КВ, що включає звіт про КВ.

Це стосується лише інтервенційних досліджень II-IV фази, що проводяться на території ЄС, а також педіатричних КВ, що проводяться відповідно до програми педіатричних досліджень (paediatric investigation plan) [23], в тому числі за межами ЄС. Крім того, громадськість має можливість отримати відомості на ресурсах, що підтримуються спонсорами КВ, таких як Clinical Study Data Request (www.clinicalstudydatarequest.com).

Провідні компанії-спонсори КВ викладають інформацію про свої дослідження на власних сайтах. Проте єдиного загальноєвропейського ресурсу, який містив би зважену та перевірену інформацію про КВ, з можливістю диференційованого доступу до даних про КВ, досі немає.

Значне місце регулювання у галузі КВ пояснюється, насамперед, стратегічним характером фармацевтики, її роллю у охороні здоров’я та соціально-економічному розвитку. Наукоємність галузі робить її винятково важливим елементом національних інноваційних систем, вплив галузевих інноваційних процесів поширюється на соціальні пріоритети.

Для усунення цієї незручності в 1989 році скандинавські країни прийняли уніфіковані правила клінічних випробувань для північних країн (Good clinical trial practice Nordic guidelines), а в 1991 – країни Європейського економічного суспільства затвердили загальні правила для всієї Співдружності (European guidelines). Після проведення низки конференцій з метою розробки

[23] The EMA increases transparency of clinical trial data – EPF statement. *Europian Patient Forum*. URL: https://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/clinicaltrials/epf-statement-ct-ema-policy_2014.pdf (дата звернення: 03.12.2021).

загальносвітової угоди стосовно окресленої проблеми в 1997 році були підписані «Міжнародні гармонізовані тристоронні правила Належної клінічної практики» (International Conference on Harmonization Guidelines Good Clinical Practice, ICH GCP), які з 1997 р. почали діяти в США, ЄС та Японії.

Домінуюче становище у створенні інноваційних ЛЗ та проведенні КВ, як свідчать дані історичного аналізу, займає приватний сектор [24]. Саме приватні компанії стали розробниками понад 90% новітніх ЛЗ США у останні десятиліття [25]. Разом із тим вплив держави на інноваційні процеси у сфері КВ є досить значним, хоча і має опосередкований характер [26].

Фармацевтичні компанії знаходяться в багаторівневому середовищі. З одного боку, вони працюють в рамках принципів вільної ринкової конкуренції, і часто це підкреслюється галузевими експертами в США, що виділяють особливі «вільні» умови компаній у США. З іншого боку, компанії залежать від рішень галузевих регуляторів – FDA та міжнародних організацій – таких як Світова організація торгівлі (СОТ) та ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я).

Наведені дані свідчать про наявність нових регуляторних тенденцій у США та країнах ЄС, спрямованих на підтримку та розвиток інновацій у світовій біофармацевтичній галузі, які, у міру свого розвитку, закріплюватимуться міжнародними агентствами.

На 2012 р. припав розвиток нових клітинних технологій, тобто мікросистем або «чіпів» органів, для скринінгу та більш точного прогнозування безпеки та ефективності лікарських засобів для організму людини. Також FDA здійснює

---

[24] Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009. Vol. 8, no. 12. P. 959 –968. URL: https://doi.org/10.1038/nrd2961 (дата звернення: 21.08.2023).

[25] Sullivan T. NEJM The Private Sector Discoveries Account for 79 –90% of Pharmaceutical Products. *Policy & Medicine.* 05.05.2018. URL: https://www.policymed.com/2011/02/nejm-the-private-sectordiscoveries-account-for-79-90-of-pharmaceutical-products.html (дата звернення: 18.12.2021 р.)

[26] Labrie Y. What Role Do the Public and Private Sectors Play in Pharmaceutical Innovation? Montreal Economic Institute. September 2014. URL: https://www.iedm.org/sites/default/files/pub_files/note0814_en.pdf (дата звернення: 18.12.2021 р.).

пряме фінансування відповідних досліджень у вигляді грантів, угод про співпрацю та контрактів. Серед останніх прикладів: фінансування досліджень у галузі репродуктивної токсикології та біомаркерів, підтримка створення Центрів удосконалення регуляторної науки та інновацій в університетах.

Важливим компонентом розвитку FDA також є використання різних моделей приватного партнерства. Для допомоги агентству у вирішенні завдань з розвитку регуляторної науки Конгрес США створив фонд Рейгана-Удалла, який передбачається використовувати як інструмент зі збору різноманітних ресурсів для вирішення пріоритетних завдань, визначених FDA.

Фонд сьогодні створює консорціуми з різних об’єднань пацієнтів, фармацевтичних компаній, університетів та наукових інститутів й фахівців FDA для планування та проведення досліджень у галузі регуляторної науки [11].

Слід зазначити, що EMA також активно здійснює наукові дослідження, спрямовані на розвиток певних областей регуляторної науки з метою адаптації існуючої регуляторної системи до нових технологій за допомогою державно-приватного партнерства (ДПП)(Ініціатива інноваційних медичних продуктів) [11].

Без погодження з регулятором та схвалення КВ на новий ЛЗ жодна фармацевтична компанія не зможе реалізувати на ринку результати своєї інноваційної діяльності.

Таким чином, роль державних та міждержавних структур у роботі компаній галузі вимагає особливої уваги. Більше того, зауважимо, що наукомісткість галузі означає її значну залежність від фундаментальної науки, підтримка якої традиційно відноситься до функцій держави.

Низка провідних країн (США, Західна Європа) має прямий та опосередкований позитивний вплив на інноваційні процеси у сфері КВ на

[11] NEWDIGS offers comment on CMS Proposed Rule supporting Value-Based Purchasing, July 20th, 2020. URL: https://cbi.mit.edu/newdigs-offers-comment-on-cms-proposed-rule-supporting-value-based-purchasing-july-20th-2020/ . (дата звернення: 14.12.2021 р.)

глобальному рівні. Останні події наочно продемонстрували наявність у сфері КВ гнучкості та дуже великого запасу міцності.

Адаптивність до раптових викликів й здатність одночасно виконувати інші заявлені пріоритети є запорукою сталого розвитку наукового простору, індустрії КВ та керівників національних та наднаціональних регуляторних органів. Такий вектор розвитку дозволить зберегти позиції наукових інститутів як важливих компонентів соціальних структур сучасного суспільства й конкретизує їх значущість у вирішенні актуальних завдань глобальної охорони здоров'я щодо розробки інноваційних ЛЗ.

Ключовим питанням організації та проведення КВ є їх фінансування. Фінансування фундаментальних досліджень має особливе значення з кількох причин.

Транснаціональні корпорації (ТНК) і приватний сектор загалом меншою мірою зацікавлені у проведенні КВ, які безпосередньо не пов'язані з розробкою новітніх медикаментів, з очевидних фінансових причин – традиційно ТНК інвестують у прикладну сферу.

У розвинених країнах, насамперед, США та Західній Європі, існують інструменти державної підтримки досліджень механізмів виникнення та перебігу складних захворювань.

У США активну участь у цьому беруть університети, у Європі – спеціалізовані науково-дослідні інститути. У будь-якому випадку результати досліджень виявляються легкими для відтворення (ефект трансферту технологій) у ТНК, які успішно користуються результатами фундаментальної науки – для створення інноваційних медикаментів необхідний, насамперед, прогрес науки в країні.

Інструментами підтримки КВ можуть виступати державні фонди, цільові гранти для вчених, програми залучення висококваліфікованих фахівців у країну. Окремий пласт інструментів державної підтримки КВ становлять заходи вирощування інноваційних стартапів.

У другій половині XX століття політика у сфері стимулювання інновацій у сфері КВ в розвинених країнах ґрунтувалася на підтримці середніх та малих підприємств. В основі такого підходу лежить припущення, Й. Шумпетера [27], що малі компанії здатні швидше адаптуватися до мінливих умов на ринку і впроваджувати нові технології і, в цілому, мають більш підприємливий характер роботи.

На противагу цьому твердженню, в сучасній літературі зафіксовані свідчення низької ефективності малих компаній, а також їх слабкої ролі у розвитку сфери КВ в цілому [28].

Останні десять років у розвинених країнах світу почали вести мову про підтримку тих середніх компаній, які демонструють виключно високі темпи зростання (компанії-газелі), а також високотехнологічних стартапів (до яких відносяться і біотехнологічні стартапи).

Окреслені інновації багато в чому ґрунтуються на міцному венчурному ринку, який є особливо розвиненим у США, оскільки фармацевтичний ринок США є прихильним до інноваційних фармацевтичних продуктів. У найбагатших країнах ЄС із потужним фармацевтичним ринком й значною кількістю КВ, венчурне фінансування є проблемою оскільки:

– ринок ЄС недостатньо однорідний;

– наявний дисбаланс у фінансуванні;

– компанії проводять відносно мало первинних публічних пропозицій всередині ЄС.

ЄС не вистачає динамічних місцевих ТНК, які купують інноваційні стартапи тощо. Проблема регулювання КВ в рамках функціонування фармацевтичної галузі широко вивчається на прикладі двох провідних

---

[27] Шумпетер Й. А. Теорія економічного розвитку: Дослідження прибутків, капіталу, кредиту, відсотка та економічного циклу / пер. з англ. В. Старко. Вид. дім «Києво-Могил. акад.», 2011. 242 с.

[28] Kurniawati D., Yuliando H. Productivity Improvement of Small Scale Medium Enterprises (SMEs) on Food Products: Case at Yogyakarta Province, Indonesia. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*. 2015. Vol. 3. P. 189 –194. URL: https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2015.01.037 (дата звернення: 21.08.2023).

регуляторних механізмів – у ЄС та США [29]. В останнє десятиліття у ЄС та в США істотно посилився регуляторний контроль, а також конкуренція з боку ринку генеричних лікарських засобів (за підтримки регуляторів [30]), що мають ключовий вплив на сучасну фармацевтику, зокрема й у аспекті КВ.

Ще на початку 2000-х регулятор США (FDA) займався в основному лише питаннями місцевого ринку. ТНК на той час стрімко нарощували продажі. Роль компаній США в 1990-ті стрімко зростала. На початку 2000-х спроби розширити свій вплив стали робити не тільки ТНК США, ця політика вийшла за рамки компаній і перейшла на державний рівень. В цей час почали активно говорити про глобальну роль США у світовій охороні здоров'я, про необхідність допомагати менш розвиненим країнам та проводити ефективні та валідні КВ.

Фактично за цим стояло прагнення відкривати нові ринки та проводити політику диверсифікації торгівлі. Посилення глобалізації, зміцнення СОТ, диверсифікація каналів поставок медикаментів та субстанцій, неминуче посилили міжнародну роль американського регулятора КВ – FDA [22].

У 2014 році в США на імпорт вже припадало до 40% ЛЗ і до 80% активних субстанцій. Представники США зацікавлені в тому, щоб країни-експортери надавали якісну продукцію, що відповідає стандартам США. Так, держави, де регулювання КВ було відсутнє або розвинене слабо, часто копіювали правила роботи FDA, створивши подібні міністерства в себе.

Поширення пташиного грипу H1N1 у 2009 році вперше яскраво продемонстрували інтерес США у роботі систем охорони здоров'я бідних та країн, що розвиваються. До цього ж моменту стали очевидні ризики для ТНК від

---

[29] Gilardi F. Policy credibility and delegation to independent regulatory agencies: a comparative empirical analysis. Journal of European Public Policy. 2002. Vol. 9 № 6. P. 873 –893. URL: https://doi.org/10.1080/1350176022000046409 (дата звернення: 20.08.2023).

[30] Puig-Junoy J. Impact of european pharmaceutical price regulation on generic price competition. PharmacoEconomics. 2010. Vol. 28, no. 8. P. 649 –663. URL: https://doi.org/10.2165/11535360-000000000-00000 (дата звернення: 19.08.2023).

[22] Kuglin F. A. Pharmaceutical Supply Chain: Drug Quality and Security Act. CRC Press; 1st edition (July 29, 2015).

патентного обриву, з'явилися побоювання про майбутнє провідних ТНК та фінансову стабільність галузі в цілому.

Очевидно, що в США добре усвідомлюють, що встановлення єдиних правил розробки та розповсюдження медикаментів на глобальному рівні за моделлю FDA здатне принести серйозні економічні вигоди.

Відповідний галузевий регулятор ЄС (EMA) працює в тісному контакті з FDA, і рішення обох регуляторів багато в чому узгоджені. Відтак, ЄС втратив провідні позиції щодо проведення КВ та виведення на ринок медикаментів, які займав ще 15 років тому.

У 2011 році у FDA провели реорганізацію, було утворено Відділ глобальних регуляторних операцій (Global Regulatory Operations), в завдання якого увійшла робота з регуляторами різних країн. Тоді ж у FDA відкрили міжнародні представництва у 10 країнах. Фактично стало можливим говорити про монополізацію фармацевтичного регулювання КВ.

Якщо в XX столітті велася боротьба з монополіями у фармацевтичній галузі – у 1984 році в США був прийнятий акт про підтримку генеричних лікарських засобів, у країнах Європи посилювалися принципи контролю ціноутворення, то в новому столітті відбувається монополізація регуляторної сфери, домінуючу роль у якій наразі відіграє США.

Однак контроль світового ринку регулювання КВ та фармацевтичної продукції стає проблемою XXI століття. Одним із викликів є місце країн, що розвиваються в цьому процесі.

Китай та інші країни, що розвиваються отримують все більшу увагу ТНК, сукупні обсяги продажів на цих ринках зростають швидше. Тому надалі проведення КВ багато в чому буде залежати від того, чи прийме Китай стандарти та принципи роботи, аналогічні FDA, або намагатиметься створювати конкуренцію FDA.

Поки що робити висновки передчасно, при цьому станом на 2017 рік країни, що розвиваються, швидше демонструють прагнення скопіювати FDA. Зростає

важливість проблеми збереження, утримання та розвитку власних інститутів регулювання КВ на противагу глобальній ролі FDA.

Глобальне регулювання КВ, безумовно, працює на користь провідних ТНК – насамперед за рахунок спроб розповсюдити патентне право та відповідальність на максимальну кількість ринків. Існуюча система, на думку її супротивників, обмежує доступ нових ключових і найчастіше життєво важливих ЛЗ на ринок (насамперед у країнах з відносно низьким доходом на душу населення), а також веде до зростання їх вартості.

В умовах скорочення періоду між виведенням ЛЗ на ринок і закінченням терміну дії його патенту подорожчання препаратів здається неминучим – ТНК мають розумне обґрунтування перед державними структурами. Завдяки такій риториці виникає два найбільш очевидні способи взаємодії ТНК і держави.

По-перше, ТНК стає вигідно лобіювати подовження патентного періоду [31]. Ця стратегія виявляється відносно успішною у провідних країнах світу.

По-друге, ТНК в таких умовах акцентують громадську увагу на підвищенні сукупних корпоративних витрат на КВ.

Таким чином, успіхи інноваційної діяльності ТНК прямо пов’язані з необхідністю зберігати високі ціни на нові препарати. Частина корпоративних витрат на ТНК відводиться на КВ (фактично на оплату послуг лікарів у лікарнях та супутні витрати), а не на фундаментальні дослідження.

З одного боку, реальна державна підтримка КВ скорочується. З іншого боку, фундаментальна наука вже напрацювала проривні результати у клітинній біології, біохімії, генетиці, які в перспективі можуть бути використані для створення нового виду ЛЗ.

Наразі передчасно обговорювати результати комерціалізації цих напрацювань. У сфері, у котрій перед виходом на ринок продукт має бути

[31] Singh V., Chakraborty K., Vincent L. Pharmaceutical patenting trends on drugs and lifestyle diseases: an analysis of Indian and global status. Current Science. 2017. Vol 113. № 4. P. 725 –732.

випробуваний на людях, інновації вимагають співмірних часу та бюджету для гарантії допустимої безпечності та ефективності.

В підсумку, галузь регулювання КВ перебуває в проміжному положенні, адже гіпотетично може виникнути кумулятивний ефект від напрацьованих технологій, які призведуть до виникнення нових типів ЛЗ.

Криза продуктивності КВ в такому разі може бути інтерпретована як перехідний період галузі. Роль держави в даному випадку в тому, щоб максимально сприяти виникненню нових бізнес-моделей у галузі КВ. Подовження періоду патентування, а також інші заходи, що сприяють збереженню статус-кво, видаються такими, що йдуть проти прискорення інноваційного процесу КВ. Проте роль фармацевтичної галузі та галузевих ТНК у розвинених економіках величезна (через їх розмір), тому регулятори вимушені орієнтуватися на інтереси ТНК. Останні ж, відповідно, часто критикують державні структури у надмірному регулюванні та закликають до полегшення вимог виведення на ринок нових препаратів.

Можна зробити висновок, що патенти залишаються основою фінансової стабільності фармацевтичних ТНК і нових компаній галузі. За спостереженнями за регуляторною практикою, найбільші галузеві регулятори згодні з необхідністю зберегти патенти і, попри протидію противників патентування, прагнуть зміцнити і розширити патентне законодавство. В деяких випадках збільшують термін дії патентів шляхом компенсування частини періоду, що витрачається на КВ.

У США та ЄС вже створено механізми регулювання КВ задля забезпечення прискореного доступу на ринок для низки важливих ЛЗ [32], виробляються особливі правила для біотехнологічних препаратів та біосимілярів [33]. Регулятори США і ЄС виступають за збереження жорсткої регуляції як

---

[32] Olson M. K. Managing delegation in the FDA: reducing delay in new-drug review. *Journal of health politics, policy and law*. 2004. Vol. 29, no. 3. P. 397 –430. URL: https://doi.org/10.1215/03616878-29-3-397 (дата звернення: 21.08.2023).

[33] Minie M. et al. CANDO and the infinite drug discovery frontier. Drug Discovery Today. 2014. Vol 19. № 9. P. 1353 – 1363. URL: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.018 (дата звернення: 18.08.2023).

патентування так і правил доступу на ринок нових препаратів, зокрема генеричних лікарських засобів.

Прихильники патентування на прикладі вивчення розвинених ринків США та Європи, а також безлічі інших країн, що йдуть шляхом посилення вимог до КВ, захисту лікарських засобів та патентування, стверджують, що саме такий шлях забезпечує найбільший розвиток фармацевтичної галузі та зрештою має позитивний вплив на охорону здоров'я та медичне забезпечення країни.

Подібні точки зору також підтверджуються значним зростанням тривалості життя в розвинених країнах та успіхом у боротьбі з летальними випадками, у тому числі дитячими [34]. Дані тенденції суперечливі, оскільки генеричні ЛЗ мають, як правило, набагато меншу вартість, ніж звичайні (запатентовані) ЛЗ їх доступність для населення значно вища і багато державних регуляторів, а також ВООЗ виступають на підтримку їх виробництва та розповсюдження.

З іншого боку, посилений патентний захист ускладнює поширення нерідко життєво необхідних лікарських препаратів, ефективність та безпечність яких була доведена у КВ. Тривалий патентний захист уповільнює здешевлення лікарських засобів, знижуючи їх доступність для економічно нестабільних країн і для широких верств населення.

Окрім того, жорсткі умови патентування можуть уповільнювати розвиток фармацевтичної галузі за рахунок здорожчання проведення сучасних КВ. У таких умовах серйозну юридичну та матеріальну відповідальність внаслідок порушення патенту можуть понести особи, котрі намагаються модифікувати лікарський засіб.

Тема ініціатив з поліпшення якості тощо була детально опрацьована у роботах Т. Колодєзної, котра підкреслює, що «останнім часом було створено достатню кількість ініціатив з поліпшення якості організації та проведення КВ ЛЗ, зокрема CTTI, організовану FDA та Дюкським університетом (США)».

---

[34] OECD. Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing. 2015, Paris, URL: https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en (дата звернення: 19.08.2023).

У рамках цієї ініціативи створено понад 25 проєктів різних напрямів, реалізація яких дозволить поліпшити дизайн та проведення КВ. Ця ініціатива переосмислила поняття якості КВ. Якість за даною Ініціативою розглядається як відсутність суттєвих помилок. В свою чергу суттєві помилки визначаються як ті, що суттєво впливають на права і добробут суб'єктів дослідження, а також на рівень достовірності отриманих результатів [13].

Т. Колодєзна також виокремлює низку аспектів успішного розвитку індустрії КВ та розробок фармпрепаратів, що перегукуються з ініціативою СТТІ [13].

По-перше, потенційних інвесторів цікавить якість та надійність випробувань, тому вони мають проводитися висококваліфікованим персоналом.

По-друге, необхідний швидкий та передбачуваний набір хворих, для цього існують передумови та «чистих» суб´єктів дослідження.

По-третє, дуже важливими є справедливі законодавчі та регуляторні правила, можливість залучення великої кількості незадіяних баз у регіонах України за адекватного моніторингу компаній та прозорої системи українських регуляторних інспекцій.

В результаті організації згаданої ініціативи у світовій науковій спільноті згруповано низку факторів, що впливають на галузь КВ в США зокрема, та світі загалом. Згадані фактори відображено на рис. 1.2.

---

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

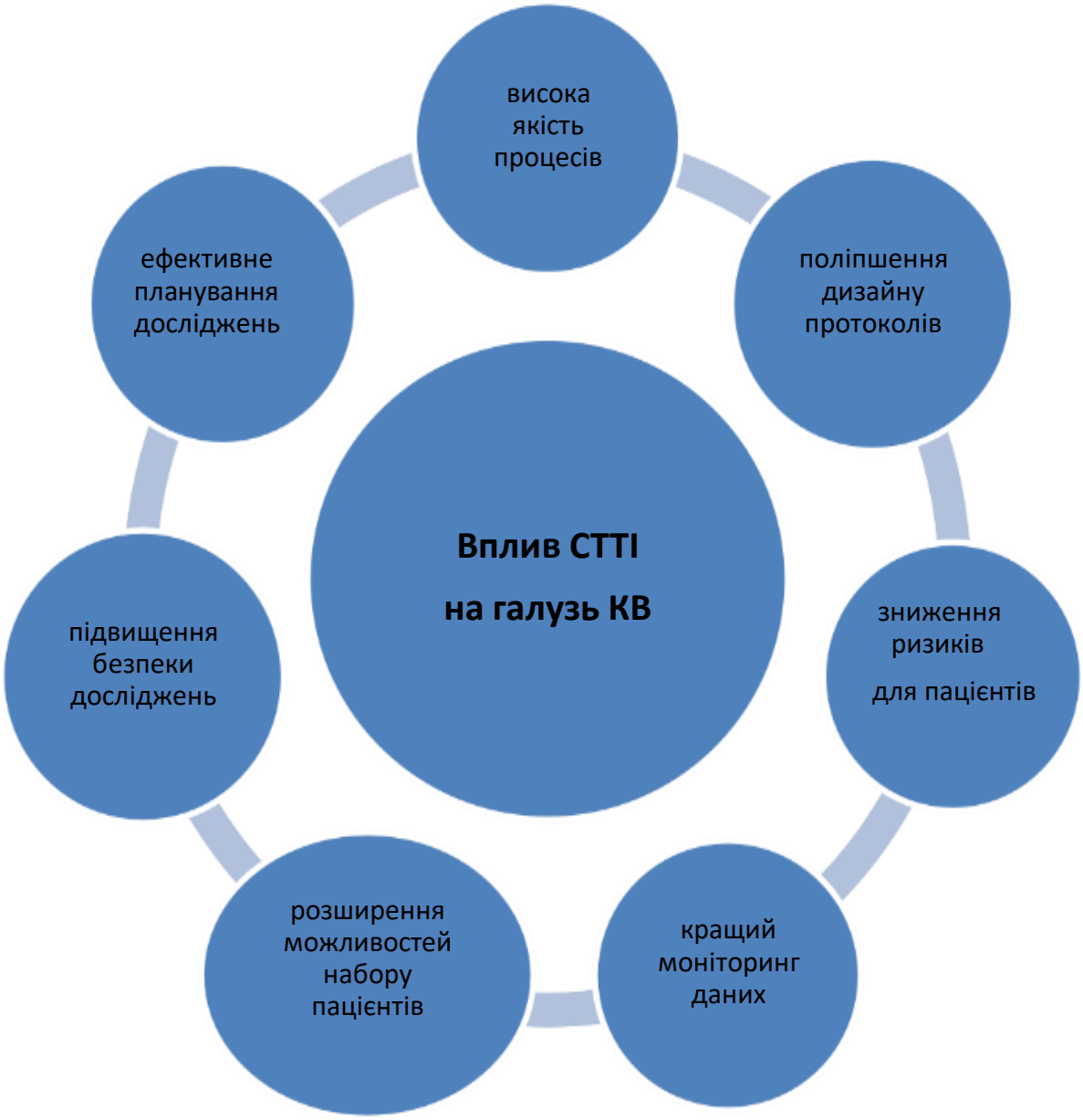


Рис. 1.2. Вплив ініціативи СТТІ на розвиток галузі КВ у США [13]

Така ситуація сприяє посиленню монополії на лікарські засоби невеликої кількості ТНК, що, у свою чергу, призводить до дедалі більшого подорожчання препаратів та нового відриву малих дослідницьких підприємств від безпосереднього доступу на ринок, адже їм стає вигідніше продати свої розробки

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

ТНК. Оскільки останні в основному фінансуються державою, можна зробити висновок, що прикладні результати (тобто інноваційні медикаменти) повинні залишатися доступними широким верствам населення. Однак така соціально-орієнтована позиція повсякчас не втілюється в бізнес-моделі фармацевтичних ТНК, чия частка у глобальних продажах залишається дуже високою, хоч і знижується.

Таким чином, міжнародний досвід в тенденціях державного регулювання та виявлення процесу посилення взаємодії всіх учасників галузі (і навколо неї) дозволяють зробити три наступні висновки:

– по-перше, фінансування фундаментальної науки залишається важливим стимулятором інновацій, при цьому зростає необхідність у підтримці нових форм управління інноваційною діяльністю у розробці ЛЗ (відкриті, низові інновації, аутсорсинг тощо). Вони мають потенціал підвищити ефективність інноваційних процесів у аспекті менеджменту КВ;

– по-друге, актуальною є трансформація системи менеджменту КВ, тобто підвищення її ефективності. Зниження всеохопної ролі держави у КВ створює нові виклики, оскільки фармацевтичний сектор має стратегічне значення, а фінансові складнощі ТНК становлять для розвинених країн небезпеку;

– по-третє, не зважаючи на розвиненість регуляторної науки та регуляторної системи у певних країнах, жодна з регуляторних систем не є цілком зразковою, тому у побудові регуляторної системи необхідно враховувати найкращі практики та уроки імплементації інших регуляторних систем.

1.3. Вітчизняні регуляторні практики управління клінічними випробуваннями

Конкуренція за інвестиції в КВ проходить на глобальному рівні і набуває все більш агресивних форм за рахунок домінування певних регуляторів, значної долі ТНК на ринку та збільшення витрат на ФР. Відповідно, у країнах, що провадять несприятливу державну регуляторну політику в галузі КВ спостерігається значний відтік інвестицій в інші регіони світу, згортаються проєкти та компанії, які здійснюють міжнародні КВ, що завдає значної шкоди економіці цих країн. Щоб попередити такі негативні наслідки, регуляторні практики в Україні мають бути сприятливими для залучення міжнародних та внутрішніх інвестицій, позаяк наша країна займає одне з останніх місць серед країн Центральної та Східної Європи за кількістю дозволів на проведення багатоцентрових клінічних випробувань.

Нині в державних програмах, спрямованих на розвиток медичної та біофармацевтичної промисловості [35], є розділи, присвячені розробці та вдосконаленню нормативних правових актів у галузі державного регулювання ЛЗ, проте фінансування наукових досліджень у цій галузі (наприклад, розробка методів оцінки біомаркерів для доклінічних та клінічних випробувань) ними не передбачено. Практично ідентична ситуація склалась щодо державного сприяння формування регуляторної науки як дисципліни: наразі розроблені нормативно-правові акти спрямовані на розвиток інноваційної структури медичних досліджень й КВ, проте фінансування самих наукових досліджень у цій галузі також поки що не передбачено [35].

Також на стадії формування знаходяться нормативні передумови для функціонування ДПП. Як було показано вище, їм відведено велике значення у

---

[35] Common fund strategic planning report. 2015. 21 p. URL: https://commonfund.nih.gov/sites/default/files/2015%20Common%20Fund%20Strategic%20Planning%20Report_final%20-%20508.pdf (дата звернення: 26.08.2023). [42]

проведенні КВ в розрізі регуляторної науки. Основними формами ДПП є механізм концесійних угод, діяльність інвестиційних фондів, створення кластерів та спеціальних економічних зон, у межах яких державою забезпечується процес формування інфраструктури, необхідної для залучення приватних інвестицій [36].

Сьогодні в Україні створюються максимально сприятливі умови для розвитку механізмів такого співробітництва, а отже і діяльності виконавців КВ у межах таких кластерів та економічних зон, сприяючи конкурентній спроможності України на ринку КВ.

Контроль проведення КВ з боку регуляторних органів в Україні першочергово спрямований на те, щоб права суб'єктів дослідження були захищені. Українська нормативна база для проведення КВ створена з урахуванням вимог, які існують у ЄС, що дозволяє нашій країні стати учасником світового ринку послуг, пов'язаних із проведенням КВ.

Нині регуляторна система України щодо проведення та організації КВ опирається на сукупність нормативно-правових актів. Так, законодавче регулювання КВ лікарських засобів за участю людини в Україні забезпечується законами України (зокрема, Законом України Про лікарські засоби [37] (стаття 6. Доклінічне вивчення лікарських засобів; стаття 7. Клінічні випробування лікарських засобів; стаття 8. Захист прав пацієнта (добровольця), та ін.) та наказами Міністерства охорони здоров'я України, що повністю відповідають вимогам сучасних міжнародних регулюючих документів у цій галузі у світі. Разом з тим, законодавче регулювання проведення КВ відображено в Порядку

[36] Creating markets in ukraine: country private sector diagnostic. International Finance Corporation, 2020. 154 p. URL: https://pppagency.me.gov.ua/wp-content/uploads/2021/08/cpsd-ukraine.pdf (дата звернення: 29.08.2023).

[37] Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР : станом на 17 верес. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text (дата звернення: 22.11.2021 р.).

проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань [38].

Цей Порядок розроблено відповідно до статей 3, 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, статей 7, 8 Закону України Про лікарські засоби [37], Закону України Про захист персональних даних [39] з урахуванням вимог Директиви Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 04 квітня 2001 року [40], 2001/83 / ЄС від 6 листопада 2001 [41], Постанов Європейського Парламенту та Ради 1901/2006 від 12 грудня 2006 року [42] та 1902/2006 від 20 грудня 2006 року [43], GCP, міжнародного кодексу етики [44].

Окрім того регуляторна система України щодо проведення та організації КВ знаходить відображення в тексті типового положення про Комісію з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, де проводяться клінічні дослідження [38].

---

[38] Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 29 серп. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text (дата звернення: 21.08.2023).

[37] Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР : станом на 17 верес. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text (дата звернення: 22.11.2021 р.).

[39] Про захист персональних даних : Закон України від 01.06.2010 р. № 2297-VI : станом на 27 жовт. 2022 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text (дата звернення: 26.12.2021).

[40] Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use : Directive of 01.01.2022. *Official Journal*. 2001. 1 May. P. 34 –44. URL: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj (дата звернення: 25.03.2022).

[41] Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use : Directive of 6.11.2001. URL: ttps://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/dir_2001_83_cons_2012_en_0.pdf (дата звернення: 25.08.2023).

[42] Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC): Regulation of 12.12.2006. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901 (дата звернення: 21.08.2023).

[43] Regulation (EC) No 1902/2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use: Regulation of 20.12.2006. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1902 (дата звернення: 21.08.2023).

[44] WMA international code of medical ethics. URL: https://web.archive.org/web/20100428131219/http:/www.wma.net/en/30publications/10policies/c8/index.html (дата звернення: 18.08.2023).

[38] Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики :

Відповідна правова база з регулювання КВ була прийнята ще на початку 90-х років минулого століття й за останні роки зазнавала регулярного вдосконалення щодо гармонізації з міжнародними стандартами та вимогами. Нині організація і проведення КВ в Україні регулюються нормами низки документів, серед яких: Закони України, Основи законодавства України про охорону здоров'я (1992 р.) [45], Про лікарські засоби (1996 р.) [37], Про електронні документи та електронний документообіг зі змінами (2003 р.) [46], Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах (1994 р.) [47], Про захист персональних даних зі змінами (2010 р.) [39], Про інформацію зі змінами (1992 р.) [48], Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення зі змінами (2017 р.) [49], а також Постановою Кабінету Міністрів України Про утворення Національної служби здоров'я України зі змінами (2017 р.) [50], Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань,

---

Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 29 серп. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text (дата звернення: 21.08.2023).

[45] Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII : станом на 1 жовт. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text (дата звернення: 26.12.2021).

[37] Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР : станом на 17 верес. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text (дата звернення: 22.11.2021 р.).

[46] Про електронні документи та електронний документообіг : Закон України від 22.05.2003 р. № 851-IV : станом на 1 серп. 2022 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/851-15#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

[47] Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах : Закон України від 05.07.1994 р. № 80/94-ВР : станом на 1 лип. 2022 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80/94-вр#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

[39] Про захист персональних даних : Закон України від 01.06.2010 р. № 2297-VI : станом на 27 жовт. 2022 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text (дата звернення: 26.12.2021).

[48] Про інформацію : Закон України від 02.10.1992 р. № 2657-XII : станом на 27 лип. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

[49] Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення : Закон України від 19.10.2017 р. № 2168-VIII : станом на 1 січ. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

[50] Про утворення Національної служби здоров'я України : Постанова Каб. Міністрів України від 27.12.2017 р. № 1101 : станом на 1 лип. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-п#Text (дата звернення: 14.12.2021 р.)

затвердженим наказом МОЗ України від 23 вересня 2009 р. № 690 зі змінами від 2021 р. [38] та ін. [51].

Досить сформованим та усталеним в Україні є державний нагляд за КВ ЛЗ, що здійснюється різними способами. У відповідності до Наказу Міністерства охорони здоров'я № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» [38] основним інституційним регулятором КВ виступає Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (ДЕЦ МОЗ).

Статутними функціями ДЕЦ в царині регулювання клінічних випробувань є експертиза документів клінічного випробування та проведення інспекційних перевірок клінічних випробувань [52]. Розглянемо ключові регуляторні механізми проведення КВ в Україні, які стосуються безпосередньо механізму проведення дослідження, залучених фахівців та суб'єктів дослідження (пацієнтів, добровольців).

ДЕЦ МОЗ контролює цю сферу економічної діяльності у вигляді дозвільної системи та системи акредитації дослідницьких центрів, таким чином регулярно здійснюючи власне державний контроль за проведенням досліджень ЛЗ.

Для отримання дозвільних документів на проведення КВ, заявник клінічного випробування, тобто спонсор або КДО за делегуванням від спонсора формує пакет документів, що підтверджує відповідність всіх аспектів

---

[38] Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 29 серп. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text (дата звернення: 21.08.2023).

[51] Котвицкая А., Кубарева И., Волкова А. Фармацевтическое право и законодательство : учеб. пособие для соискателей высш. образования по спец. «Фармация, промышленная фармация» / ред. А. Котвицкая. Харьков : Золотые страницы, 2017. 224 с.

[38] Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 29 серп. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text (дата звернення: 21.08.2023).

[52] Статут Державного підприємства "Державний експертний центр України" : Наказ МОЗ України від 02.07.2021 р. № 1347. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/statut.pdf (дата звернення: 23.08.2023). [65]

дослідження чинним регуляторним вимогам, котрий розглядається експертами ДЕЦ МОЗ.

Окремий розгляд пакету документів проводить комісія з питань етики на базі кожного окремого МПВ, результатом якого є позитивний або негативний висновок. ДЕЦ МОЗ не може втручатись у функціонування комісії з питань етики, але може надавати методичну підтримку таким комісіям.

Невід'ємною нормативною частиною підготовки до проведення КВ також є страхування життя та здоров'я суб'єкту дослідження, що засвідчується договором та сертифікатом до договору страхування.

Результат експертизи протоколу дослідження та супровідних документів експертами ДЕЦ МОЗ є позитивний або негативний висновок, на підставі якого центральний орган виконавчої влади, а саме Міністерство охорони здоров'я, приймає рішення про проведення КВ в Україні.

В рамках регуляторної системи України КВ проводять дослідники. Дослідник – це досвідчений лікар-фахівець високої кваліфікації, який працює у медичній установі та відповідає за проведення КВ у команді лікарів-дослідників, медичних сестер, координаторів та інших кваліфікованих фахівців.

Водночас, дослідники та медичні установи (не залежно від їх форми), де проводяться КВ, проходять суворий відбір. Позаяк їх участь у кожному конкретному дослідженні вимагає окремого схвалення командою спонсора або представника спонсора (КДО), а також експертів ДЕЦ. Останні, після детального вивчення питань кваліфікації, досвіду дослідників, організаційних можливостей для проведення КВ ЛЗ відповідно до міжнародних високих стандартів якості, презентують висновок щодо можливості проведення КВ.

Примітним є той факт, що до проведення КВ допускають фахівців, які пройшли відповідну підготовку за стандартами GCP та отримали Сертифікат. Тут ведемо мову про лікарів з науковим ступенем, професорів, завідувачів відділень, науковців, які працюють в галузі інновацій у лікуванні конкретної патології.

У всіх країнах, де відбуваються міжнародні КВ, суворо дотримуються аналогічних процедур щодо розгляду документації та допуску безпосередніх

виконавців до проведення кожного випробування. Якість роботи дослідників та медичних установ, а також відповідність процедур сучасним міжнародним стандартам регулярно контролюється як місцевими регуляторними органами (планові та позапланові інспекції ДЕЦ МОЗ), так і міжнародними незалежними аудиторами та інспекторами, а також представниками фармацевтичної компанії – виробника ДЛЗ, що виступає Спонсором.

Відповідно, для початку клінічного випробування необхідний позитивний експертний висновок з боку ДЕЦ, погодження Міністерства охорони здоров'я у формі наказу та погодження етичних та морально-правових аспектів комісіями з питань етики кожного конкретного МПВ та відповідний договір про страхування суб'єктів дослідження [38].

Важливо зазначити, інституційне сприяння початку тих чи інших КВ може бути скориговане у виключних обставинах. Наприклад, пандемія коронавірусної хвороби COVID-19 2020-2023 років показала, що для забезпечення продуктів для лікування та профілактики у стислі строки можливе лише за умови дотримання міжнародних стандартів проведення клінічних випробувань для доведення належної ефективності та безпеки продукту, але при прояві певного ступеня інституційної гнучкості регулятора.

Наприклад, відповідно до положень Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (2020 р.) [53]

ДЕЦ МОЗ надавав пріоритет «будь-яким (новим) заявам на проведення КВ для лікування чи профілактики інфікування COVID-19 та/або заяв на внесення

---

[38] Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 29 серп. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text (дата звернення: 21.08.2023).

[53] Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) : Закон України від 30.03.2020 р. № 539-IX : станом на 29 груд. 2020 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/539-20#Text (дата звернення: 14.12.2021 р.)

суттєвих змін до існуючих КВ, необхідність в яких виникла внаслідок COVID-19» [54].

Другим концептуально важливим елементом державного нагляду за проведенням КВ ЛЗ є інспекції, тобто клінічні аудити клінічних випробувань. Інспекція КВ як складник регуляторної системи – це процедура офіційної перевірки представником регуляторного органу документів, приміщень, обладнання та технічного оснащення, записів, системи гарантії якості та інших ресурсів, що мають відношення до проведення КВ та можуть перебувати на МПВ, в офісі спонсора або КДО.

Систематичними є перевірки з боку ДЕЦ МОЗ суб'єктів обігу лікарських засобів, які здійснюють та/або організовують проведення доклінічних випробувань лікарських засобів та клінічних випробувань лікарських засобів для медичного застосування: медичні та науково-дослідні організації, установи вищої професійної освіти, розробники лікарських препаратів та КДО.

Інспекції підлягають усі КВ (вітчизняні та міжнародні багатоцентрові), при цьому інспектори можуть залучатися зі складу експертних комісій та Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Інспекційні перевірки в Україні з 1999 р. проводяться на підставі чинної нормативно-правової бази: положень Закону України «Про лікарські засоби» (1996 р.), посібників з клінічних випробувань, «Належна клінічна практика» (наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95) [55], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань (наказ МОЗ України від

[54] Оновлені рекомендації щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів в умовах подовженого карантину в Україні. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. URL: https://www.dec.gov.ua/announcement/onovleni-rekomendacziyi-shhodo-provedennya-klinichnyh-vyprobuvan-likarskyh-zasobiv-v-umovah-podovzhenogo-karantynu-v-ukrayini/ (дата звернення: 14.12.2021).

[55] Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95. URL: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ9538 (дата звернення: 24.08.2023).

23.09.2009 р. № 690) [38], Інструкції з проведення інспекційних перевірок КВ тощо.

У ході проведення контрольних заходів щодо МПВ, крім перевірки формальних сторін дослідження (наявності найменування організації у дозволі на проведення КВ, договору на проведення КВ, розпорядження керівника організації про призначення відповідального дослідника та співдослідників, повідомлення МОЗ України про факт початку дослідження), встановлюється відповідність МПВ таким критеріям:

– чи може конкретне КВ реалізовуватись в цьому ЛПЗ (лікувально-профілактичному закладі), а саме чи є достатньою кваліфікація дослідників та персоналу, чи в належному стані знаходиться безпосереднє місце проведення випробування, обладнання, лабораторія, документи;

- чи відповідають учасники дослідження критеріям включення та чи не відповідають вони критеріям невключення або виключення;
- чи підтверджує первинна документація суб’єктів випробування виконання у повному обсязі обов’язкових процедур протоколу;
- чи підтверджується достовірність первинної документації пацієнтів супутньою документацією, наприклад, документацією з обліку препаратів дослідження (отримання, зберігання, видача, розподіл та повернення);
- чи здійснюється точне перенесення даних із первинної документації пацієнтів в індивідуальні реєстраційні форми;
- чи здійснюється включення пацієнтів у дослідження на підставі їх добровільної інформованої письмової згоди;
- чи здійснюється повноцінне інформування пацієнта про цілі, завдання дослідження, властивості досліджуваних лікарських засобів, умови страхування їх життя та здоров’я тощо;

---

[38] Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 29 серп. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text (дата звернення: 21.08.2023).

- чи відповідає кваліфікація та досвід дослідників цілям та завданням конкретного КВ;
- чи відповідає діяльність дослідників їх функціональним обов’язкам у межах дослідження;
- чи здійснюється, у встановлені терміни, повідомлення про серйозні небажані явища у пацієнтів дослідження;
- чи здійснюється належний моніторинг КВ з боку організатора дослідження;
- чи проводиться етичний супровід КВ комісією з питань етики.

ДЕЦ МОЗ проводить рутинні інспекції поточних КВ (у тому числі ретроспективні інспекції за даними архіву) та цілеспрямовані у наступних випадках:

– одночасного проведення двох та більше КВ в одному клінічному центрі, адже перевантаження МПВ є ризиковим фактором щодо, зокрема якості проведення процедур КВ, а отже якості та достовірності отриманих даних;

– при включенні до КВ здорових добровольців, дітей, ВІЛ-інфікованих, пацієнтів із психічними розладами, вагітних та годуючих грудьми;

– у разі виникнення серйозних побічних реакцій.

Рутинна інспекція також здійснюється:

– під час перевірки поточного КВ національним регуляторним органом країни – члена ЄС;

– перед видачею національним регуляторним органом країни-члена дозволу на розміщення ЛЗ на ринку, у тому числі може проводитися аудит КВ у третіх країнах (країни, які не є членами ЄС);

– при перевірці закінчених КВ, матеріали яких подані на розгляд Консультативного наукового комітету (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) EMA для отримання дозволу на маркетинг (в рамках отримання дозволу на маркетинг за централізованою процедурою).

Цілеспрямована інспекція здійснюється на запит представників CHMP у відповідь на повідомлення про можливі порушення, отримані від інших державних органів влади, інспекторів, пацієнтів, засобів масової інформації. У ході рутинних інспекцій КВ перевіряється те, як дотримуються права учасників, їх конфіденційність, благополуччя та безпека; надійність даних.

Відзначимо, що при цілеспрямованих інспекціях КВ насамперед перевіряють аспекти, названі у запиті чиновників після вивчення матеріалів КВ. Цілеспрямовані інспекції здійснюються з метою перевірити, як дослідник, спонсор, КДО, лабораторія відреагували на зауваження, що виникли під час попередньої інспекції. Крім того, така інспекція може здійснюватися, якщо є підозри про підробку результатів.

Відповідно до класифікації рутинних інспекцій, інспектори призначаються:

– регуляторним органом країни – члена ЄС. До складу групи інспекторів входять експерти та лікарі, фармакологи, чиновники, які мають статус GCP-інспектора;

– регуляторним органом країни – члена ЄС – інспектор здійснює перевірку КВ, що проводяться у третіх країнах, спільно з національним інспектором, призначеним EMA як спостерігач;

– регуляторним органом країни – члена ЄС з-поміж своїх інспекторів на вимогу EMA (в рамках процедури центральної авторизації).

Також важливими компонентами інспекцій КВ є розгляд темпів набору, прихильності пацієнтів до лікування та якості даних. Аналіз результатів регуляторних інспекцій, проведених у тому числі представниками регулятора ЄС та США в Україні, свідчить про істотно меншу частку критичних знахідок у порівнянні з іншими країнами східноєвропейського регіону, як наприклад, з Грузією. Низькій частці критичних знахідок в Україні сприяє, зокрема, те що в нашій країні діють аналоги або переклади стандарту GCP, а також збереглися детальне документування та орієнтованість на сувору звітність, які були

стандартом у системі охорони здоров'я, що формувалась під істотним впливом радянської медицини.

Наступним регуляторним механізмом проведення КВ в Україні є моніторинг КВ, якість якого поряд із кваліфікацією медичного персоналу та оснащеністю закладів охорони здоров'я відіграє провідну роль при оцінці України як привабливого місця для проведення КВ. Головною метою моніторингу КВ є:

– забезпечення захисту прав та благополуччя людей – суб'єктів випробування;

– забезпечення впевненості в тому, що дані, які містяться у звітах, є повними та підтверджуються первинними документами (протоколом та поправками до нього), що відповідає правилам GCP та регуляторним вимогам.

Моніторингові візити та їх періодичність регламентовані протоколом КВ. Відповідно до Посібника з належної клінічної практики (CPMP/ICH/135/95 (E6), 1 December 2016) [56]. Монітор (Clinical research associate, CRA) під час свого візиту на МПВ:

– отримує уявлення про перебіг КВ, про виконання вимог протоколу та нормативних документів;

– позначає коло проблем та питань, пов'язаних з перебігом КВ;

– переконується у дотриманні прав та безпеки піддослідних, зокрема перевіряє наявність підписаних поінформованих згод, наявність скринінгових списків, ідентифікаційних списків пацієнтів, наявність записів у первинній документації, підтвердження інтерактивної системи тощо;

– перевіряє виконання вимог протоколу КВ;

– звіряє (верифікує) внесені у інструмент збору даних КВ дані з первинними даними;

– виправляє помилки та пропущені значення, виявлені при верифікації;

– збирає отримані дані;

---

[56] ICH E6 (R2) Good clinical practice – Scientific guideline ICH. December 2016. April. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf . (дата звернення: 25.08.2023)

– переконується у правильності використання випробуваного продукту та дій, пов’язаних із ним;

– готує та передає зібрані дані до обробки.

Результатом роботи монітора є зібрані дані у вигляді заповнених ІРФ (індивідуальних реєстраційних форм) на електронних або паперових носіях, а також звіт про моніторинг.

Високий рівень вітчизняних фахівців з моніторингу та приведення вимог щодо проведення КВ у відповідність до міжнародних стандартів покращили імідж нашої країни на ринку КВ. Про це свідчать узагальнені дані (рис. 1.3.), динаміки виданих МОЗ України дозволів на проведення міжнародних та вітчизняних КВ у період з 2011 до 2019 рр.

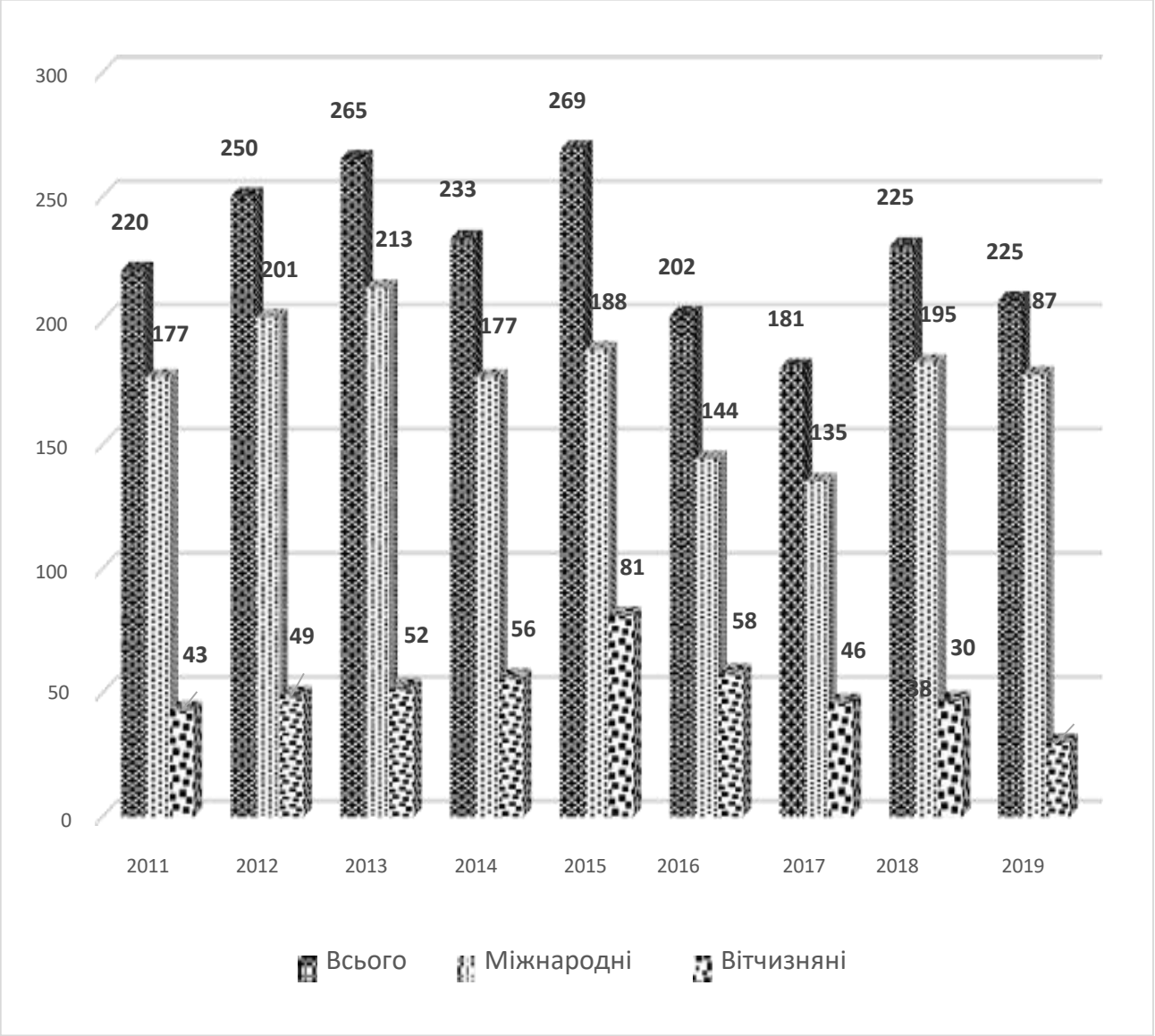


Рис. 1.3. Кількість дозволів на проведення КВ в Україні, виданих МОЗ України з 2011 до 2019 рр. [резюмовано автором на основі даних відкритих джерел та [13]]

На нашу думку, некритичне зниження кількості виданих дозволів в періоди 2014 року та з 2016 до 2019 рік обумовлене не внутрішніми факторами галузі КВ, а загостренням політичної та економічної ситуації в Україні.

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

Економічні чинники нерозривно пов'язані з усіма елементами системи (рис. 1.4), для прикладу вони одночасно впливають на можливості інвестування в регуляторну науку і практику, обмежують можливості проведення високотехнологічної ФР, а також проведення КВ для низки КДО, які не володіють достатньою кількістю фінансових та інших ресурсних можливостей. Варто наголосити також на тому, що загальна економічна ситуація чинить суттєвий вплив на інвестиції у систему управління якістю на макрорівні (держава) та на мікрорівні (КДО, окреме КВ).

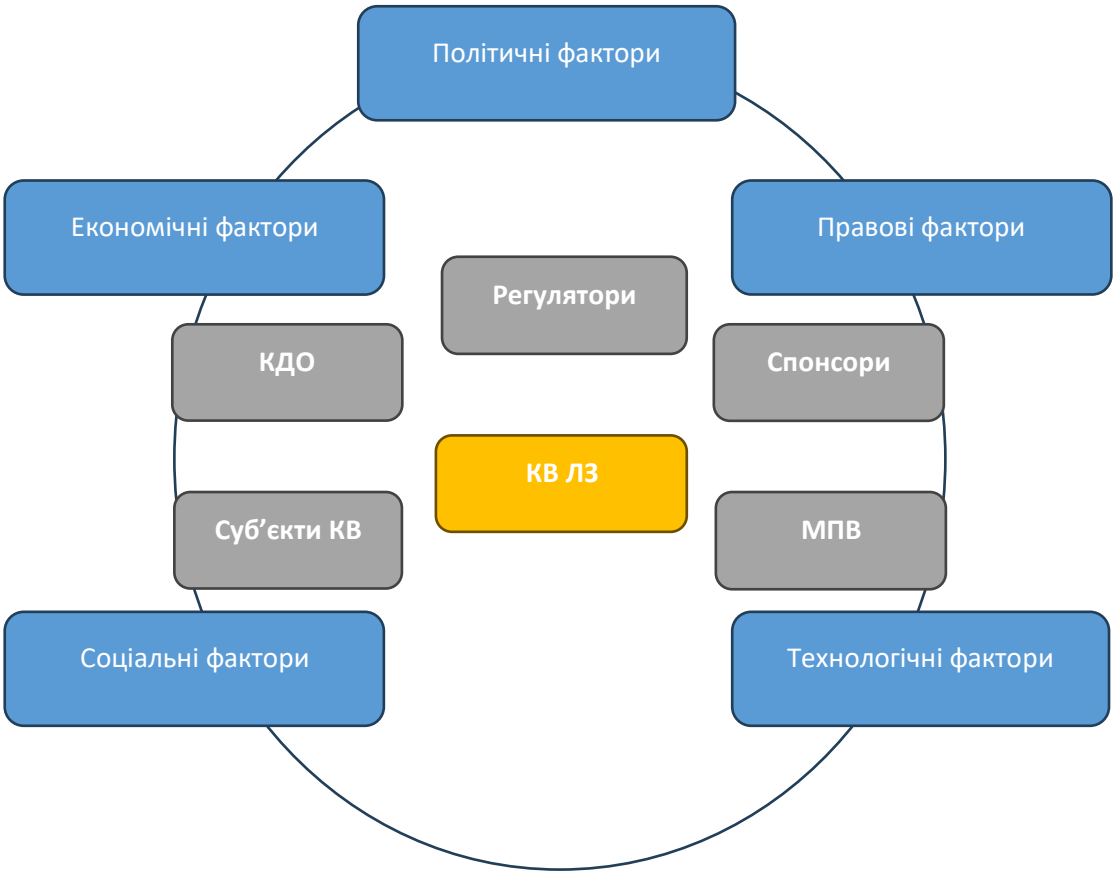


Рис. 1.4. Структурні складники зовнішнього середовища, що прямо чи опосередковано впливають на процес менеджменту КВ ЛЗ

До факторів прямого впливу зовнішнього середовища на процес менеджменту КВ ЛЗ в рамках нашого дослідження віднесено:

- СУЯ на макрорівні;

- учасників КВ ЛЗ;
- регуляторну систему КВ;
- КДО чи наукові центри, на базі яких здійснюються КВ.

Складові внутрішнього середовища, що впливають на процес менеджменту КВ ЛЗ на рівні КДО презентовані на рисунку 1.5.

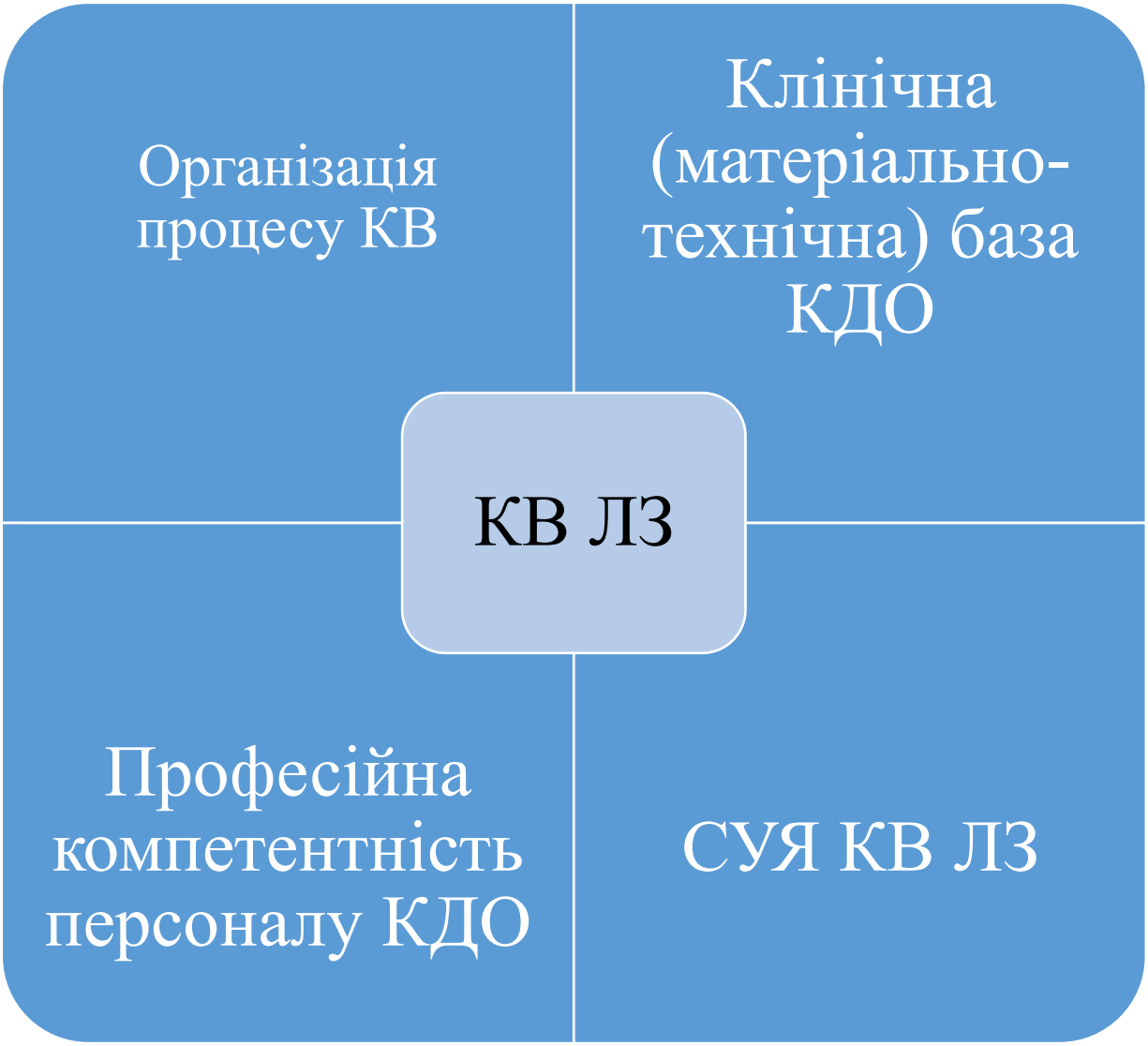


Рис. 1.5. Внутрішнє середовище системи менеджменту КВ ЛЗ

Внутрішнє середовище системи менеджменту КВ ЛЗ, на наш погляд, відображається у:

– сукупності складників організаційного процесу (включаючи систему документообігу);

– матеріально-технологічному оснащенні МПВ КДО;

– рівні професійної компетентності персоналу КДО чи наукового центру, де проводиться КВ;

– система забезпечення та контролю якості ресурсів, системи забезпечення та контролю якості КВ ЛЗ в Україні.

Для всебічного проведення дослідження процесу менеджменту КВ ЛЗ нами було застосовано процесний підхід. Позаяк менеджмент КВ ЛЗ в межах дослідження розглядався як процес, що характеризується послідовністю та взаємозв'язком елементів. Відтак, висунуто припущення, що процес менеджменту КВ ЛЗ можливо розглядати як сукупність елементів:

– блок (0) – етапи (процедури) КВ;

– вхід (1) – ціль процесу (0);

– ресурсне забезпечення (2) – сукупність (трудових, фінансових, тимчасових, матеріально-технологічних, інтелектуально-інформаційних) ресурсів, необхідних для забезпечення реалізації процесу;

– управління (3) – система менеджменту етапу процесу КВ ЛЗ (0), що включає сукупність засобів, методів та способів вирішення управлінських завдань, які виникають у процесі функціонування підприємства під час організації конкретного етапу процесу КВ (0);

– вихід (4) – очікуваний результат реалізації процесу менеджменту КВ ЛЗ залежно від поставленої мети. Загальні елементи процесу менеджменту КВ ЛЗ відображено на рисунку 1.6.

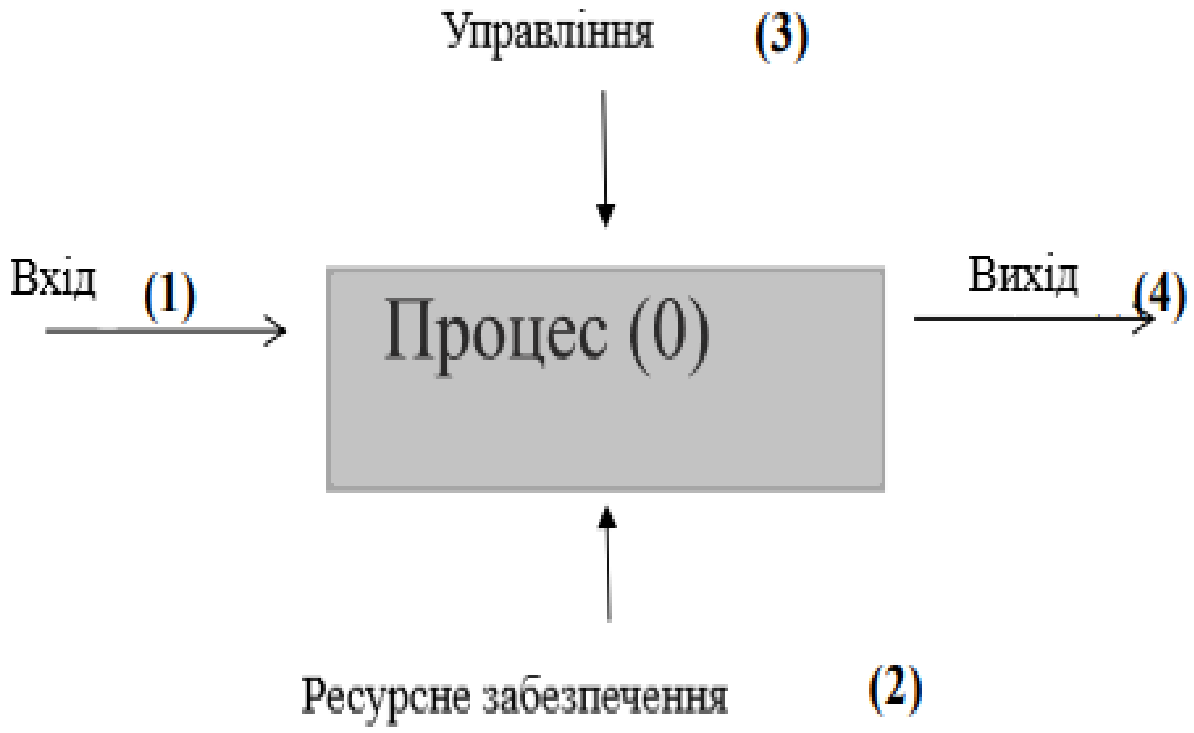


Рис. 1.6. Узагальнена схематична експлікація процесу менеджменту КВ ЛЗ

Вивчення сучасних даних щодо можливостей України з точки зору організації та проведення КВ вказує, що потенціал України щодо КВ ЛЗ та медичних виробів (МВ) нині суттєво недооцінюється.

Серед причин, які називають учасники ринку КВ, помітну роль відіграє попередній досвід (складність та тривалі терміни отримання дозволів на КВ), а також побоювання щодо політичної стабільності. При цьому зміни, що відбуваються в Україні, в правовому та організаційному полі для КВ дозволили оптимізувати терміни та процедуру отримання схвалення.

За останнє десятиліття Україна зробила значні кроки щодо гармонізації свого законодавства та врегулювання тих його аспектів, що стосуються проведення КВ відповідно до законодавства ЄС спочатку як пріоритетний партнер, а наразі як країна-кандидат на вступ до ЄС. Це означає, що в Україні створені умови для отримання фінансової та адміністративної підтримки економіки країни, зокрема галузі КВ. Тому, незважаючи на деяке

зниження кількості клінічних випробувань в Україні в 2015 році, сприятливі зміни у законодавстві (зокрема, щодо проведення міжнародних клінічних випробувань) привели до зростання кількості виданих дозволів у 2016 році та до заявленого рядом великих компаній інтересу до ринку КВ в Україні.

Високий рівень досліджень, що проводяться в Україні, є достатнім, що неодноразово підтверджувалося результатами перевірок EMA та FDA США. З огляду на вищесказане, можна стверджувати, що порядок проведення досліджень в Україні щонайменше частково відповідає міжнародним стандартам. Тому ми погоджуємось з К. Зупанець [57], що прихильність влади до зниження бюрократичних бар'єрів паралельно з гармонізацією законодавства зі стандартами ЄС створює умови для зростання кількості міжнародних клінічних випробувань в Україні.

Важливою конкурентною перевагою України у сфері КВ є вмотивованість і високий рівень кваліфікації медичних фахівців у стандартах належної клінічної практики у діючих МПВ, а також відносно добре оснащені заклади охорони здоров'я, що слугують як МПВ, послуги яких надаються спонсорам та КДО на значно більш доступних фінансових умовах.

Довірчі стосунки між лікарями та пацієнтами сприяють швидким наборам та утриманню пацієнтів у дослідженні. Швидкому набору, зокрема, сприяє підвищення поширеності хронічних та онкологічних захворювань внаслідок екологічних катастроф та політичних криз протягом останніх 40 років. Не варто забувати і про те, що переважна частина населення України – європеоїди, що дає змогу:

– узагальнювати результати й обґрунтовано екстраполювати їх на інших людей;

– використовувати унікальну різноманітність генотипів населення для досліджень в онкології та імунології.

---

[57] Зупанець К.О., Доброва В.Є., Колодєзна Т.Ю. Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. Запорожский медицинский журнал. 2016. № 2 (95). С. 93 – 97.

Серед населення значна частка є «наївною» у широкому спектрі терапевтичних областей (тобто не отримувала лікування новітніми препаратами) – це відкриває широкі перспективи для рекрутингу пацієнтів в Україні.

Очевидно, що внаслідок проведення КВ з'являється можливість скоротити державні (чи інших платників) витрати на охорону здоров'я за рахунок фінансування цих проєктів спонсорами. Проте не лише лікарі, а й пацієнти позитивно налаштовані до участі у КВ, оскільки це дозволяє їм отримати доступ до нових методів лікування, недоступних через національну систему охорони здоров'я. Спонсор часто повністю оплачує лікування учасника дослідження, включаючи рутинну його частину, допоміжні процедури. Це позбавляє державу необхідності оплачувати медичну допомогу, яку надають учаснику клінічних випробувань.

Крім того, у процесі КВ, зазвичай, забезпечуються вищі стандарти надання медичної допомоги та застосовуються сучасні стандарти терапії. Масштаби такої альтернативної економії коштів для платників у сфері охорони здоров'я можуть відрізнятися залежно від специфіки конкретного КВ, МПВ, в якому воно проводиться, та інших факторів. На цьому тлі найбільш яскравим прикладом економії коштів платників у сфері охорони здоров'я є проведення КВ у таких терапевтичних напрямках, як онкологія та кардіологія. Відповідно, провідним терапевтичним напрямком КВ в Україні є онкологія; менш поширеними є неврологія та психіатрія, а також дерматологія та ендокринологія.

У деяких ситуаціях ЛЗ, що проходить випробування, може допомогти людям пережити хворобу або суттєво покращити якість їх життя.

Пацієнти, які вирішують взяти участь у клінічних випробуваннях, керуються низкою факторів.

По-перше, це доступ до новітніх ЛЗ, які поки що не надійшли у продаж (цей пункт особливо актуальний, якщо йдеться про лікування онкологічних захворювань).

По-друге, пацієнтів повністю забезпечують додатковими препаратами для базисної терапії, позбавляючи необхідності платити за них. Багатьом пацієнтам участь у КВ дозволяє зайняти активнішу позицію в процесі власного лікування.

Нарешті, деяким пацієнтам подобається усвідомлювати, що вони стали частиною медичного прориву і зробили внесок у порятунок життів тисяч людей. Важливо відзначити, що учасники мають повне право вийти із процесу випробувань на будь-якій стадії, а угода, підписана пацієнтом, передбачає страхування на всіх етапах випробувань.

Таким чином, порівняно зі США та країнами Західної Європи Україна пропонує нижчі витрати на проведення КВ, при цьому забезпечуючи на законодавчому рівні роботу фахівців та клінічних баз у відповідності до стандартів, співставних зі стандартами ЄС, а КВ виконують суттєву соціально важливу функцію.

1.4. Методичні підходи до дослідження управління клінічними випробуваннями на засадах регуляторного інструменту

Для визначення змісту термінів, що використовуються в нашому дослідженні, й опису отриманих результатів, було прийнято рішення застосовувати понятійний апарат, який фігурує в чинній нормативно-правовій документації, положення якої регулюють сферу КВ.

У межах нашої наукової розвідки виокремлено низку послідовних етапів, кожен з яких відображає алгоритмічні дослідницькі кроки, що спрямовувались на виконання завдань дослідження й досягнення його загальної мети. Дослідження розгорталось впродовж чотирьох взаємопов´язаних етапів. Попередня – теоретико-організаційна – віха дослідження передбачала вивчення світових та українських регуляторних практик для менеджменту КВ. Задля того:

- вивчено сучасні тенденції у сфері менеджменту КВ, виробництва та розробки ЛЗ;
- здійснено аналіз діяльності світових та вітчизняних компаній-лідерів за обсягом зареєстрованих та виведених на ринок ЛЗ;
- досліджено найпопулярніші фармако-терапевтичні напрями для виробництва ЛЗ, що лідирують на світовому та вітчизняному ринках;
- з´ясовано роль держави у стимулюванні та регулюванні процесів менеджменту КВ, розробки та впровадження ЛЗ;
- кристалізовано потенціал регуляторної системи в управлінні клінічними випробуваннями.

Основні етапи (аналітичний, методологічний, методичний) дослідження присвячено вивченню системи менеджменту КВ в Україні, зокрема ведемо мову про: аналіз форм організації процесів КВ, ФР та впровадження нових ЛЗ, а також виявлення проблем, що виникають під час проведення КВ та запровадження нових ЛЗ на вітчизняних організаціях-виробниках (аналітичний етап); застосування системного підходу до організації та проведення КВ на базі КДО

(методологічний етап); методичне забезпечення напрямів оптимізації регуляторної системи для менеджменту КВ (методичний етап).

Етапи дослідження	Зміст етапу	Результат
Теоретико-організаційний етап	вивчено сучасні тенденції у сфері менеджменту КВ, виробництва та розробки ЛЗ здійснено аналіз діяльності світових та вітчизняних компаній-лідерів за обсягом зареєстрованих та виведених на ринок ЛЗ досліджено найпопулярніші фармако-терапевтичні напрями для виробництва ЛЗ, що лідирують на світовому та вітчизняному ринках	Визначено світові та українські регуляторні практики для менеджменту КВ
Аналітичний етап	узагальнено проблеми та фактори зовнішнього середовища, що впливають на досліджувані процеси здійснено аналіз ключових світових тенденцій в регуляторній системі України для організації та проведення КВ визначено актуальний стан регуляторної системи України та її вплив на питання менеджменту КВ	Конкретизація форм організації процесів КВ, ЛЗ
Методологічний етап	проведено аналіз та структурування організації праці персоналу КДО під час проведення КВ ЛЗ вивчено можливості використання стандарту графічного моделювання для опису та візуалізації взаємозв'язку елементів системи менеджменту КВ	Застосування системного підходу до організації та проведення КВ на базі КДО
Методичний етап	конкретизовано етапи КВ та їх послідовність з оптимізованою регуляторною системою, загальні для всіх КДО, які взяли участь у дослідженні виявлено процедури, що становлять етапи КВ в рамках використання оптимізованої регуляторної системи досліджено основні організаційні структури персоналу, залученого до КВ ЛЗ	Методичне забезпечення напрямів оптимізації регуляторної системи для менеджменту КВ

Рис. 1.7. Програма дисертаційного дослідження

Черговість, зміст етапів та результати віддзеркалено на рисунку 1.7. Зазначимо, що другий етап дослідження спрямовувався на аналіз загальних підходів до організації процесу менеджменту КВ.

Метою другого етапу наукової розвідки став аналіз зарубіжного та вітчизняного досвіду реалізації впливу регуляторної системи на менеджмент КВ.

Методологічний етап дисертаційного дослідження спрямовувався на вивчення можливості застосування принципів системного та процесного підходів до організації процесу КВ ЛЗ. Метою другої стадії дослідження визначено розробку структури та управлінської моделі процесу проведення КВ в Україні з оптимізованою регуляторною системою відповідно до принципів системного та процесного підходів. Для досягнення цієї мети виконано такі завдання:

- вивчення процедур та етапів процесу КВ задля формування ключових постулатів реалізації системного та процесного підходів в рамках дослідження;
- аналіз та структурування організації праці персоналу КДО під час проведення КВ ЛЗ;
- вивчення можливостей використання стандарту графічного моделювання для опису та візуалізації взаємозв’язку елементів системи менеджменту КВ.

В межах дослідження процесу менеджменту КВ ЛЗ задля виконання виокремлених завдань застосовано низку методологічних підходів, серед яких:

- системний і процесний підходи до менеджменту КВ ЛЗ, що розглядають досліджуваний процес як динамічну цільову багатофункціональну систему, що складається з різнорідних, при цьому взаємопов’язаних елементів (підсистем);

- інтегративний підхід, що об’єднує самостійні частини у цілісний процес – використовувався для візуалізації та інтеграції елементів системи менеджменту КВ та зведення їх в оновлену цілісність;
- методичний підхід – передбачав послідовне вивчення процесу менеджменту КВ ЛЗ з використанням певних методів (аналізу, порівняння, синтезу, абстрагування, систематизації, інтеграції, візуалізації тощо) задля розробки управлінських засад оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ в Україні.

В рамках методологічного етапу дослідження встановлено, що КВ доцільно тлумачити як глобальну основу створення нових ЛЗ на основі комплексних прикладних досліджень, що оперують специфічними методами та інструментарієм. Тому окреслений процес необхідно тлумачити з точки зору вивчення його як складної організаційної системи, що містить велику кількість внутрішніх та зовнішніх зв’язків, підсистем. Поняття «система» характеризується як сукупність елементів, що перебувають у відносинах і зв’язках один з одним й утворюють певну цілісність.

Системний підхід до розгляду будь яких процесів передбачає розгляд об’єкта як системи: цілісного комплексу взаємозалежних елементів. Системний підхід в управлінні полягає в тому, що будь-яка організація є системою, що складається з обов’язкових елементів. Кожен з цих елементів має свої власні цілі, які, об’єднуючись, ведуть до досягнення спільних цілей організації.

Оскільки існуючі підходи до витлумачення особливостей організації процесу менеджменту КВ ЛЗ характеризуються плюралізмом думок й багатофакторністю методичних рекомендацій, видається можливим його презентування як складної системи, що містить:

- внутрішню організацію – поєднання соціальної (фахівців), технічної (обладнання, машини та механізми, МПВ тощо), економічної (обмеженість ресурсів) та інтелектуально-інформаційної (потоки інформації) для прийняття рішень) складових;

- наявність великої кількості різноманітних зв’язків між системою загалом та елементами зовнішнього середовища (КДО та/або наукові центри для реалізації процедур КВ; постачальники сировини; учасники КВ; споживачі ЛЗ (цільовий сегмент); конкуренти; державне регулювання системи менеджменту КВ та обігу ЛЗ тощо);
- формування та кругообіг усередині системи різнопланових матеріальних та інформаційних потоків, що зумовлює необхідність її організації й, водночас, забезпечує її раціональне функціонування;
- ієрархічна структура менеджменту з вертикальними та горизонтальними зв’язками між елементами, що дозволяє застосовувати принципи централізованого та децентралізованого менеджменту процесу КВ ЛЗ.

Відтак, в процесі виконання завдань дисертаційного дослідження нами узагальнено, що менеджмент процесу КВ ЛЗ залежить від впливу зовнішнього середовища, за умови зміни якого необхідна оптимізація процедур КВ (внутрішнього середовища). Внутрішнє середовище досліджуваного процесу презентоване сукупністю її внутрішніх ресурсних можливостей (ресурсного потенціалу її елементів та зв’язків між ними), що впливають на організацію системи. Зовнішнє середовище є сукупністю зовнішніх факторів, що різною мірою впливають на діяльність КДО у сфері реалізації нових проєктів щодо ФР ЛЗ й проведення КВ. За умови трансформації зовнішніх факторів необхідно модифікувати параметри системи менеджменту КВ ЛЗ. На рисунку 1.4 відображено авторський погляд на структурні складники зовнішнього середовища, що прямо чи опосередковано впливають на процес менеджменту КВ ЛЗ.

До факторів непрямого впливу зовнішнього середовища належать, на наш погляд, такі:

- технологічні (темпи зміни технологічної промисловості, допоміжних та пакувальних матеріалів, модернізація технологічних засобів);
- політичні (міжнародні відносини, інтеграція до ЄС тощо);

- правові (патентний захист, ліцензування, державне регулювання сфери менеджменту КВ та обігу ЛЗ);
- соціальні (пандемії, епідемії, тривалість життя, тенденції до ведення здорового способу життя та ін.).

Застосування процесного підходу в рамках дослідження, дозволило науково обґрунтовано вирішувати завдання оптимізації структури та функціонування складної регулятивної системи менеджменту клінічних випробувань в Україні. Принагідно зауважимо, що використання специфічних методів процесного та функціонального підходів в описі складної системи менеджменту КВ ЛЗ в умовах використання оптимізованої регуляторної системи сприяло уніфікації, інтеграції та візуалізації отриманого інформаційного потоку про досліджуваний процес.

Шляхом методу моделювання функцій системи менеджменту КВ ЛЗ, тобто створення описового структурованого графічного зображення, була створена схема, що демонструє логіку виконання конкретних управлінських дій в рамках функціонування КВ.

Впродовж окресленого етапу дослідження для реалізації виокремлених завдань було застосовано методи системного та процесного підходів, графічного моделювання, а також соціологічні методи дослідження. Результати, отримані під час цього етапу дослідження, дали змогу:

- конкретизувати етапи КВ та їх послідовність з оптимізованою регуляторною системою, загальні для всіх КДО, які взяли участь у дослідженні;
- виокремити процедури, що становлять етапи КВ в рамках використання оптимізованої регуляторної системи;
- здійснити аналіз наукових підходів та методів, що застосовуються на кожному з етапів КВ;
- дослідити основні організаційні структури персоналу, залученого до КВ ЛЗ;
- застосувати графічні методи для візуалізації окремих аспектів менеджменту процесу КВ.

Четвертий етап дослідження передбачав методичне забезпечення процесу менеджменту КВ напрямами оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту клінічних випробувань в Україні та впровадження виокремлених рекомендацій у практику. Метою описаного етапу була розробка комплексу методичного супроводу організації етапів КВ і процесу застосування регуляторної системи в рамках КВ ЛЗ.

Таким чином, презентовано та обґрунтовано етапи виконання програми дисертаційного дослідження, конкретизовано методи, що дали змогу реалізувати цілі та завдання кожного етапу.

Висновки до розділу 1

Аналіз світових та вітчизняних регуляторних практик для управління клінічними випробуваннями засвідчив, що регуляторні практики в кожній країні визначають характерні особливості виведення на ринок медикаментів, формують середовище та правила, в рамках яких працюють учасники галузі. Домінуюче становище у створенні інноваційних медикаментів та проведенні КВ, як свідчить історія, займає приватний сектор. Саме приватні компанії стали розробниками понад 90% новітніх медикаментів США у останні десятиліття. Без погодження з регулятором та схвалення КВ на новий медикамент жодна компанія не зможе реалізувати на ринку результати своєї інноваційної діяльності. Таким чином, роль державних та міждержавних структур у роботі компаній галузі вимагає особливої уваги.

Інструментами підтримки КВ можуть виступати державні фонди, цільові гранти для вчених, програми залучення висококваліфікованих фахівців у країну. У другій половині XX століття політика у сфері стимулювання інновацій у сфері КВ в розвинених країнах ґрунтувалася на підтримці середніх та малих підприємств.

Проблема регулювання КВ в рамках функціонування фармацевтичної галузі широко вивчається на прикладі двох провідних регуляторних механізмів – у ЄС та США. В останнє десятиліття у ЄС та в США істотно посилився регуляторний контроль, а також конкуренція з боку ринку генеричних лікарських засобів (за підтримки регуляторів), що мають ключовий вплив на сучасну фармацевтику, зокрема й в розрізі КВ. Очевидно, що в США добре усвідомлюють, що встановлення єдиних правил розробки та розповсюдження медикаментів на глобальному рівні за моделлю FDA здатне принести серйозні економічні вигоди.

Відповідний галузевий регулятор ЄС працює в тісному контакті з FDA, і рішення обох регуляторів багато в чому узгоджені.

До проблем управління клінічними випробуваннями крізь призму застосування регуляторної системи в межах дослідження віднесено: недостатнє

нормативно-правове обґрунтування окресленої проблеми на теренах нашої країни; зіткнення фармацевтичних компаній з низкою сучасних ризиків, що продиктовані, зокрема, пандемією коронавірусної хвороби COVID-19; необхідність удосконалення існуючої регуляторної системи КВ в Україні у відповідності до вимог світових регуляторів, що передбачає необхідність дотримання окреслених векторів розвитку регуляторних механізмів.

Регуляторна система менеджменту КВ є базовим інструментом для досягнення кінцевої мети – клінічної цінності ЛЗ – та покликана гарантувати, зокрема, мінімізацію ризиків для пацієнтів. Очевидно, що одним з потенціалів регуляторної системи менеджменту КВ в Україні є моніторинг КВ. Тому поряд із кваліфікацією медичного персоналу та оснащеністю лікувальних закладів якість моніторингу відіграє провідну роль при оцінці України як місця якісного проведення КВ. Приведення вимог щодо проведення КВ у відповідність до міжнародних стандартів стало вектором для зростання іміджу нашої країни на ринку КВ.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ ВПЛИВУ РЕГУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ НА УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ

2.1. Аналіз сучасних регуляторних тенденцій організації та проведення клінічних випробувань

Глобальні реалії, що впливають на галузь КВ та ФР в цілому, провокують досить стрімкі зміни регуляторних тенденцій організації та проведення клінічних випробувань, зокрема серед провідних світових регуляторів.

Першим суттєвим викликом для галузі КВ та ФР є збільшення витрат на проведення КВ, яке відзначається останнім часом. КВ ЛЗ є однією з найбільш фінансово-затратних науково-дослідних сфер сьогодення. До 2017 р. середні витрати на розробку одного ЛЗ зросли з 800 мільйонів доларів США у 2015 р. до 1,3 мільярда доларів США [58], а тривалість розробки збільшилася до 13,9 років [59; 60].

У іншому дослідженні, до якого увійшли витрати на 63 із 355 нових терапевтичних препаратів та біологічних агентів, схвалених FDA між 2009 і 2018 роками, оцінена медіанна капіталізована вартість досліджень та розробки на один

[58] Dimasi J. The Cost of Biopharmaceutical R&D: is Biotech Different? Managerial and Decision Economics. 2017. № 28. P. 469 –79.
[59] Hansen H., Grabowski G. The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs. Journal of Health Economics. 2013.№ 22. P. 151 –185.
[60] Pammolli F., Magazzini L., Riccaboni M. The Productivity Crisis in Pharmaceutical R&D. Nature Reviews Drug Discovery. 2018. №10. P. 428-438.

продукт становила 1,1 мільярда доларів, включаючи витрати на невдалі дослідження [61].

Дослідники також наголошують на кризі продуктивності у фармацевтичній розробки впродовж 20 років до 2011 року, що однаково спостерігається серед європейських та американських гравців ринку при співставних дослідницьких портфоліо [60].

За свідченням американської Асоціації розробників та виробників лікарських препаратів (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA) із 10 тисяч молекул, взятих фармацевтичними компаніями на розробку, на стадію доклінічних випробувань виходять 250. З них на стадію клінічних випробувань потрапляють 5 і лише один з кандидатів стає ЛЗ і надходить у широку медичну практику (0,01%) [62].

Другим викликом в управлінні клінічними випробуваннями крізь призму застосування регуляторної системи є зіткнення фармацевтичних компаній з величезною кількістю стандартів та вимог, відповідність яким є мінімальною, майже «гігієнічною» нормою для виходу їх продуктів на ринок та утримання на ринку. Водночас, очевидним є то факт, що певні, специфічні регуляторні вимоги до проведення КВ пов´язані з географічним вибором місця проведення КВ. Отже, відповіддю на регуляторний тиск та суттєві видатки на проведення КВ стало тяжіння до проведення КВ на відносно нових ринках.

Наприклад, до кінця нульових позиції лідерів у галузі КВ належали США, Японії та ЄС, в яких проводились 85% КВ у світі [63]. Однак за період із 2010 по 2019 рік частка Бразилії, Індії й Китаю у загальносвітових витратах на

---

[61] Wouters O. J., McKee M., Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. JAMA. 2020. Vol. 323, no. 9. P. 844. URL: https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166 (дата звернення: 26.08.2023).

[60] Pammolli F., Magazzini L., Riccaboni M. The Productivity Crisis in Pharmaceutical R&D. Nature Reviews Drug Discovery. 2018. №10. P. 428-438.

[62] European Commission. 2018. EC Joint Research Center's 2010 Scoreboard presentation from 23/10/2018, p. 9.

[63] Yves Geysels, Christopher A. Bamford, Richard H. Corr. The New European Union Regulation for Clinical Trial. *Clinical researcher*. 2017. №3. P. 30-37.

дослідження та розробки ЛЗ збільшилася вдвічі [63]. Географічне зміщення ринку співпало з глобальним зростанням кількості КВ: у 2000 році на цьому ресурсі було зареєстровано лише 5633 досліджень, в 2010 році ця кількість зросла в 20 разів до 101157 досліджень, а до січня 2020 року не менше 325,757 досліджень було зареєстровано на порталі [64].

Третім глобальним викликом є значний тиск на фармацевтичні компанії в аспекті швидкої розробки нових ефективних ЛЗ. Особливо загострився цей виклик пандемією коронавірусної хвороби COVID-19 в 2020-2023 роках: в умовах пандемії фармацевтичні компанії зустрілись з необхідністю розробити нові ЛЗ в найкоротші терміни і в умовах жорсткої конкуренції, не втрачаючи темпів паралельної ФР ЛЗ.

Таке підвищення темпів пов’язане з певними ризиками, які можуть позначитися на якості ЛЗ та призвести до виходу на ринок препарату з недоведеною ефективністю та безпекою, також це стосується проведення постреєстраційних досліджень.

Відповідно, для стимулювання створення інноваційних продуктів та покращення якості проведення КВ пріоритетним став аналіз ризиків на стадії планування проєкту клінічного випробування ЛЗ: пандемічних обмежень, що вводились в різних державах, через які закривались або перепрофільовувались заклади охорони здоров’я, переривались логістичні ланцюжки поставок досліджуваного продукту, скасування міждержавних та скорочення внутрішньодержавних переміщень людей, що істотно ускладнило рекрутинг, особливо для досліджень, що не стосувались COVID-19. У першій половині 2020 р. такі обмеження призвели до швидкого зниження кількості учасників КВ у багатьох країнах.

Так, у США у квітні вона була на 70% нижчою, ніж у аналогічний період року до пандемії, до червня ці втрати вдалося частково компенсувати, при цьому

[64] *European Commission portal*. URL: http://ec.europa.eu/ (дата звернення: 25.03.2022).

цей показник все одно виявився на 38% нижчим за попередні роки [65]. У другій половині року ситуація стабілізувалася, і в реєстрі КВ на сайті clinicaltrials.gov було зареєстровано близько 55 тисяч КВ за участю або набором пацієнтів та понад 157 тисяч КВ завершених або призупинених без публікації результатів [65]. У європейському реєстрі за цей період знайдено понад 18 тисяч зареєстрованих КВ [66].

Четвертим викликом є підвищенням складності проведення клінічних випробувань, а саме: збільшення кількості кінцевих точок та збільшення кількості випробувань з адаптивним дизайном [67]. З одного боку такий дизайн дозволяє більш повно дослідити ЛЗ у КВ, а також знизити вибірку КВ, проте вимагає високої кваліфікації фахівців, що задіяні в дизайн дослідження та глибокого розуміння методології досліджень з боку всіх залучених сторін.

Проте зіткнення з низкою сучасних ризиків, що продиктовані, зокрема, потенційними пандеміями інфекційних хвороб зумовило перегляд усталених практик та існуючих норм щодо методології, зокрема дозвіл на проведення так званих платформних досліджень, SOLIDARITY PLUS, що дозволило отримати великий обсяг даних щодо рандомізованих інтервенцій зі змінним набором досліджуваних інтервенцій разом з локальним стандартом лікування на строкатій включеній популяції в десятках країн [68]. Також і в ЄС, й у США регуляторами

---

[65] Online database of clinical research studies. URL: https://clinicaltrials.gov/ (дата звернення: 25.08.2023).

[65] Online database of clinical research studies. URL: https://clinicaltrials.gov/ (дата звернення: 25.08.2023).

[66] EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (дата звернення: 25.08.2023).

[67] Бондарчук И. Мировые стандарты клинических исследований: состоялся 1-й Киевский клинический форум. *Аптека online*. 2017. 4 груд. URL: https://www.apteka.ua/article/435992 (дата звернення: 14.12.2021).

[68] WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. *WHO*. URL: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments (дата звернення: 25.08.2023).

EMA [12] та FDA [15] були випущені рекомендації щодо різних аспектів організації КВ та пом'якшення впливу пандемії на управління даними, статистику та інші складові, що забезпечують підтримання необхідних стандартів якості, що застосовуються в будь-якій країні та компанії, яка здійснює КВ в період пандемії.

У межах виконання завдань нашого дослідження й апелюючи до векторів зовнішньополітичного курсу нашої держави, вважаємо, що особливу увагу під час аналізу ключових світових тенденцій в регуляторній системі для організації та проведення КВ доцільно спрямувати на вивчення досвіду застосування регуляторних практик ЄС під час організації та проведення КВ. Справа в тому, що ЄС, незважаючи на згадане зменшення частки на ринку КВ, є одним із світових лідерів у галузі досліджень та інновацій. На його частку припадає 24% світового обсягу фінансування досліджень; 32% цитованих публікацій та 32% патентних заявок.

Водночас, зазначимо, що на території ЄС проживає лише 7% світового населення. Річний обсяг інвестицій в інноваційну діяльність на території ЄС за 2014 рік склав понад 20 млрд. доларів [63]. ЄС називають всесвітньою аптекою, оскільки 7 із 10 нових лікарських засобів розробляються саме тут. Проте Європейська Федерація Фармацевтичних Виробників та Асоціацій зазначила, що у період з 2010 по 2019 рр. інвестиції в науково-дослідну сферу в ЄС збільшилися в 2 рази, у той час як ці показники в США збільшилися в 4,6 рази, а кількість клінічних випробувань в ЄС скоротилася на 25%.

Проте регулятор ЄС реагує на географічне зміщення попиту через спрощення існуючих правил, спрощення процедури подання заявок на нові КВ,

---

[12] Road map to 2015 The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health. 2015. 28 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/road-map-2015-european-medicines-agencys-contribution-science-medicines-health_en.pdf (дата звернення: 21.08.2023).

[15] FDA and Accelerating the Development of New Pharmaceutical Therapies. U.S. Food & Drug Administration. URL: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-pilot-program-help-further-accelerate-development-rare-disease-therapies (дата звернення: 16. 12.2021 р.).

[63] Yves Geysels, Christopher A. Bamford, Richard H. Corr. The New European Union Regulation for Clinical Trial. *Clinical researcher*. 2017. №3. P. 30-37.

забезпечення більшої прозорості загалом та узгодження процесу проведення клінічних випробувань. Ці зміни спрямовані на те, щоб зробити ЄС більш привабливим для майбутніх клінічних випробувань та змінити тренд на зниження кількості нових клінічних випробувань, що спостерігався останніми роками. На таке суттєве спрощення процедур спрямований Регламент щодо клінічних випробувань лікарських засобів (ЄС № 536/2014 від 16 квітня 2014 р.) [69], що був затверджений Європейським Парламентом та Радою Міністрів.

Регламент замінив Директиву 2001/20/ЄС, що була розроблена з метою встановлення високих стандартів безпеки та етичних принципів проведення КВ, гармонізації та спрощення існуючих процедур проведення КВ на території всіх країн – учасниць ЄС, залучення інвестицій та просування інновацій у галузі дослідження ЛЗ [70]. Директива 2001/20/ЄС була нормативним актом, який регулював цю сферу на рівні ЄС 15 років.

За оцінкою експертів, Директива 2001/20/ЄС, безумовно, підвищила стандарти безпеки та етичні принципи проведення КВ, однак загалом створила регресивний вплив на цю сферу, посиливши фрагментацію ринку КВ, створивши значні правові та бюрократичні перешкоди для компаній та збільшивши обсяги фінансових витрат. Більш того, для проведення мульти-центрового дослідження у кількох країнах, спонсор КВ повинен був володіти детальною інформацією про нормативно-правове регулювання клінічних випробувань у кожній державі, що є членом ЄС.

Новий Регламент натомість відповідає основним стратегічним політичним програмам Єврокомісії, таким як «Європа 2020 – стратегія швидкого, сталого та всеосяжного зростання», метою якої було створення Інноваційного союзу для

---

[69] Council adopts new rules on clinical trials. Council of the European Union press release, 2014. URL: https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/142181.pdf. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

[70] EU Directive vs EU Regulation: what's the difference? URL: https://www.enhesa.com/resources/article/no-specialisation/eu-directive-vs-eu-regulation-whats-the-difference/. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

зміцнення науково-дослідного потенціалу країн та залучення приватних інвестицій у цю сферу [71].

Ведучи мову далі, підкреслимо, що відтоді організація та проведення всіх КВ ЛЗ, як моно-, так і мультицентрових, підпорядковується вимогам прямої дії, які сформульовані у 99 статтях Регламенту (для порівняння – Директива 2001/20 містить 24 статті). Істотно змінюючи та деталізуючи адміністративні вимоги, Постанова про новий Регламент дає детальні інструкції щодо їх виконання, твердо дотримуючись положень GCP.

Розробку Постанови було ініційовано Єврокомісією. Метою нового регулювання визнано сприяння громадському здоров'ю за допомогою підтримки прогресу наукових КВ шляхом створення єдиних вимог щодо подання заявки, оцінки її матеріалів та дозвільної процедури. Імплементація положень нового Регламенту відбулась не миттєво.

Ключову роль у всій схемі перехідного періоду відіграла дата початку функціонування ЄС-порталу. Відлік розпочався з дня публікації повідомлення про готовність до функціонування. Повне скасування норм Директиви 2001/20/ЄС та переходу на нову регуляторну платформу відбулося в 2019 р. Відтермінування введення в дію нового Регламенту [72] дало достатньо часу на розбудову систем менеджменту, підготовку персоналу та розробку відповідних корпоративних стандартних операційних процедур (СОП) фармацевтичних компаній. Разом з тим, оновлена система регулювання КВ містить стільки новацій, що для адаптації до нових вимог фармацевтичні компанії доклали значних зусиль.

Причиною для реформування менеджменту КВ стало погіршення стану сфери КВ на території ЄС. Як зазначали експерти Єврокомісії [73], через

---

[71] Europe 2020. A strategy for smart, sustainable and inclusive growth.COM (2010). 2020, 3.3.2010.

[72] Clinical Trials Regulation. EMA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation (дата звернення: 28.08.2023).

[73] Proposal for a Regulation of the European parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2012, URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012PC0369
(дата звернення: 25.08.2023 р.).

бюрократичні бар'єри та надмірні вимоги вартість проведення КВ у державах – членах ЄС зросла майже вдвічі, а тривалість обробки заявок – на 90% до 152 днів. В результаті кількість клінічних випробувань різко знизилась. Головною причиною такого розвитку подій, на нашу думку, став той факт, що положення Директиви 2001/20/ЄС як нормативного акту непрямої дії кожна з країн ЄС тлумачила на свій розсуд:

- скільки країн – стільки вимог до заявки на проведення КВ;
- водночас, в кожній країні спонсор повинен прийняти рекомендації регуляторного органу, що істотно ускладнювало та уповільнювало початок дослідження.

Тому, Єврокомісія поставила за мету створення розумних та однакових для всіх членів ЄС умов проведення КВ, шляхом прийняття нормативного акту, положення якого є обов'язковими для кожної держави, а вимоги, процедури та настанови – уніфікованими.

Відзначимо, що початковий законопроєкт, поданий Єврокомісією на слухання в робочих групах Європарламенту, був різко розкритикований як асоціаціями фармацевтичної індустрії, так й медичною громадськістю. Зокрема, Федеральна лікарська палата Німеччини дорікала авторам проєкту тим, що вони послаблюють захист прав суб'єктів КВ, оскільки в документі не була, достатньою мірою, відображена роль етичних комітетів, а деякі згадки про них можна було зрозуміти як дозвіл спонсору на власний розсуд вирішувати питання необхідності етичної експертизи.

Апологети проєкту пояснювали, що постанова регулюватиме КВ на європейському рівні, а етична експертиза – питання національних законів, рекомендацій та традицій, але не переконали своїх супротивників. В результаті положення про етичні комітети повернули до тексту документа і навіть конкретизували їхню роль як інтегральну складову процесу отримання дозволу.

Іншим предметом запеклої полеміки стало запровадження принципу дозволу проведення КВ за замовчуванням. Тобто якщо регуляторний орган у

країні, де компанія має намір проводити КВ, протягом певного терміну не висловив свого рішення, то це автоматично вважається згодою на проведення КВ. Проте критикам не вдалося взяти гору, і принцип дозволу КВ за замовчуванням у Постанові було збережено.

Ще одним дискусійним питанням стала участь у КВ недієздатних суб'єктів. Більшістю голосів було прийнято положення про те, що дозволяються не тільки дослідження, в яких є підстави очікувати користі для окремих суб'єктів, а й дослідження, які можуть бути корисними для груп пацієнтів. Щоправда, є застереження, що такі дослідження мають містити мінімальні ризики та навантаження для суб'єктів.

В результаті погоджень, компромісів та консенсусів у квітні 2014 р. відбулося формальне ухвалення Постанови про новий Регламент організації та проведення КВ, а у травні – публікація в Офіційному бюлетені ЄС [74]. Зазначимо, що концепція нового регулювання ґрунтується на триєдиному завданні: створення конкурентоспроможної (насамперед щодо FDA США) дозвільної процедури, забезпечення прозорості даних про КВ та підвищення гарантій захисту прав та благополуччя суб'єктів КВ.

Очевидно, що вирішенню окреслених завдань підпорядковані всі основні тенденційні регуляторні нововведення в практиці організації та проведення КВ. Ключовими серед яких є:

– новий Регламент Постанови безпосередньо вводиться у правозастосовну практику на всій території ЄС;

– ключовим інструментом нових процедур стає онлайн-портал (далі – ЄС-портал) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), через який будуть здійснюватися всі комунікації дозвільної системи (принцип одного вікна);

[74] Regulation (EU) No 536/2014 of the European parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use. URL: https://ec.europa.eu/. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

– уніфікація вимоги щодо змісту заявки на проведення КВ, процедури заявки та видачі дозволів (експертиза заявки складається з двох частин: на загальноєвропейському та національному рівнях);

– скорочення термінів обробки заявки та оформлення рішення (у випадку недотримання термінів регуляторними органами вважається, що дослідження дозволено);

– імплементація нових тлумачень й класифікації КВ;

– спрощення дозвільних процедур для КВ з низькими ризиками для учасників;

– забезпечення доступності результатів всіх КВ на ЄС-порталі, незалежно від того, позитивні вони або негативні;

– публікування звітів про КВ під час реєстраційних досліджень (Clinical Study Reports);

– створення банку даних ЄС з результатами КВ для зберігання оглядів результатів КВ (відкритий та безкоштовний доступ до звітів).

Одним із найважливіших завдань нового регулювання є оптимізація отримання дозволу на проведення дослідження щодо процедур та термінів. Так, нині для отримання дозволу на проведення міжнародних мультицентрових клінічних випробувань (ММКВ) у кількох державах-членах ЄС достатньо подати одну заявку до ЕМА. Рішення про проведення КВ або відмову у проведенні приймається протягом 60 днів після подання заявки. Завдяки спрощенню бюрократичних процедур та термінів, заявники заощаджують час та гроші, що стимулює компанії, насамперед великі, до проведення більшої кількості ММКВ в Європі.

Охарактеризуємо у загальному вигляді регуляторну система КВ ЄС. ЕМА створила ЄС-портал для менеджменту КВ. ЄС-портал – це серцевина нової дозвільної процедури. Через портал подаються всі заявки на дозвіл проведення КВ, незалежно від їх виду – моно- або мультинаціональні, моно- або багатоцентрові. Через портал здійснюються комунікації між заявником та регуляторними органами держав, у яких він планує проводити ММКВ, а також

взаємодія регуляторних органів різних країн з питань оцінки заявки на проведення клінічних випробувань.

Управління порталом здійснює ЕМА, вона відповідає за запуск і підтримку порталу, банки даних (далі – БД) про КВ, що розміщуються на ньому. Відтак, першочергово спонсор подає заявку до ЕМА на дозвіл ММКВ через анонсований портал. Складання висновку за заявкою на дозвіл проведення КВ ґрунтується на двоетапній експертизі: частина 1 – оцінка загальних аспектів (європейський аспект), частина 2 – оцінка з погляду умов окремої країни-члена ЄС (національний аспект) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Узагальнення факторів, що впливають на складання висновку за заявкою на дозвіл КВ на території ЄС

Загальні аспекти аналізу заявки на отримання дозволу на проведення КВ	*Національні аспекти аналізу заявки на отримання дозволу на проведення КВ*
Терапевтична ефективність та користь для громадського здоров’я.	Вимоги до інформування та отримання добровільної згоди учасників КВ.
Властивості досліджуваного препарату.	Питання компенсації лікарям-дослідникам та суб’єктам КВ.
Ризики та навантаження для суб’єктів КВ.	
Аспекти, що стосуються виготовлення, ввезення та маркування досліджуваних ЛЗ.	Набір суб’єктів КВ.
	Захист персональних даних суб’єктів КВ.

Продовження табл. 2.1.

Брошура дослідника	Відповідність лікарів-дослідників та дослідницьких центрів специфіці КВ.
	Компенсація у разі завдання шкоди здоров'ю (страхування).
	Біологічні зразки.

Нині на території країн ЄС спонсор має право обрати серед держав – потенційних учасників ММКВ одну, що стане відповідальною за складання висновку за заявкою. Якщо регуляторний орган цієї країни відмовляється складати висновок (не зацікавлений у проведенні ММКВ), спонсор може запропонувати відповідального серед тих країн, які виявили бажання брати участь у дослідженні. Усі держави, де планується проведення ММКВ, є активними учасниками процесу складання плану проведення КВ.

Примітно, що країна-учасниця повинна відмовитися від ММКВ, якщо:

– є вагомі докази, що пацієнти отримають у КВ гіршу терапію в порівнянні зі стандартною в даній країні;

– проведення ММКВ тягне за собою порушення чинного законодавства цієї держави;

– виявлено обґрунтовані сумніви в безпеці суб'єктів КВ або в надійності поданих даних;

– етичний комітет не схвалює проведення цього ММКВ.

Рішення регуляторного органу відповідальної країни за складання висновку вважається основним, тому за відсутності думок з інших країн-учасниць, протягом зазначеного терміну, він набирає чинності за замовчуванням. Разом з тим, якщо висновок відповідальної країни негативний, інші країни не можуть дати дозвіл на проведення ММКВ. Логіка отримання дозволу на проведення КВ в ЄС наведена на рисунку 2.1.

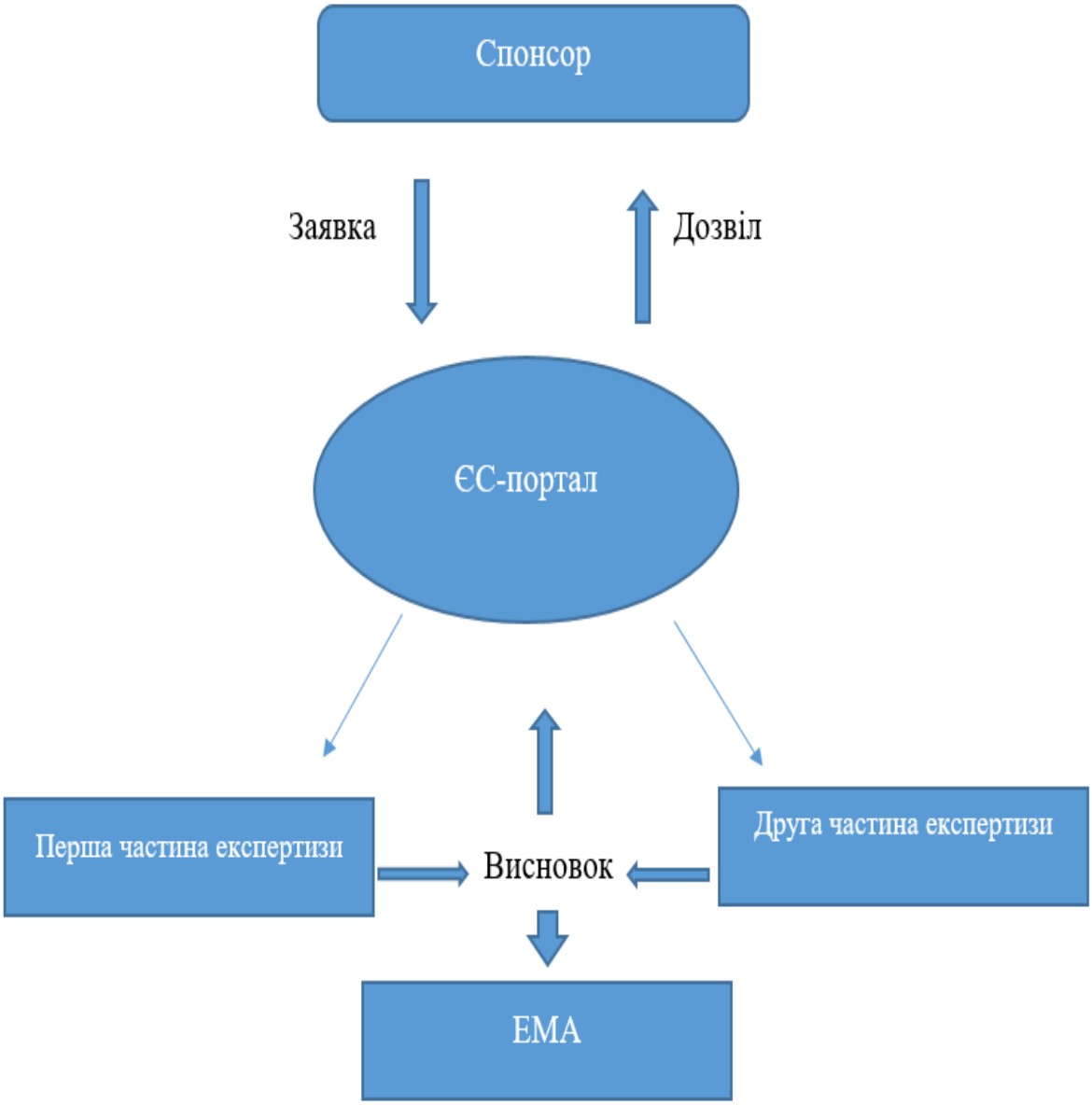


Рис. 2.1. Схематична експлікація процедури отримання дозволу на проведення КВ в ЄС

Висновок за заявкою передається у встановлені терміни через ЄС-портал до ЕМА, яке на його основі приймає рішення про дозвіл на проведення КВ. Рішення має чинність для всіх держав-учасниць ММКВ. Терміни обробки заявки суворо регламентовані. Встановлено максимальні терміни розгляду заявки: валідація

документації (формальна перевірка правильності оформлення заявки) – 10 днів, потім заявка надходить до регуляторного органу країни, відповідальної за висновок. На складання проєкту відводиться 25 днів, ще 12 днів дано на узгодження проєкту з іншими країнами-учасницями та 7-8 днів для завершення оформлення тексту висновку відповідальною країною. Після цього висновок доводиться до відома заявника через портал (5 днів). Незважаючи на те, що час на пересилання документів (всі комунікації відбуваються через ЄС-портал), не витрачається, регуляторним органам і заявникам подекуди доволі складно витримувати такий ритм.

Слід зазначити, що частини експертизи відбуваються паралельно. Завдяки таким перевагам, таким як підвищення конкурентоспроможності ЄС у галузі КВ, користь для системи охорони здоров’я відбивається у швидшому введенні в клінічну практику інноваційних ефективних ЛЗ. Для фармацевтичних компаній такі інновації теж вигідні, адже очевидним є скорочення надлишкових бар’єрів, прискорення запуску досліджень, відтак можливість більш реалістично планувати терміни отримання дозволу на КВ.

Нині ключові тенденції в регуляторній системі ЄС для організації та проведення КВ ураховують оновлену класифікацію дослідницьких проєктів. Відповідно до визначення Директиви 2001/20/ЄС («старе» регулювання), неінтервенційні дослідження до власне КВ не належали, складаючи самостійну категорію дослідницьких проєктів.

Вбачаємо деяку суперечність у такому підході, адже метою як перших, так і других, найчастіше, є оцінка ефективності та безпеки ЛЗ, і проводяться вони за участю пацієнтів, як правило, у клініках. На практиці виникають й інші запитання, зокрема: чи потрібно отримувати дозвіл регуляторного органу на дослідження, в якому зареєстрований ЛЗ застосовується відповідно до інструкції, але протокол передбачає додаткове навантаження на суб’єктів поза стандартом надання медичної допомоги, наприклад, забір крові, додаткові діагностичні методи та ін.

В тексті нового Регламенту проведення КВ на території ЄС знаходимо нове розуміння категорій досліджень ЛЗ за участю людини як суб'єкта, концептуально близьке до пропозицій Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD) щодо класифікації ризиків, пов'язаних з участю у КВ. Згідно з новою концепцією, всі дослідження ЛЗ, як інтервенційні, так і неінтервенційні, належать до клінічних досліджень (clinical study). Серед КВ розрізняють інтервенційні дослідні проєкти (clinical trials) та мінімально інтервенційні дослідження/випробування (нова категорія досліджень). Спостережні дослідження, які не включають додаткових навантажень на суб'єктів, належать до неінтервенційних.

Так, клінічне дослідження (clinical study) – це будь-яке дослідження, що проводиться за участю людей й призначене для того, щоб:

- встановити або підтвердити клінічну, фармакологічну або іншу фармакодинамічну дію одного або декількох ЛЗ;
- встановити побічну дію одного або кількох ЛЗ або дослідити абсорбцію, розподіл, обмін речовин або виділення одного або декількох ЛЗ з метою встановлення безпеки та/або ефективності цих ЛЗ.

Тоді як клінічне дослідження/випробування (clinical trial) – це будь-яке дослідження, що відповідає хоча б одній з наступних умов: добровольці заздалегідь поінформовані про певну стратегію терапії, яка не відповідає звичайній клінічній практиці цієї держави; рішення призначити ДЛЗ (досліджуваний лікарський засіб), приймається одночасно з рішенням включити суб'єкта дослідження в КВ; для суб'єкта застосовуються методи діагностики або спостереження, що виходять за межі звичайної клінічної практики.

Своєю чергою, мінімально інтервенційне клінічне випробування (Low-intervention clinical trial) – клінічне випробування, яке відповідає всім наступним умовам: ДЛЗ, крім плацебо, зареєстровані, відповідно до протоколу; досліджувані препарати застосовуються згідно з реєстрацією; застосування ДЛЗ в одній із відповідних країн проводиться на основі доказів та підтверджено опублікованими науковими даними щодо безпеки та ефективності цього препарату; додаткові

методи діагностики або спостереження становлять, порівняно зі звичайною клінічною практикою в країнах ЄС, лише незначний додатковий ризик або незначне додаткове навантаження з погляду безпеки суб'єкта.

Неінтервенційне дослідження – це клінічне дослідження (clinical study), що не містить клінічного випробування (clinical trial) [74, 75]. Залежно від категорії дослідження застосовуються відмінна дозвільна процедура – повна для інтервенційних КВ, спрощена для мінімально-інтервенційних. Неінтервенційні дослідження під дію нового Регламенту не підпадають, відповідно, дозволи на них у регуляторних органах отримувати не потрібно. Розробники нового Регламенту та учасники його обговорення, вважали за необхідне запровадити регулювання на основі нової класифікації КВ не тільки з метою заповнити прогалини в дозвільній системі, що стосувалися КВ ЛЗ, які передбачають додаткове навантаження на пацієнтів, але і для того, щоб забезпечити найбільш повну інформацію в БД про КВ.

До ключових тенденції регулювання КВ в країнах ЄС належить, водночас, забезпечення прозорості даних про КВ, тобто їх доступність для громадськості. Тому нині дані щодо КВ, які фармацевтичні компанії подають в досьє на реєстрацію своїх препаратів за централізованою процедурою перебувають у відкритому доступі в мережі Інтернет. Користувачі мережі отримали можливість знайомитися на сайті зі звітами про КВ в режимі читання (view-on-screen-only) без опцій копіювання, друку тощо. Така прозорість стосується й звітів про КВ. Підкреслимо, що саме звіти є найважливішою складовою для оцінки ефективності та безпеки ЛЗ, відповідно до принципів доказової медицини.

---

[74] Regulation (EU) No 536/2014 of the European parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use. URL: https://ec.europa.eu/. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

[75] Regulation № 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Official Journal of the European Union. 2014. № 158. P. 1-76.

Так, Інститут досліджень якості та економічності в охороні здоров'я (Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) зазначає, що звіти про КВ містять вдвічі більше інформації, ніж наукові публікації про результати КВ [76]. Тому доступність звітів є вигідною й компаніям, які хочуть довести переваги свого препарату в порівнянні зі стандартною терапією. Така прозорість має двояку природу. Адже, конкуренти можуть скористатись отриманими результатами КВ. Сьогодні спостерігається консенсус в окресленому питанні. Позаяк дані, що надаються відповідно до законодавчих вимог як доказ ефективності та безпеки ЛЗ, здобуті у витратних клінічних випробуваннях, ретельно зібрані та оброблені, є інтелектуальною власністю відповідного спонсора.

Нині ЕМА декларує доступність таких даних [77]:

1) коротка характеристика КВ, що відбиває опис дизайну, ідентифікацію ДЛЗ, групи лікування, популяцію та кількість пацієнтів, основну мету та кінцеві точки та ін.;
2) висновок про оцінку та рішення про дозвіл/невирішеність КВ;
3) інформація про хід КВ, дату початку, дату закінчення набору;
4) дата закінчення КВ;
5) короткий огляд результатів та резюме для нефахівців;
6) звіт про КВ публікується після закінчення процедури реєстрації ЛЗ.

Принциповим нововведенням регуляторної політики щодо проведення КВ є вимога до отримання добровільної поінформованої згоди у неповнолітніх: тепер вони мають давати добровільну згоду поряд зі своїми законними представниками. Щоправда, йдеться про неповнолітніх, які здатні зрозуміти подану їм інформацію

---

[76] Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. URL: https://www.iqwig.de/de/sich-beteiligen/stellung-nehmen.3071.html. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

[77] Draft proposal for an addendum, on transparency, to the Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited от 20.01.2015 г. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/0ther/2015/01/WC500180618.pdf. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

та сформувати власну думку щодо своєї участі у дослідженні. Водночас, передбачено суб'єктивну оцінку цієї здатності лікарем-дослідником, який проводить бесіду. Ще одне нововведення стосувалось підпису недієздатних осіб у формі поінформованої згоди. Тепер вони повинні письмово підтверджувати добровільну участь на основі отриманої інформації про ризики КВ.

До даних КВ, згідно з «політикою прозорості», належать не тільки звіти про КВ, але й дані про пацієнтів (Individual patient data – IPD). IPD – це, згідно роз'яснень ЕМА, індивідуальні дані учасника дослідження, які фіксуються в його ІРФ [78]. Тобто йдеться про вихідні дані КВ, на отримання яких компанії витрачають до 50% витрат під час розробки препаратів.

Вважаємо, що політика прозорості забезпечує переваги не лише для спонсорів, а й для наукової спільноти та населення загалом завдяки підвищенню доступності інформації про КВ. Доступність релевантних даних для громадськості, дозволить громадянам, які не беруть участь у дослідженнях, використовувати результати КВ, незалежно від того, чи є вони пацієнтами, які шукають нові методи лікування чи медичними працівниками, зацікавленими у нових знаннях.

Аналіз існуючої практики регулювання КВ дав змогу узагальнити, що до ключових світових тенденцій в регуляторній системі для організації та проведення КВ належить лібералізація регулювання. Так, новий Регламент дає право державам-членам ЄС на національному рівні регулювати питання участі в КВ військовослужбовців, ув'язнених, осіб, які утримуються в будинках для людей похилого віку, та інших уразливих груп, залучення яких у КВ нині обмежується. На законодавчому рівні введено нове поняття кластерних досліджень, у яких досліджувана терапія призначається не окремим пацієнтам, а групам (кластерам)

[78] Maier-Rigaud R. Between transparency and secrecy. *Bonn : FriedrichEbert-Stiftung, Dep. for Economic and Social Policy*. 2015. P. 4. URL: http://libraryfes.de/pdf-files/wiso/11151.pdf. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

пацієнтів й рандомізація також здійснюється за групами [79]. Наприклад, пацієнтам в одній лікарні призначають один препарат, а в іншій – інший препарат для порівняння. Примітно, що той факт, який препарат в якій групі призначати, визначають випадковим чином.

В державах-членах ЄС на національному рівні запроваджено спрощену процедуру отримання згоди на участь в КВ, якщо в цих дослідженнях не передбачається суттєвого навантаження на пацієнта, наприклад, досліджуваний препарат застосовується відповідно до інструкції або досліджується ад'ювантна нелікарська терапія. Спрощення полягає в тому, що після інформування пацієнтів про КВ у них не потрібно отримувати письмову поінформовану згоду.

Окрім того, передбачено можливість пом'якшення вимог щодо компенсації суб'єктам за шкоду, заподіяну мінімально інтервенційним КВ, коли йдеться про рідкісні хвороби. Примітно, що згідно оновлених вимог спонсор не зобов'язаний здійснювати страхування КВ, якщо у нього вибудовано адекватну систему відшкодування шкоди, яка може бути заподіяна пацієнтові в результаті участі в дослідженні. Така норма, на наш погляд, є справедливою. З одного боку, вона не знижує рівня захисту прав та благополуччя учасників КВ, з іншого – полегшує для спонсорів проведення мінімально інтервенційних досліджень, важливих з точки зору системи фармаконагляду, особливо якщо врахувати, що проведення постреєстраційних досліджень безпеки та ефективності (PASS, PAES) може бути ініційовано за вказівкою регуляторного органу.

На наше переконання, механізм контролю безпеки повинен відповідати сучасним світовим тенденціям у даній галузі та реалізовуватися з використанням сучасних технологій, що дозволить значно зменшити витрати спонсора на здійснення даної процедури. Тому нині ЕМА розробляє та підтримує електронну систему для реєстрації побічних ефектів, за допомогою якої спонсор повідомляє

---

[79] Bland J. M. Cluster randomised trials in the medical literature: two bibliometric surveys. BMC Medical Research Methodology. 2004. Vol. 4, №1. URL: https://doi.org/10.1186/1471-2288-4-21 (дата звернення: 21.08.2023).

агентство про зареєстровані випадки небажаних явищ у процесі дослідження. Інформування інших країн-учасниць про виявлені відхилення здійснює ЕМА за допомогою електронної мережі.

Також нині реалізується вимога до спонсора про формування щорічного звіту щодо безпеки незареєстрованих лікарських засобів, а також щодо всіх випадків реєстрації серйозних побічних ефектів ЛЗ, зареєстрованих на території ЄС. Подібний підхід до забезпечення безпеки участі пацієнтів у КВ та зниження витрат на своєчасне інформування агентства всі учасники обігу ЛЗ визнають вдалим.

Продовжуючи, відзначимо, що в умовах процесів глобалізації змінився, сформований за довгі роки, підхід до фінансування КВ. Якщо досі КВ здійснювалися за рахунок коштів одного спонсора, який був юридичною особою, відповідальною за весь процес, то тепер фінансування може здійснюватися за рахунок кількох організацій, що виступають як спонсор. Адже новий Регламент створив можливість розподілу відповідальності рівномірно між організаціями-спонсорами. Разом з тим, спонсори можуть вибрати одну організацію, відповідальну за контакт із державними органами ЄС та країною проведення дослідження.

В оновлених умовах проведення та організації КВ простежуються тенденції, які надають переваги фармацевтичним компаніям та академічним дослідженням у ЄС. Позаяк новий Регламент було розроблено з урахуванням їх інтересів. Окреслені трансформації забезпечили зниження витрат, пов’язаних з проведенням клінічних випробувань, особливо в кількох державах-членах, оскільки зменшилась кількість необхідних документів, залученого персоналу та мінімізували суми зборів, та одночасно спрощено процес проведення КВ.

Гармонізація нормативно-правової бази ЄС щодо регуляторних впливів проводилася з огляду на необхідність оптимізації менеджменту КВ. Окреслені зміни знайшли неабияку актуальність в період стрімкого поширення коронавірусної хвороби. В умовах якої знадобилися дослідження в

конкретних підгрупах людей, ідентифікованих за допомогою генетичної інформації. Для досягнення цієї мети було залучено якнайбільше держав-членів ЄС для досягнення найкращих можливих результатів. Проаналізовані тенденції в регуляторній системі для організації та проведення КВ забезпечили багатоцентровим випробуванням безпрецедентну життєздатність [63].

Загалом, вважаємо, що простіші правила проведення КВ, підвищена економічна ефективність та спрощений доступ до європейського населення як суб´єктів КВ, забезпечили ЄС інвестиційну привабливість для компаній, які проводять великі дослідження. Переваги гармонізації вимог і процесів оцінили й великі гіганти фармацевтичної промисловості, оскільки нові правила також створили основу для спільного спонсорства. Кристалізована нова можливість співспонсорства дозволила невеликим дослідницьким компаніям або навіть групам окремих науковців проводити дослідження незалежно від великих компаній.

Цілком очевидно, що нині назріває конкуренція між державами-членами ЄС за залучення пацієнтів до КВ. Водночас, в таких умовах з´явилась можливість виявити ті дослідницькі клініки, які є результативними й діють як центри передового досвіду. Оскільки звіти про інспекції КВ стали загальнодоступними, дослідницькі сайти, більш ніж будь-коли, зацікавлені у наданні високоякісних даних та повному дотриманні нових правил для КВ.

Окрім того, ще однією світовою тенденцією, що простежується в регуляторних впливах на організацію та проведення КВ вважаємо суттєві зміни в процесі взаємодії між регулюючими органами, комітетами з етики та іншими органами, які відповідають за дозвіл КВ (наприклад, радіологічні комітети, комітети з біобезпеки та інші комітети, створені, зокрема, у державах-членах).

---

[63] Yves Geysels, Christopher A. Bamford, Richard H. Corr. The New European Union Regulation for Clinical Trial. *Clinical researcher*. 2017. №3. P. 30-37.

2.2 Аналіз регуляторної системи України та її впливу на управління клінічними випробуваннями

Процес управління ФР й КВ та запровадження нових ЛЗ спрямовані на досягнення певної мети – розробку та випуск в обіг безпечного та ефективного ЛЗ належної якості, що задовольняє споживача. Слід враховувати, що ефективність окреслених процесів досягається шляхом послідовного здійснення різнобічних процедур та збору звітної документації. Мінливість соціально-економічних умов функціонування світової спільноти породжує динамічні трансформації в регуляторній системі для організації та проведення КВ, що відкриває широкі перспективи для розкриття потенціалу учасників ринку КВ.

Лише у період з 2011 по 2019 р. у країні було проведено понад 2000 КВ. Хоча Україна є привабливою країною для проведення КВ, впродовж останніх років обсяг КВ, що щороку проводяться в Україні, суттєво не змінюється. Порівняння обсягів КВ, що проводяться в Україні у розрахунку на 1 млн населення, з обсягами КВ у провідних країнах світу (Франція – 57 КВ на 1 млн. населення, США – 55 КВ, Великобританія – 38,9 КВ, Німеччина – 30,6 КВ) [80] вказує на їх низьку кількість.

Тому в проєкті Стратегічного плану розвитку системи охорони здоров’я населення до 2030 року йдеться, зокрема, про необхідність виконання завдання щодо розробки комплексу заходів для підтримки проведення КВ нових ЛЗ в Україні з метою підвищення якості ЛЗ, а також підвищення наукового та технічного потенціалу клінічних баз, здійснення системної підтримки та стимулювання локалізації КВ медичних технологій [81]. З метою вирішення

---

[80] Choo T.L., Pung C. Attitudes, barriers and facilitators to the conduct of research in government hospitals: a cross-sectional study among specialists in government hospitals, northern states of Malaysia. *Med J Malaysia*. 2017. Vol. 1 № 72. P. 27-29.

[81] Стратегія розвитку системи охорони здоров’я до 2030 року : Проєкт Розпорядж. Каб. Міністрів України від 23.02.2022 р. URL: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/Стратегія/UKR%20Health%20Strategy%20Feb%2024.2022.pdf (дата звернення: 22.08.2023).

поставлених завдань в тексті Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженим наказом МОЗ України від 23 вересня 2009 р. № 690 зі змінами від 2021 р. знаходимо норми, що:

1) забезпечують зняття зайвих бар'єрів при проведенні КВ (дозвіл уповноваженого органу видається тільки для інтервенційних КВ, інші дослідження – неінтервенційні КВ – перекладено на повідомлювальну процедуру);

2) дають дозвіл на проведення КВ для низки «вразливих суб'єктів дослідження» (неповнолітні; вагітні; недієздатні та ін.), а також норми, які визначають перелік умов, коли згадані категорії суб´єктів можуть бути включені до дослідження (коли дослідження не можуть бути проведені на інших особах, і є наукові підстави очікувати, що участь вразливих суб'єктів дослідження» у таких КВ принесе їм безпосередню користь, яка перевищує ризики та незручності, пов'язані з КВ). Введення таких поправок спрямоване на забезпечення доступу «вразливих суб'єктів дослідження» до сучасних методів діагностики та лікування, оскільки нові методи не можуть застосовуватися на практиці, якщо вони не випробувані на конкретній категорії осіб (метод діагностики/лікування для дітей, повинен випробуватись на дітях, метод діагностики/ лікування для вагітних – на вагітних).

3) спрямовані на подальше зміцнення ролі та статусу Комісій з біоетики у проведенні незалежної біоетичної оцінки матеріалів КВ. Для забезпечення якості роботи комісій з біоетики запроваджено процедуру сертифікації локальних комісій з біоетики. Разом з тим, окреслені дії не вплинули на збільшення обсягу КВ в Україні.

За даними ДЕЦ МОЗ всього на період з 2011 року було подано 3000 заявок на отримання дозволу на проведення КВ, з них схвалено та дозволено до проведення понад 2000 КВ. Водночас спостерігається деякий відсоток (більше 100 заявок) відхилених заявок, у зв'язку з невідповідністю вимогам безпеки,

ефективності та якості, етичним нормам, затвердженим у нормативно-правовій базі України (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2

Узагальнення статистичних даних щодо кількості поданих/прийнятих/відхилених заявок на проведення КВ за період з 2011 по 2019 роки

Рік	***2011***	***2012***	***2013***	***2014***	***2015***	***2016***	***2017***	***2018***	***2019***
Загальна кількість заявок	245	274	281	242	287	218	198	232	246
Кількість ухвалених заявок	220	250	265	233	269	202	181	225	225
Кількість відхилених заявок	25	24	16	9	18	16	17	13	21

[резюмовано автором на основі даних відкритих джерел]

Водночас, ДЕЦ МОЗ розглядає заявки на міжнародні та мультицентрові КВ. Усього за період з 2011 по 2019 роки до ДЕЦ МОЗ було подано 1661 заявок на отримання дозволу на проведення КВ, з них схвалено та дозволено до проведення 1617 КВ (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3

Узагальнення динаміки статистичних даних щодо кількості поданих/прийнятих/відхилених заявок на проведення міжнародних та мультицентрових КВ за період з 2011 по 2019 роки

Рік	***2011***	***2012***	***2013***	***2014***	***2015***	***2016***	***2017***	***2018***	***2019***
Загальна кількість заявок	181	207	216	184	193	149	142	198	191
Кількість ухвалених заявок	177	201	213	177	188	144	135	195	187
Кількість відхилених заявок	4	6	3	7	5	5	7	3	4

[резюмовано автором на основі даних відкритих джерел]

Примітно, що кількість КВ в 2020 році, який став роком початку пандемії COVID-19, скоротилась. Поряд з цим, проводились дослідження, що спрямовувались на виявлення ЛЗ для лікування згаданої хвороби (рис. 2.2).

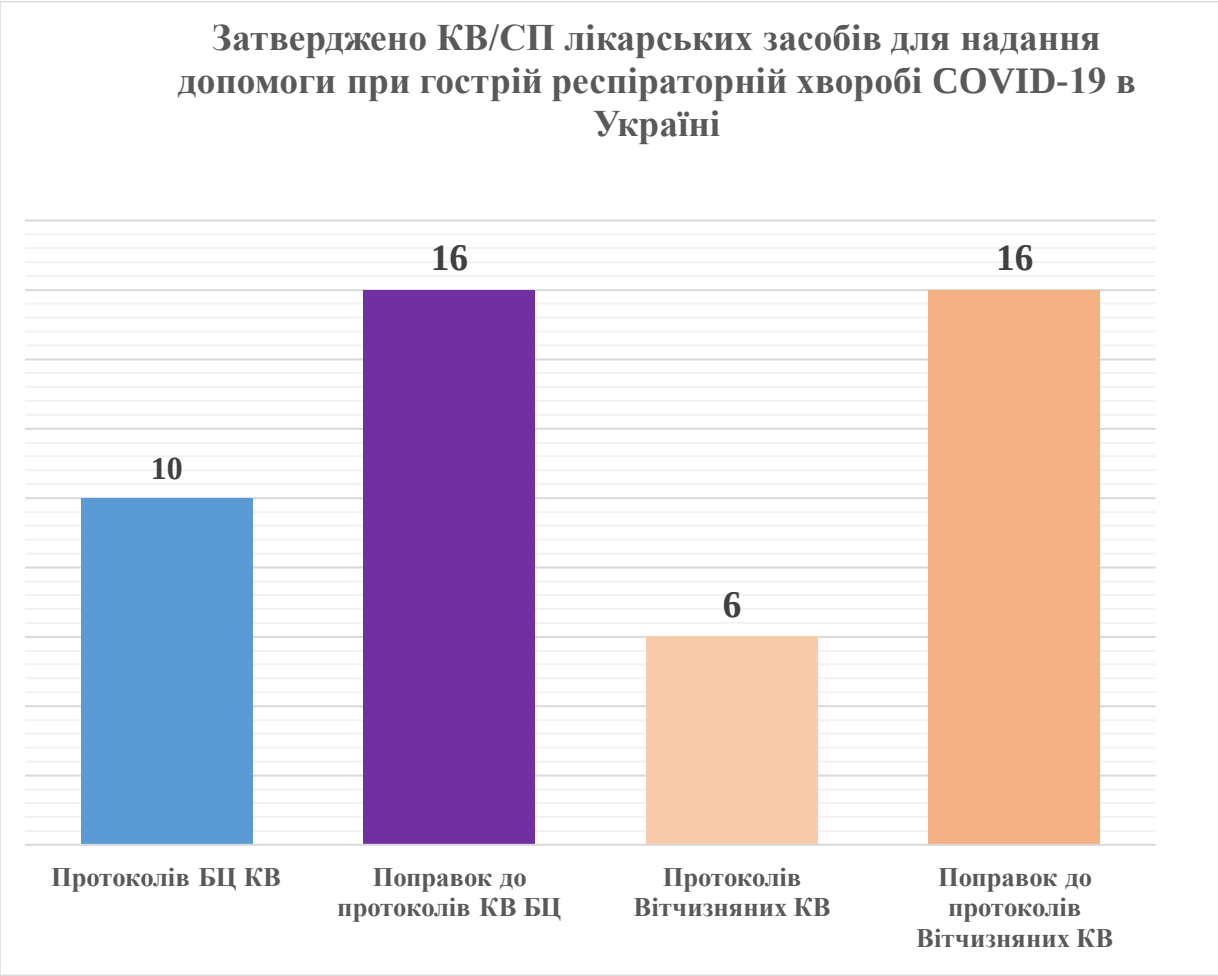


Рис. 2.2. Кількісний розподіл КВ, що спрямовувались на виявлення ЛЗ для лікування COVID-19

[резюмовано автором на основі даних відкритих джерел]

Ситуація посилюється тим, що, незважаючи на вжиті кроки зі зняття зайвих адміністративних бар'єрів, зберігаються бюрократичні перепони на рівні експертного органу (ДЕЦ), що знаходять відображення в скаргах заявників на адресу МОЗ України. Водночас, йдеться про високу частоту відмов у схваленні заявок на КВ, які виходять за рамки традиційних схем (КВ щодо комбінації ЛЗ та ін.).

Так, наприклад лише в 2020 році ДЕЦ зняв з розгляду 21 заявку на КВ, в тому числі 8 суттєвих поправок (СП) (рис. 2.3).

Рис. 2.3. Цифрові дані щодо зняття ДЕЦ з розгляду заявок на проведення КВ за 2020 р.

[резюмовано автором на основі даних відкритих джерел]

Привертає увагу розподіл кількості КВ за регіонами. Аналіз рисунку 2.4. вказує на той факт, що фактично четверта частина від усіх КВ проводиться в м. Києві. Тоді як вивчення ресурсів й МПВ інших регіонів вказує на необхідність використання потенціалів інших міст України.

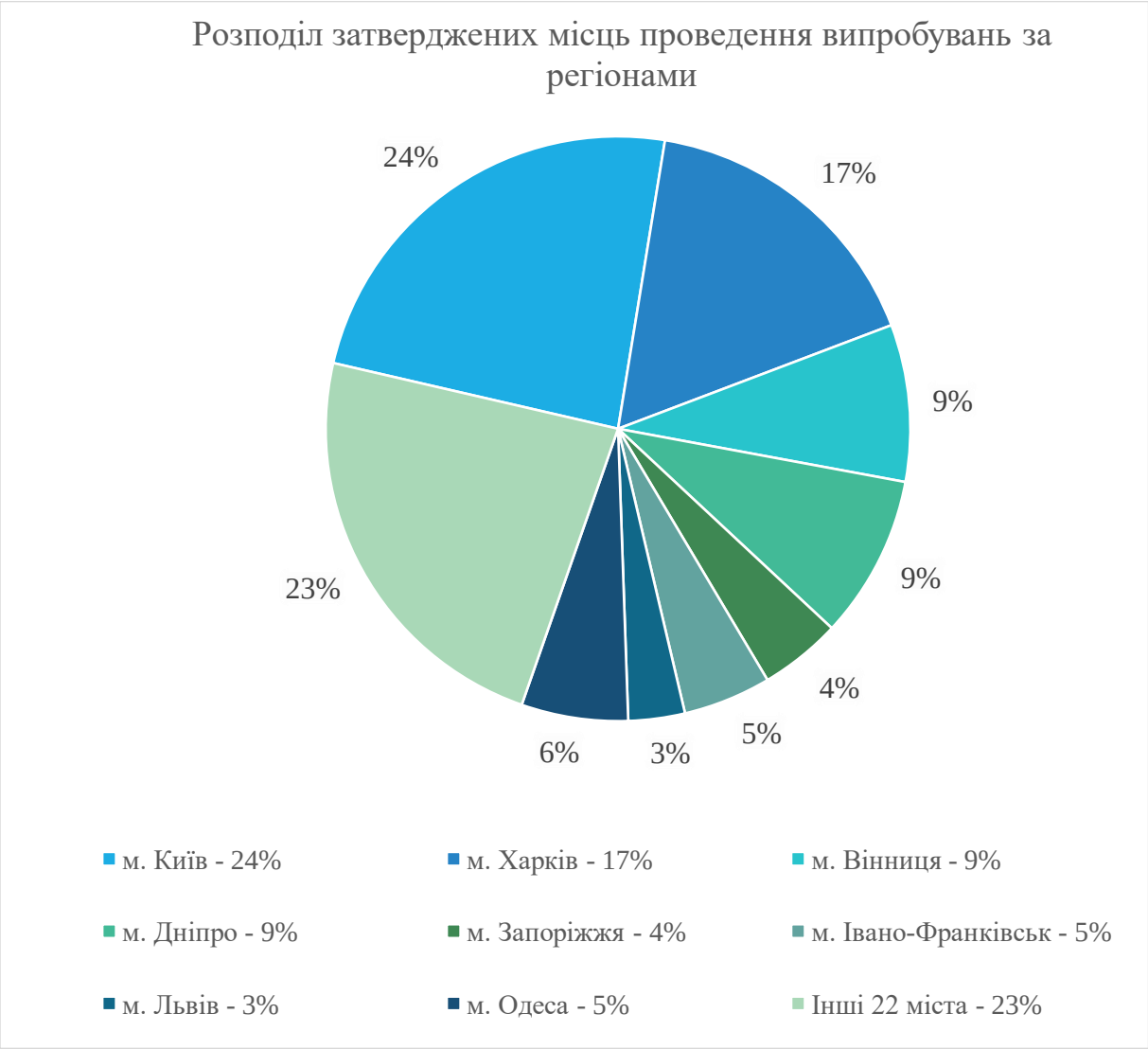


Рис. 2.4. Розподіл кількості КВ за регіонами

[резюмовано автором на основі даних відкритих джерел]

Під час випробування та ще тривалий час після його завершення проводиться низка планових та позапланових «контрольних перевірок якості» (аудитів та інспекцій), як представниками Спонсора, КДО, незалежних аудиторських компаній, інспекторами Державного Експертного Центру України, так і інспекторами провідних регуляторних органів – ЄС (EMA) у співпраці з регуляторним агентством США (FDA).

Однією з ключових й актуалізованих віх розвитку регуляторної системи України щодо організації й проведення КВ є досягнення керованості ризиків, а

саме тих, що стосуються запобіганню негативних впливів на суб´єктів КВ. Керованість ризиків означає наявність ефективних механізмів запобігання або мінімізації наслідків. До основних ризиків для суб´єктів КВ відносяться:

- ризик не отримати бажаний результат під час лікування досліджуваним препаратом. Цей ризик частково компенсується тим, що період, під час якого пацієнт може не отримувати будь-якого лікування взагалі (у плацебо-контрольованих дослідженнях), є досить коротким. А також часто у випробуванні новий препарат порівнюється із сучасним зареєстрованим засобом, за допомогою якого зазвичай лікують захворювання. Тому доброволець ризикує не отримати бажаний результат під час лікування у рамках КВ, або має можливість отримати кращий ефект, ніж за умови лікування сучасним зареєстрованим препаратом/ або отримати сучасне лікування зареєстрованим препаратом;
- ризик небажаних побічних явищ під час лікування препаратом, який досліджується. Слід зазначити, що під час лікування зареєстрованим препаратом такий ризик зберігається, однак у кожній інструкції міститься вичерпний перелік відомих побічних явищ, тоді як на етапі випробування не всі побічні реакції на препарат відомі.

В рамках дотримання вітчизняних й міжнародних регуляторних вимог до проведення КВ регуляторні органи й Спонсори досліджень спрямовують свою активність на мінімізацію ризиків побічних явищ. Зокрема, експерти з команди фахівців Спонсора на момент написання протоколу дослідження, а також експерти ДЕЦ МОЗ України розглядають усі документи з КВ, в яких відображені, зокрема цілі та процедури дослідження та надана вичерпна інформація про досліджуваний препарат. Далі експерти зважують ризик для пацієнта, з’ясовують, чи було виявлено за результатами доклінічних випробувань ризики, які можуть зашкодити пацієнту. Якщо очікувана користь та всі ризики клінічного випробування не збалансовані експерти не схвалюють проведення дослідження.

Окрім того, безпосередньо перед участю в КВ дослідник інформує хворого письмово та усно про всі можливі і досі відомі побічні реакції на досліджуваний препарат. Отже, пацієнт має можливість зважити наскільки ці побічні явища мають значення особисто для нього і також право відмовитися від участі в дослідженні як до його початку, так і з часом, у процесі випробування.

Задля усунення згаданих ризиків під час участі у КВ доброволець перебуває під пильним медичним наглядом. Якщо під час дослідження лікар-дослідник констатує ситуацію, коли ризики для пацієнта помітно перевищують користь від участі, він має право виключити пацієнта з випробування, оскільки це відповідатиме найкращим інтересам з точки зору здоров'я.

Ще однією регуляторною практикою проведення КВ є страхування здоров'я учасників КВ. Тому, з метою мінімізації ризиків, фармакологічні компанії (спонсори випробування) обов'язково страхують здоров'я суб´єктів КВ в одній з українських страхових компаній на випадок можливої шкоди здоров'ю пацієнта.

Наступним складником регуляторної системи організації та проведення КВ в Україні є комісії з питань етики. В Україні, на наш погляд, локальні комісії з питань етики ефективно діють у відповідності до положень чинного законодавства. Комісія з питань етики – незалежний орган, який діє при лікувально-профілактичній установі, де проводяться КВ, до якої входять медичні та наукові фахівці, особи інших спеціальностей, представники громадськості, котрі здійснюють нагляд за дотриманням прав, безпеки, благополуччя досліджуваних пацієнтів (здорових добровольців), етичних та морально-правових аспектів проведення КВ.

До початку клінічного випробування комісія з питань етики, що здійснює свою діяльність при лікувально-профілактичній установі, розглядає всі документи дослідження (протокол, відомості про досліджуваний препарат, текст інформованої згоди пацієнта, етичні аспекти дослідження, документи, що підтверджують належну кваліфікацію та досвід дослідників, документи, що гарантують страхове відшкодування пацієнтам, інформації та інші) щодо

збалансованості ризиків та користі проведення дослідження, наявності чітко прописаних механізмів захисту прав, здоров'я, безпеки та благополуччя суб'єктів КВ, а також механізмів компенсації можливої шкоди або незручностей, надаючи свій висновок (позитивний чи негативний).

У ході клінічного випробування комісії з питань етики при МПВ регулярно аналізують нову важливу інформацію про ДЛЗ, або зміни в протоколі та процедурах, які виникають у процесі дослідження, надаючи свої висновки щодо можливого впливу нової інформації на баланс ризику та користі; на здоров'я, безпеку та благополуччя пацієнтів-суб'єктів дослідження, надаючи відповідні рекомендації Досліднику та безпосередньо спонсору або його представнику (КДО).

Згадані комісії проводять регулярні засідання, під час яких здійснюється детальний аналіз інформації про виявлені відхилення від протоколу, серйозні побічні явища, розглядаються нетипові випадки, а також ряд інших аспектів, де може знадобитися втручання комісії з питань етики. Примітним вважаємо той факт, що під час дослідження пацієнт може звернутися до комісії з питань етики, використовуючи контакти, зазначені у формі інформованої згоди пацієнта, якщо у нього виникли запитання.

Усі функції, обов'язки та процедури комісії з питань етики, а також дії, що вчиняються нею, ретельно документуються та зберігаються, і, за необхідності, документи комісій з питань етики презентуються на вимогу регуляторних органів для аудиту та інспекції, перевірки та контролю відповідно до передбачених законом повноважень. Слід наголосити, що всі комісії з питань етики у КВ в Україні формують свій склад, процедури та прописують функції відповідно до міжнародних стандартів GCP та вимог чинного законодавства України.

Аналізуючи стан регуляторної системи України та її вплив на питання управління клінічними випробуваннями вдавались до вивчення висновків

Т. Колодєзної [13]. Дослідниця переконує, що, актуальною є розробка додаткових інструментів для підвищення якості проведення процедури інформованої згоди як основного етапу інформування суб´єктів дослідження про користь від участі, обмеження на час КВ, ризиків, що можуть виникати за участі тощо.

Водночас, авторка у ході аналізу менеджменту якості КВ в Україні вдається до актуалізації питання впровадження стандартів серії ISO 15189 у практичну діяльність лабораторій клінічної діагностики як складової частини МПВ або відокремленої аутсорсингової структури, що виконує окремі процеси КВ, а також має розглядатися як частина процесів з менеджменту якості КВ ЛЗ [13].

В Україні в останні роки проводять активну роботу з гармонізації СУЯ та процедур робіт лабораторій відповідно до міжнародних вимог, бо аналізи, що виконує лабораторія, не можуть вважатися достовірними без проведеного на належному рівні контролю якості, а також попереднього калібрування та валідації використовуваної методики [13].

Водночас, погоджуємось з думкою дослідниці у розрізі того, що «спеціалісти сфери організації та проведення КВ ЛЗ в Україні мають недостатній рівень професійної підготовки щодо виконання процедур та забезпечення контролю якості дослідження, функцій аудиторських та регуляторних органів, поводження з ДЛЗ та принципів обробки даних дослідження» [13].

З часів розробки регулюючих правил щодо клінічних випробувань та GCP зросли масштаб, складність та вартість клінічних випробувань. Розвиток інформаційних технологій та процесів управління ризиками відкривають нові можливості для підвищення ефективності та орієнтованості на значущі види діяльності. Два десятиліття тому КВ проводилися, в переважній більшості випадків, на основі паперового документообігу. Досягнення у сфері реєстрації та

---

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

документування електронних даних відкрили можливості для застосування інших підходів до презентування перебігу та результатів КВ.

Наскрізною темою багатьох цих змін було швидке просування використання сучасних комунікаційних технологій. Віртуальною стала переважна більшість комунікацій з менеджерами КВ, які використовують низку платформ для проведення важливих обговорень з групами менеджменту КВ, комісіями з питань етики, МПВ, спонсорами та в деяких випадках суб'єктами. Крім того, в багатьох дослідженнях під час пандемії було прийнято рішення перенести процедури заповнення поінформованої згоди та збору даних про первинні результати в онлайн режимі [82].

Нині кристалізується потреба в розробці інтегрованих інформаційних систем, з метою сприяння реалізації вдосконалених та ефективніших підходів до планування, проведення, контролю, реєстрації, централізованого моніторингу та документування КВ при збереженні забезпечення захисту суб'єктів та достовірності результатів досліджень, відкритого доступу до інформації, пов´язаної з КВ, що дає змогу покращити планування майбутніх досліджень та відповідає інтересам суб'єктів КВ.

У світлі сказаного погоджуємось з висновками Т. Колодєзної [13], котра відзначає, що «на сучасному ринку КВ в Україні, за оцінками експертів, проводять лише 10 – 15 % обсягів роботи від своїх можливостей [13]». Тоді як за словами авторки, «більшість досліджень, що проводять в Україні, є міжнародними, а отже, рівень та якість роботи українських компаній не поступається закордонним» [13]. Відтак, вважаємо, що регуляторна система містить значний потенціал в менеджменті КВ.

---

[82] E. J. Mitchell et al. It is unprecedented: trial management during the COVID-19 pandemic and beyond. *Trials*. 2020. Vol. 21, no. 1. URL: https://doi.org/10.1186/s13063-020-04711-6 (дата звернення: 29.08.2023).

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

Таким чином, аналіз показав, що розвиток регуляторної політики України щодо проведення КВ потребує приведення її до найкращих практик розвинутих ринків клінічних випробувань, а саме оновлення та доповнення регуляторних норм, спрямованих на підвищення якості та ефективності КВ на основі досвіду ЄС, адже клінічні дослідження, проведені за межами ЄС, але зазначені в заявці на проведення клінічного дослідження на території ЄС, повинні відповідати нормативним вимогам, які, як мінімум, еквівалентні тим, що застосовуються в ЄС.

Аналіз нормативно-правової бази, що регулює процес організації та проведення КВ вказує на деякі суперечливі моменти. Зокрема ведемо мову про виокремлення критеріїв щодо закладів охорони здоров'я, в яких можуть проводитися КВ ЛЗ. Позаяк критерії, орієнтуючись на які ЛПЗ може бути включено до цього переліку було затверджено у 2007 році Наказом МОЗ України № 245, який втратив чинність внаслідок Наказу МОЗ України № 690 в 2009 році.

Наказ № 245 визначав усі вимоги до ЛПЗ для його функціонування як МПВ: це вимоги до кадрів та лабораторій (власні, так і залучені на договірній основі на час випробувань), обладнання, можливість залучення необхідної кількості пацієнтів та інші.

Наказом № 690 список вимог до ЛПЗ було суттєво модифіковано, проте основним принципом залишилось те, що КВ може бути проведено в закладах будь-якої форми власності та підпорядкування, що мають ліцензію на лікувальну діяльність і відповідали всім викладеним у наказі критеріям.

Однак, ми вбачаємо практичну суперечність між двома факторами вимог до МПВ:

– матеріальна база та кадрове забезпечення ЛПЗ;
– можливість проведення дослідження в амбулаторних умовах.

Одне з принципових питань, яке не врегульоване в Україні, – порядок супроводу амбулаторних пацієнтів під час проведення КВ. З практичної точки зору, значна кількість КВ в Україні проводиться в амбулаторних умовах, оскільки за багатьох патологій пацієнти не перебувають у стаціонарі по 30-60 днів.

В такій ситуації, якщо перші 10 днів КВ суб'єкти перебувають у стаціонарі, то потім повертаються до місця проживання, де може бути важко відстежити динаміку впливу ЛЗ на стан організму суб'єкта, адже заклади охорони здоров'я, які надають спеціалізовану медичну допомогу і відповідають критеріям МПВ, не завжди мають амбулаторне відділення. Особливо це стосується, наприклад, інститутів Національної академії медичних наук України, національних закладів МОЗ, де враховуючи хорошу оснащеність та високий рівень підготовки фахівців, лікуються пацієнти з ускладненнями з усієї України.

З іншого боку, велика кількість «чистих» пацієнтів (потрібні для достовірних КВ не обтяжені одночасно декількома захворюваннями або серйозними ускладненнями) сконцентровані на рівні первинної медичної допомоги, а також в районних чи міських клініках, які мають розвинену амбулаторну базу, але поступаються за матеріальним і кадровим потенціалом закладам охорони здоров'я, що зазвичай слугують як МПВ за рахунок досвідченої дослідницької команди.

Важливим недоліком є відсутність у чинних нормативно-правових актах, що регулюють КВ чітко визначеного порядку проведення КВ та подальше застосування вакцин, стовбурових клітин, генетичних технологій, ЛЗ на основі біотехнологій, нанотехнологій, що належать до лікарських засобів передової терапії (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs);

Незважаючи на те, що вивчення проблеми КВ лікарських засобів, медичних виробів, нових методів діагностики та лікування здійснюється дослідниками нашої країни вже не один десяток років, у тому числі у формі інтервенційних та неінтервенційних, вітчизняних й міжнародних КВ, ця сфера досі залишається досить закритою для будь-якої сторонньої особи, а отже і для нових потенційних учасників ринку. Нестача доступної інформації, як правило, породжує низку домислів та стереотипів, залишаючи чимало завуальованих аспектів. Існує, на наш погляд, недостатня прозорість дозвільних процедур для спонсорів та представників спонсорів КВ (КДО), адже повну статистику щодо проведених в Україні КВ не можна простежити. Зважаючи на те, що в Україні відсутній єдиний

реєстр КВ, які проводяться та проводились в країні, який би забезпечував доступ до інформації щодо КВ в режимі Open Access, сторонній особі неможливо дослідити регуляторну практику дозвільних процедур.

Важливо також розуміти, що оптимізація регуляторних процедур і практик в Україні є не тільки запорукою оптимального менеджменту КВ, але і на національному рівні має не лише економічне, а й визначне соціальне значення.

Підкреслимо, що залучення лікарів до програм міжнародних КВ дає їм можливість знайомитись з передовими науковими розробками в галузі фармацевтики, й, водночас, вести живу комунікацію зі світовою елітою охорони здоров'я. На міжнародній арені КВ дають шанс нашій країні отримати позитивний імідж у світових медичних та фармацевтичних наукових колах. Це створює основу та забезпечує додатковий імпульс для розвитку національної медичної науки. З іншого боку, у практику охорони здоров'я впроваджуються передові технології лікування [13].

Зазначимо, що в умовах важкої економічної ситуації важливо і те, що КВ забезпечують безкоштовний доступ до інноваційних препаратів та передових медичних технологій, які інакше були б недоступними для більшості хворих. Водночас, закордонні інвестиції в сектор охорони здоров'я з боку фармацевтичних компаній дозволяють покращити торговельний баланс країни в цілому (експорт послуг), збільшити надходження фінансів в економіку та систему охорони здоров'я України.

Так, відомо що ще у 2006 р. у нашій країні було проведено 158 багатоцентрових клінічних випробувань із загальною вартістю проєктів (враховуючи середню вартість одного проєкту близько 5 млн. доларів) близько 800 млн. доларів (4 млрд грн). Одна лише американська компанія «Pfizer» у 2006-2007 роках проводила науково-дослідну роботу у 16 регіонах України, більш ніж за 20 проєктами у сфері онкології, кардіології, ендокринології, ревматології,

---

[13] Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

неврології, психіатрії, лікування больових синдромів, у яких брала участь 161 клінічна база, близько 700 дослідників. Загальний обсяг вартості проєктів компанії в Україні на той час наближався до 20 млн. доларів США.

Однак, не дивлячись на економічні ефекти в минулому, істотною проблемою продовжує залишатися низький рівень мотивації і як наслідок небажання медичних організацій брати участь у КВ, а також низький рівень мотивації лікарів брати участь у КВ та небажання пацієнтів залучатися до КВ. Також, незважаючи на суттєву резильєнтність організацій, задіяних у КВ в Україні [83; 84], що продовжили здійснювати свою регуляторну та комерційну діяльність, низька активність участі практикуючих лікарів у КВ призводить до стагнації сервісу медичних послуг, зниження їх якості. Все це позначається на якості життя населення.

[83] Holt E. Clinical triallists in Ukraine determined to continue. *The Lancet*. 2022. Vol. 399, no. 10336. P. 1680 –1681. URL: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00773-5 (дата звернення: 21.08.2023).

[84] M. Yashchenko et al. Continuity of operations over repeated crises. Case study of the biggest Ukrainian CRO. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2022. P. 101047. URL: https://doi.org/10.1016/j.conctc.2022.101047 (дата звернення: 23.08.2023).

Висновки до розділу 2

Індустрія наукових досліджень та розробок лікарських засобів протягом останнього століття значною мірою змінила пріоритети. Якщо спочатку відкриття робилися хаотично, а ефективність та безпека лікарських засобів оцінювалися за окремими спостереженнями, то нині вчені орієнтуються на біохімічні та структурні особливості тканин, клітинну біологію та молекулярні механізми в нормі та патології, на черзі – фармакогенетика. Занурення в механізми патологічних процесів та цілеспрямований пошук важелів управління ними стали запорукою суттєвого зростання ефективності та безпеки лікарських засобів, а також зумовили жорсткіший, багатоетапний, максимально об’єктивний контроль їх якості.

Все це модифікувало економічну складову КВ та розробок у біофармацевтиці, суттєво змінивши пріоритети у макроекономіці фармацевтичної промисловості. Конкуренція між виробниками лікарських засобів з кожним роком стає дедалі жорсткішою. Це сприяє процесам глобалізації, внаслідок чого відбувається злиття фармацевтичних компаній, укладання спілок, партнерських угод. Крім того, інтерес до стандартизації та контролю істотно зріс навіть з боку комерційних компаній, для яких особливої ролі набувають гарантії дотримання правил гри з боку конкурентів. Виникнення нових препаратів вимагає дедалі більше часу й витрат, тоді як критерії затвердження лікарських засобів відповідними авторитетними організаціями постійно посилюються.

Концепція нового регулювання організації та проведення КВ ґрунтується на триєдиному завданні: створення конкурентоспроможної (насамперед щодо FDA США) дозвільної процедури, забезпечення прозорості даних про КВ та підвищення гарантій захисту прав та благополуччя суб’єктів КВ. Вирішенню окреслених завдань підпорядковані всі основні тенденційні регуляторні нововведення в практиці організації та проведення КВ. Ключовими серед яких є: новий Регламент Постанови безпосередньо вводиться у правозастосовну практику на всій території ЄС; ключовим інструментом нових процедур стає

онлайн-портал (далі – ЄС-портал) ЕМА, через який будуть здійснюватися всі комунікації дозвільної системи (принцип одного вікна); уніфікація вимоги щодо змісту заявки на проведення КВ, процедури заявки та видачі дозволів (експертиза заявки складається з двох частин: на загальноєвропейському та національному рівнях); скорочення термінів обробки заявки та оформлення рішення (у випадку недотримання термінів регуляторними органами вважається, що дослідження дозволено); імплементація нових тлумачень й класифікації КВ; спрощення дозвільних процедур для КВ з низькими ризиками для учасників; забезпечення доступності результатів всіх КВ на ЄС-порталі, незалежно від того, позитивні вони або негативні; публікування звітів про КВ під час реєстраційних досліджень (Clinical Study Reports); створення банку даних ЄС з результатами КВ для зберігання оглядів результатів КВ (відкритий та безкоштовний доступ до звітів).

Аналіз існуючої системи регулювання КВ в Україні вказує на існування низки недоліків, серед яких: у чинних постулатах нормативно-правових актів, що регулюють анонсований процес не досить чітко визначено порядок проведення КВ та подальше застосування вакцин, стовбурових клітин, генетичних технологій, ЛЗ на основі біотехнологій, нанотехнологій, що належать до ATMPs; існує, на наш погляд, недостатня прозорість дозвільних процедур для спонсорів КВ; конкретну статистику щодо проведених в Україні КВ можна простежити лише для КВ лікарських засобів і МВ за даними ДЕЦ. Водночас одноцентрові локальні КВ, насамперед КВ медичних технологій, ніде не реєструються та проводяться зі схвалення лише локальних комісій з біоетики. В Україні відсутній єдиний реєстр КВ, які проводяться в країні, який би забезпечував доступ до інформації щодо КВ в режимі Open Access.

Нині регуляторна система України щодо проведення та організації КВ опирається на сукупність нормативно-правових актів. Так, законодавче регулювання КВ лікарських засобів за участю людини в Україні забезпечується законами України (зокрема, Законом України Про лікарські засоби, Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, Типовим положенням про Комісію з питань етики при

лікувально-профілактичних закладах, де проводяться клінічні випробування. Головним регулятором, що здійснює державний контроль за виконанням міжнародних та державних вимог щодо проведення КВ ЛЗ (клінічний аудит) в Україні є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». Аналіз нормативно-правової бази, що регулює процес організації та проведення КВ вказує на деякі спірні моменти. Зокрема ведемо мову про виокремлення переліку лікувально-профілактичних закладів, в яких можуть проводитися КВ ЛЗ. Позаяк критерії, орієнтуючись на які ЛПЗ може бути включено до цього переліку законодавець запропонував нещодавно. Однією з ключових й актуалізованих віх розвитку регуляторної системи України щодо організації й проведення КВ є досягнення керованості ризиків, а саме тих, що стосуються запобіганню негативних впливів на суб´єктів КВ.

РОЗДІЛ 3

ДОМІНАНТИ ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ НА ЗАСАДАХ РЕГУЛЯТОРНИХ ІНСТРУМЕНТІВ

3.1. Оптимізація системи управління клінічних випробувань у контрактних дослідницьких організаціях

Питання якості проведення КВ мають велике значення для системи охорони здоров'я, оскільки помилки при їх проведенні можуть призвести до зниження ефективності та безпеки лікарської терапії і загалом підірвати довіру до класу лікарських препаратів. Кінцевою метою КВ, як і інших етапів життєвого циклу ЛЗ, є забезпечення якості та безпеки ЛЗ для людини. Помилка, допущена, наприклад, в одному з лабораторних досліджень, може коштувати великих фінансових втрат, а може стати і катастрофою для здоров'я або життя людини, про що свідчать приклади з історії фармації [85]. Підтримка високих темпів проведення клінічних випробувань може бути пов'язана з певними ризиками, які гіпотетично можуть позначитися на якості медичних продуктів і призвести до виходу на ринок та утриманню на ринку препарату з недоведеною ефективністю та безпекою.

Таким чином на сьогодні можемо зробити висновок, що світова фармацевтична та біофармацевтична промисловість поглиблюється в інновації у клінічних дослідженнях й випробуваннях і зобов'язана відповідати на виклики

[85] Kim J. H., Scialli A. R. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicological Sciences*. 2011. Vol. 122, no. 1. P. 1 –6. URL: https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088 (дата звернення: 20.08.2023).

сьогодення, що є другою розглянутою проблемою. Зокрема ведемо мову про такі фактори:

– моніторинг на основі оцінки ризиків (Risk Based Monitoring – RBM) починає розширюватися за рахунок нових концепцій Системи управління ризиками (Quality Risk Management);

– підприємства агрегують свої дані до створення прогностичних моделей клінічних випробувань;

– зміцнюється центричність довкола пацієнта;

– перспективним є використання технологій mHealth (mobile health, клінічна медицина та громадське здоров'я, підтримуване мобільними пристроями).

В таких умовах, задля розробки якісних ЛЗ необхідно дотримуватись тривимірної формули ризиків (3-D Risk-Value formula):

1. потенційна цінність: наприклад, наскільки поширеним та серйозним є захворювання, для лікування чи профілактики якого планується розробити продукт;

2. ризик: наприклад, наскільки складне захворювання нова біологічна мета, чи продукт потребуватиме діагностики для отримання схвалення;

3. комерційні ризики: наприклад, скільки компаній сфокусувалося на розробці ЛЗ для того самого захворювання, чи знизить це вартість медичного обслуговування та ін.

Система управління ризиками допомагає отримати достовірні дані про досліджуваний ЛЗ, що дозволяє гарантувати його максимальну безпеку для людини. Вітчизняними та зарубіжними авторами вивчені різні аспекти управління ризиками загалом та управління ризиками для якості зокрема. Але в даний час ця проблематика в галузі проведення клінічних випробувань ЛЗ вивчена недостатньо. Основною інформаційною та теоретичною базою є зарубіжні стандарти та керівні вказівки суміжних напрямків, що найбільш повно стосуються МПВ (місце проведення випробування) та дослідника.

Наприклад, підписуючи форму FDA 1572, дослідник зобов'язується виконувати дослідження в повній відповідності зі схваленим протоколом і має право відхилитися від протоколу тільки в тому випадку, коли це необхідно для забезпечення безпеки пацієнта, захисту його прав та благополуччя (Розділ 21 Code of Federal Regulations 312.53). В разі порушення правил проведення цього дослідження він навіть бере на себе відповідальність за можливі юридичні наслідки адже відхилення від протоколу дослідником або загальна перевантаженість МПВ може привести до зниження якості даних та підвищення ризиків для суб'єктів дослідження [86].

Також дослідник погоджується виконувати дослідження, дотримуючись вимог GCP, а також бере на себе зобов'язання «виконувати дослідження відповідно до протоколу, узгодженого зі спонсором і, якщо потрібно, регуляторними органами, а також схваленим етичним комітетом» (ICH E6, розділ 4.5.1) [56].

FDA та ICH не проводять відмінностей між відхиленнями від протоколу (deviations) та порушеннями протоколу (violations). FDA дає таке визначення терміна «відхилення від протоколу»: «відхилення від протоколу або порушення протоколу – це, як правило, незапланований відступ від протоколу, який не планується для впровадження на систематичній основі» [86].

Відхилення від протоколу може бути можливим виключенням з протоколу (наприклад, угода між дослідником та спонсором про включення окремо взятого пацієнта, який не відповідає всім критеріям включення/невключення). Так само, як і у разі розробки компанією-спонсором доповнень до протоколу, про всі відхилення від протоколу, які дослідник хоче зробити, він зобов'язаний негайно повідомити етичний комітет своєї установи, так само як і спонсора дослідження до того, як він зробив ці відхилення за виключенням тих випадків, коли

[86] Code of Federal Regulations Title 21. Code of Federal Regulations. 2012. 1 April. Vol. 5, Sec. 312.
[56] ICH E6 (R2) Good clinical practice – Scientific guideline ICH. December 2016. April. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf . (дата звернення: 25.08.2023)

відхилення від протоколу дослідження необхідне для усунення безпосередньої загрози для пацієнтів (21 CFR 312.66) або для захисту життя та фізичного благополуччя пацієнта (21 CFR 812.35(a) (2)) [86; 87; 88].

Термін «Відхилення від протоколу» (Protocol deviation) також використовується для позначення будь-якого іншого незапланованого відхилення. GCP вимагає, щоб усі відхилення від протоколу ретельно документувалися та повідомлялися компанії-спонсору або її представнику [89]. Іншими словами, просто документувати відхилення недостатньо. Дослідник повинен також пояснити, що було зроблено для того, щоб запобігти повторенню відхилення. Наприклад, якщо співробітники центру несвоєчасно здійснили візит пацієнта або відправили зразки крові до лабораторії, або помилково замовили нову партію досліджуваного препарату, необхідно з'ясувати причину та виправити робочий процес, таким чином, щоб уникнути повторення помилок та перетворення одиничного відхилення у систематичне [90].

Серйозні відхилення/порушення, такі як відсутність повідомлення про серйозне небажане явище, наприклад, повинні реєструватись етичним комітетом. Деякі етичні комітети пропонують не повідомляти їм про ті відхилення, які не

---

[86] Code of Federal Regulations Title 21. Code of Federal Regulations. 2012. 1 April. Vol. 5, Sec. 312.

[87] Guidance for Industry. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Questions and Answers (R1). ICH. 2013. January. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM336889.pdf. (дата звернення: 20.06.2022)

[88] Code of Federal Regulations Title 21. Code of Federal Regulations. 2012. 1 April. Vol. 8, Sec. 812. URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=812&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.9.1. (дата звернення: 20.06.2022)

[89] Data and Safety Monitoring Guideline. University of Medicine and dentistry of New Jersey Guidelines. URL: https://www.nidcr.nih.gov/research/human-subjects-research/toolkit-and-education-materials/interventional-studies/data-and-safety-monitoring-board-guidelines. (дата звернення: 20.06.2022)

[90] Guidance for Industry. Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects. Procedural. 2009. October. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf. (дата звернення: 20.06.2022)

впливають на благополуччя та не зачіпають права пацієнтів. Важливим, вважаємо той факт, що деякі етичні комітети відрізняють незначні та серйозні відхилення від протоколу й порушення. Наприклад, Національний Інститут Здоров'я США (National Health Institute), дає такі визначення [91]:

Відхилення від протоколу – це будь-яка зміна, невідповідність чи відступ від дизайну дослідження чи процедур протоколу дослідження. Незначне відхилення від протоколу не надає значного впливу на права, безпеку та благополуччя пацієнта або повноту, точність та надійність даних дослідження. Порушення протоколу (або значне відхилення від протоколу) – це відхилення, яке може зачіпати права, безпеку та благополуччя пацієнта або повноту, точність та надійність даних дослідження. Виділяють 4 групи порушень протоколу (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Приклади порушень протоколу (National Health Institute, USA)

Група порушень	*Приклади порушень*
Група 1 Порушення завдало шкоди здоров'ю або благополуччю пацієнта або піддало пацієнта ризику нанесення шкоди	Пацієнт отримав неправильне лікування або неправильну дозу лікувального препарату Пацієнт відповідав критеріям виключення з дослідження, але не був виключений Пацієнт отримав заборонений препарат супутньої терапії

[91] Protocol Deviations and Violations. *NIH IRB Professional Administrators Committee Regulatory Process Workgroup*. 2005. URL: https://www.genome.gov/Pages/Research/Intramural/IRB/Deviation_Violation_examples8-07.pdf (дата звернення: 20.08.2023)

Продовження табл. 3.1

Група 2 Порушення піддало ризику наукову цілісність даних дослідження	Пацієнт був включений у дослідження, хоча не відповідав критеріям включення Відхилення від процедур дослідження, що безпосередньо зачіпає основну кінцеву мету дослідження. Зміна протоколу без попереднього схвалення етичним комітетом Втрата даних або зразків, зібраних для дослідження
Група 3 Свідоме порушення дослідником законодавства або процедур захисту суб’єктів досліджень на людях	Проведення процедур дослідження без попереднього отримання інформованої згоди Фальсифікація дослідження або медичних записів Виконання процедур дослідження не уповноваженими співробітниками
Група 4 Серйозна тривала непокора державним, місцевим або відомчим законам; недотримання процедури захисту	Продовження роботи після закінчення терміну дії ліцензії або сертифіката Порушення державного чи місцевого законодавства

Продовження табл.3.1.

суб'єктів досліджень на людях	Порушення конфіденційності Дрібні порушення, що повторюються

Основною метою управління ризиками для якості є виключення або зниження потенційної шкоди для достовірності та/або надійності даних, що отримуються в ході дослідження. Для ефективного управління ризиками якості в організації, що виконує КВ, слід апелювати до виконання таких принципів [92]:

- потенційна небезпека (оцінку ризику необхідно розглядати в розрізі стосунку до потенційного ризику для якості дослідження);
- науковість (оцінка ризиків для якості ґрунтується на наукових знаннях, досвіді роботи щодо процесу);
- нормативність (процес управління ризиками має бути спрямований на дотримання нормативних вимог). Відштовхуючись від перелічених принципів будується необхідний процес управління ризиками якості дослідження. Загальна схема згаданого процесу презентована на рисунку 3.1.

[92] Mollah H., Baseman H. S., Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. Wiley, 2013. 432 p.

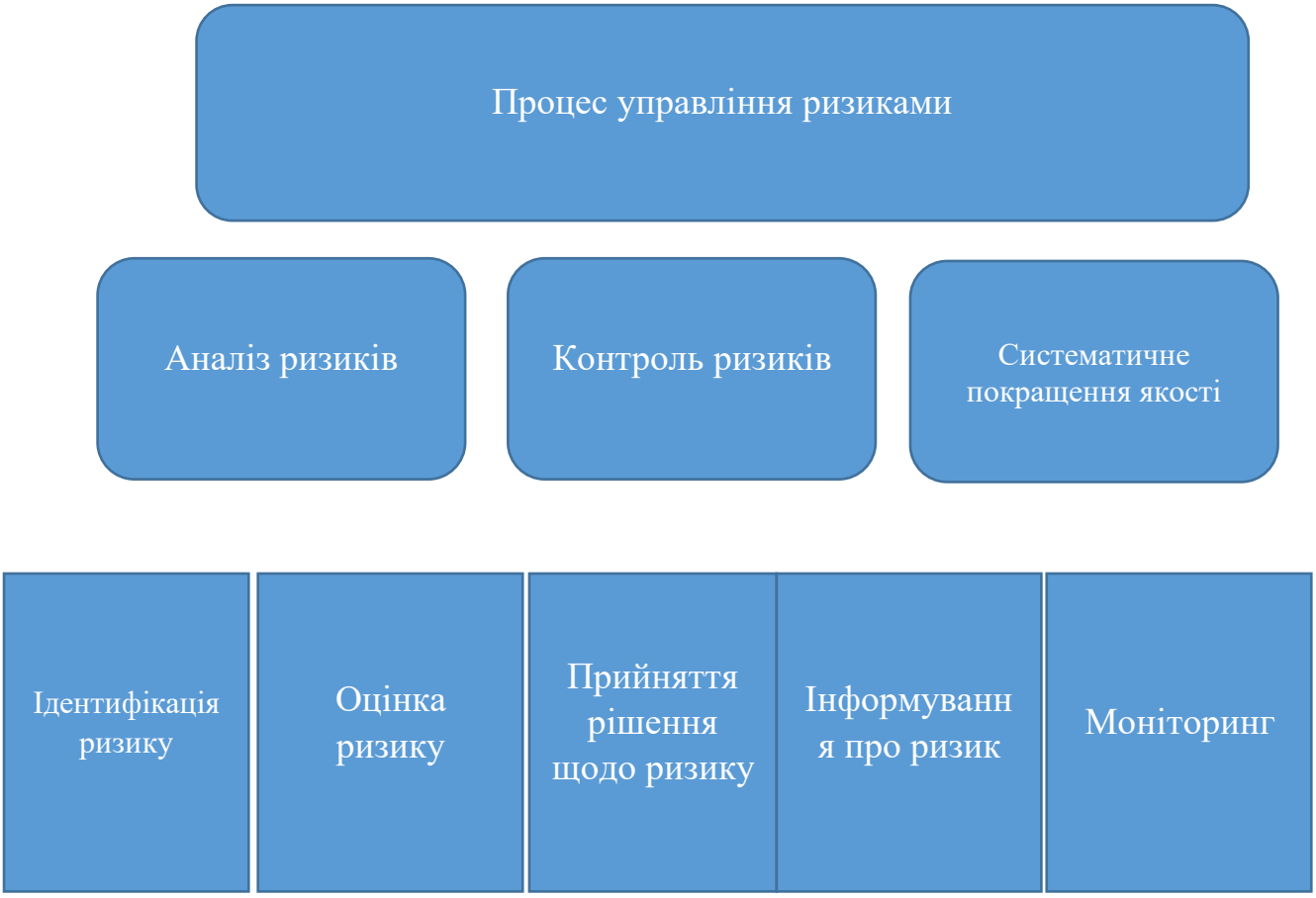


Рис. 3.1. Схематична експлікація процесу управління ризиками якості КВ [узагальнено на основі Mollah H, Baseman H [92]]

Розглянемо детальніше зміст виокремлених етапів. Ідентифікація ризику – це систематичне використання інформації для виявлення небезпеки щодо аспекту ризику або для опису проблеми. На етапі ідентифікації ризиків якості необхідно виділити можливі небезпечні події залежно від джерела ризику. Для ідентифікації потенційних небезпек використовуються такі методи: експертні оцінки, науковий аналіз, попередній досвід, дані випробувань, оцінки з проєктів-аналогів, контрольні листки та ін.

Аналіз ризику – це «процес розуміння природи ризику та визначення рівня ризику». Результати аналізу ризику є основою оцінки ризику та прийняття рішень

[92] Mollah H., Baseman H. S., Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. Wiley, 2013. 432 p.

щодо впливу на ризик [92]. На підставі доступної інформації про ризик проводиться систематичний якісний та/або кількісний аналіз виявленої небезпеки. Цей процес може мати як індуктивний, так і дедуктивний характер, а також має бути максимально вичерпним. Аналіз ризику під час проведення КВ визначає можливість отримання недостовірних даних. Результатом на цьому етапі має стати виражена якісно чи кількісно оцінка ризику, що забезпечує її зіставлення з критеріями прийнятності ризиків.

Наступним кроком процесу є оцінка ризику. Оцінка ризику – це процес порівняння результатів аналізу ризику із встановленими критеріями ризику. У процесі оцінки ризику визначають, чи є ризик та/або його величина прийнятними чи допустимими. Оцінка ризику є основою для прийняття рішення щодо нього [92].

Етап «прийняття рішення щодо ризику» передбачає дії, пов’язані з прийняттям рішень щодо зниження/усунення або прийняття ризику. Метою рішення щодо ризику є зниження ризику до прийнятного рівня. Отже, мета зниження ризику полягає у здійсненні низки стратегій, презентованих на рисунку 3.2.

[92] Mollah H., Baseman H. S., Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. Wiley, 2013. 432 p.

Рис. 3.2. Стратегія зниження ризику якості КВ [узагальнено на основі Mollah, Baseman [92]]

Прийняття рішення щодо ризику дозволяє відповісти на такі запитання:

а) чи перевищує ризик прийнятний рівень?

б) що може бути зроблено для зниження чи усунення ризику?

в) які для цього потрібні ресурси?

г) чи є ймовірність повторних чи нових ризиків?

[92] Mollah H., Baseman H. S., Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. Wiley, 2013. 432 p.

Інформування про ризик – це обмін інформацією щодо ризиків та управління ризиками між особами, які приймають рішення, та співробітниками компанії.

Усі сторони дослідження повинні бути поінформовані на будь-якому етапі процесу управління ризиками [45]. Це дозволяє оцінити подію з різних точок зору, не упускаючи важливих деталей, і навіть здійснювати контроль над ситуацією на всіх рівнях.

Моніторинг має бути планованою частиною процесу «управління ризиками» і включати регулярну перевірку процесу КВ з урахуванням нових знань та накопиченого досвіду для оцінки подій, які можуть вплинути на початкове рішення, пов'язане з процесом управління ризиками для якості, незалежно від того, чи є такі події заплановані (наприклад, інспекції, аудити, впровадження змін) або незаплановані. Частота будь-якого огляду має бути заснована на рівні ризику. Моніторинг ризику може включати перегляд рішення щодо прийняття ризику. На етапі моніторингу ризиків необхідно оцінити ефективність проведення заходів щодо зменшення/усунення ризиків з урахуванням наступних аспектів:

а) суттєвість для захисту від небезпечних подій та ефективність розроблених заходів щодо управління ризиком;

б) поява нових даних щодо аналізованого ризику;

в) необхідність внесення змін до системи управління ризиками.

Отже, процес управління ризиками є циклічним. Причому ця циклічність спостерігається як під час роботи з одним ризиком, і під час аналізу інтегрального ризику лише на рівні всієї компанії. Спонсор клінічного випробування відповідно до правил належної клінічної практики повинен забезпечувати якість проведення КВ, у тому числі навіть якщо покладає свої обов'язки на договірній основі на КДО.

---

[45] Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII : станом на 1 жовт. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text (дата звернення: 26.12.2021).

Продовжуючи, відзначимо, що збереження здоров'я як медичне та соціально-економічне завдання потребує комплексного підходу. Отже, важливо зауважити, що основою виконання дослідницьких проектів, як компаніями-Спонсорами, так і КДО на належному рівні є розвинена інфраструктура збудована всередині або поза організацію.

Таким чином, розвиток інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень сприяє досягненню цілого ряду наукових та медичних цілей. Компоненти цієї інфраструктури функціонують безперервно та паралельно, доповнюють одне одного, охоплюючи всі рівні організації системи охорони здоров'я.

В рамках клінічних випробувань розвинена інфраструктура є запорукою точності результатів дослідження та безпеки суб'єктів, технічної здатності дотримуватись протоколу дослідження і управління ризиками на рівні МПВ. Така інфраструктура дає змогу долучатись до програм міжнародних КВ та проводити дослідження на різних рівнях – від одиночних молекул до популяції та від профілактики до реабілітації.

Розвиток біомедицини та вихід на ринок нових розробок у цій галузі потребує інфраструктури, необхідної для проведення сучасних контрольованих біомедичних досліджень в рамках стандартів галузі, при цьому, до складу нової наукової екосистеми повинні входити не лише унікальні наукові установки, бази даних, банки біоматеріалів, але й фахівці, здатні забезпечити проведення масштабних досліджень світового рівня.

Дослідницька інфраструктура для проведення сучасних біомедичних досліджень, що дасть змогу долучатись до програм міжнародних КВ – це комплекси наукових об'єктів, ресурсів та пов'язаних з ними наукових сервісів, які використовуються науковим співтовариством для досліджень у різних галузях знань. Вони можуть бути як розділеними, тобто перебувати в різних організаціях та/або країнах, так і локалізованими в одному місці і навіть віртуальними. Ці інфраструктури можуть включати в себе наукове обладнання, наукові колекції,

архіви, бази даних або будь-які унікальні об’єкти, які можна використовувати в дослідних цілях [93].

Механізм створення та розвитку такої інфраструктури ефективно використовувався Європейським Союзом для формування єдиного дослідницького простору. Його створення дозволило об’єднати науковий потенціал різних країн, а окремі наукові завдання пов’язати з метою стабільного розвитку ЄС та забезпечення умов для наукових досягнень світового значення.

Для вироблення єдиної європейської стратегії розвитку у 2002 р. був сформований Європейський стратегічний форум з дослідницьких інфраструктур (ESFRI – European Strategic Forum for Research Infrastructures) [94].

Позаяк, розробка нових методів лікування вимагає прискореної трансляції досліджень та проведення клінічних випробувань, у яких фокус зміщується від популяцій до строго визначених груп, а в деяких дослідженнях (case report) навіть до окремих пацієнтів. Ці завдання виконують дослідні інфраструктури EATRIS та ECRIN відповідно.

Крім того, для прискорення трансляційних досліджень потрібним є використання нових біоінформатичних методів (ELIXIR), «омікcних» технологій (Instruct), скринінг нових біологічних речовин (EU-OPENSCREEN та Instruct) та комплексний підхід до моделювання захворювань (ISBE) з використанням сучасних технологій обробки одержуваних у дослідженнях зображень (Euro-BioImaging).

Загроза виникнення нових інфекційних захворювань, що наочно показала свою значущість у період пандемії COVID-19 у 2020-2023 роках, потребує розробки інноваційних методів лікування, а також запровадження нових стратегій розробки лікарських засобів та вакцин (Instruct). На особливу увагу заслуговує

---

[93] European Commission. European Research Infrastructures: what Research Infrastructures are, what the Commission is doing, strategy areas, funding and news. URL: https://ec.europa.eu/research/infrastructures/index.cfm?pg=home. (дата звернення: 20.06.2022)
[94] ESFRI official website. URL: https://www.esfri.eu/. (дата звернення: 20.06.2022)

дослідницька інфраструктура ERINHA, у завданнях якої акцент робиться на дослідження високопатогенних мікроорганізмів та розробки методів боротьби з інфекційними захворюваннями, збудники яких віднесені до 4-ї групи ризику.

У світлі сказаного цінним видається досвід європейської інфраструктурної мережі з клінічних досліджень (ECRIN-ERIC – European Clinical Research Infrastructure Network), яка здійснює багаторівневу підтримку клінічних досліджень. Так, ECRIN надає широкий спектр послуг, у тому числі:

- пошук джерел фінансування та співвиконавців для успішної заявки;
- підбір організації для моніторингу міжнародних досліджень;
- пошук країн для проведення дослідження та набір пацієнтів за показаннями;
- консультування щодо регуляторних та етичних аспектів проведення клінічного дослідження;
- одержання дозволу на проведення клінічного дослідження;
- консультування з питань страхування пацієнтів, у тому числі у рамках міжнародних досліджень;
- сприяння у складанні кошторису та вартості проведення клінічного дослідження.

Згадані інфраструктури є перспективним інструментом для підвищення ефективності персоналізованої медицини у світі та глобалізації біомедичної допомоги. Результати діяльності дослідницьких інфраструктур в ЄС, необхідних для проведення сучасних біомедичних досліджень доводять необхідність створення таких інфраструктур для ефективної відповіді на соціальні та демографічні виклики в цілому.

Добре спланована інфраструктура формує навколо себе особливий дослідницький простір, що включає високопрофесійних вчених, ефективних менеджерів та технічних фахівців.

У межах дослідження вважатимемо, що дослідницькі інфраструктури – це комплекси високоточного наукового обладнання, а також унікальні наукові установки світового значення, постановка завдань та робота на яких потребує

компетенцій найвищого рівня. Однак, крім власне обладнання, унікальний внесок інфраструктур у формування дослідницького простору полягає в переході фахівців, які працюють на цих установках, на принципово новий кваліфікаційний рівень.

Отримуючи нові завдання від дослідників, вони розвивають свої компетенції на практичних прикладах, а вчені, отримуючи результати з використанням нових підходів, розширюють методологію роботи, адаптуються до кооперативної роботи, умов прозорої конкуренції та, зрештою, ефективніше ведуть дослідження у своїй галузі.

Таким чином, виникає система з «зворотним зв'язком», де наукове завдання стимулює розвиток дослідницьких інфраструктур, що в свою чергу дозволяє вирішувати нові і складніші завдання швидше і з мінімальною кількістю методичних помилок. У ході цієї взаємодії всі учасники набувають додаткових навичок, які не прищеплюються класичною академічною культурою в масштабі, що відповідає динамізму умов у XXI ст. Відкритість, регламентований доступ та чітка організаційна структура сприяють налагодженню стійкої та довгострокової взаємодії між вченими та дослідницькою інфраструктурою, заснованою як на довірчому колегіальному відношенні, так і на формальних зобов'язаннях сторін. Зрештою, кожна дослідницька інфраструктура стає важливим несучим блоком для екосистеми, в якій взаємодія між її учасниками є практично безперервною і підвищує ефективність функціонування всієї системи в цілому, знижуючи витрати комерційні ризики для компаній-Спонсорів та КДО.

3.2. Моделювання системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях на засадах регуляторних інструментів

На підставі проведеного аналізу існуючої практики організації та проведення КВ, міжнародних й вітчизняних регуляторних практик було виявлено, що для ефективної діяльності КДО її організаційно-логістичні процеси мають бути інтегровані протягом усього циклу. Отримані дані, що стосуються проведення клінічних випробувань в Україні з оптимізованою регуляторною системою на рівні КДО структуровано й презентовано в управлінській моделі проведення КВ шляхом використання методу моделювання.

В умовах переходу КДО на міжнародні стандарти якості ISO, які проголошують пріоритетність процесного підходу, менеджмент КВ на рівні КДО вважаємо за доцільне розглядати як процес, що складається з певних підпроцесів, функцій і процедур (операцій).

Для реалізації розуміння сутності процесу, а також відображення його взаємозв’язків з іншими процесами практично застосовують графічні моделі. Проаналізувавши різні види графічних моделей процесів, можна дійти висновку, що у практичній діяльності компаній найпоширенішою є модель, запропонована методологією функціонального моделювання IDEF0. Застосування графічної мови для опису процесів дозволяє чітко, лаконічно і наочно інтерпретувати різні види процесів та взаємодію між ними.

Під час розробки управлінської моделі проведення КВ на рівні КДО слід розглядати кожен підпроцес як дискретну одиницю єдиного механізму організації та проведення КВ конкретною КДО. У зв’язку з цим виникає проблема сумісності окремих процесів та їх ефективної взаємодії у загальній системі процесів організації.

Спонсорами КВ практично завжди є фармацевтичні компанії, безпосередньо залучені у КВ або через власний відділ КВ, або через власні дочірні компанії, що спеціалізуються на КВ. При цьому, підвищена увага до результативності та економічної ефективності КВ, а також дозвіл з боку правил GxP (Good Practice, Належні фармацевтичні практики), зумовили активізацію процесів аутсорсингу у сфері КВ.

КДО у межах договору з компанією – Спонсором може брати на себе один чи кілька обов'язків щодо проведення клінічних випробувань [95]. Шляхом тісної співпраці з командою дослідників спеціалізовані відділи щодо КВ або КДО:

- планують візити пацієнтів;
- взаємодіють з ДЕЦ та комісіями з питань етики;
- на основі первинної документації забезпечують точне та своєчасне заповнення ІРФ;
- регулярно оновлюють файли МПВ;
- вирішують питання, пов'язані з медикаментами для КВ;
- забезпечують правильний збір та обробку біологічних зразків;
- забезпечують ефективну комунікацію всіх залучених до дослідження сторін
- забезпечують моніторинг на основі ризиків, управління ризиками в рамках проєкту.

Враховуючи вимоги міжнародних стандартів якості ISO та правил GxP, запропоновану модель доцільно декомпозувати на 4 підпроцеси: «Планування клінічного випробування відповідно до міжнародних стандартів», що реалізується через належне управління проєктом з дотриманням порядку документації; «Моніторинг і аудит КДО», що має ґрунтуватись на аналізі ризиків в тому числі аналізі дотримання основних документів дослідження, зокрема

[95] Посилкіна О. В., Зупанець І. А., Хромих А. Г., Ніколаєва В. В. Методичні засади оцінки ефективності діяльності і конкурентоспроможності контрактно-дослідних організацій з надання логістичних послуг у сфері клінічних досліджень. Клінічна фармація. 2012. Т. 16, № 4. С. 17-24.

протоколу; «Управління рекрутинговою діяльністю КДО» з паралельною популяризацію КВ серед потенційних суб'єктів та лікарів; «Управління ризиками КВ на базі конкретної КДО», зокрема, за рахунок створення відділу з функціональною роллю ризик-менеджменту, або зміцнення управління ризиками за рахунок зовнішнього кваліфікованого персоналу.

Головною ідеєю даного дослідження є необхідність подальшої гармонізації регуляторних практик задля підвищення привабливості країни для проведення КВ. Відповідно, запропонована модель проведення клінічних випробувань в Україні з оптимізованою регуляторною системою на рівні КДО включає залучення міжнародних регуляторних органів в багатоцентрових міжнародних дослідженнях вважаємо необхідним для спрощення отримання дозвільних документів на проведення клінічного випробування в Україні за аналогією внаслідок узгодження регуляторних практик з визнаними ДЕЦ та МОЗ міжнародними агенціями.

Також у авторській моделі міжнародні регуляторні органи згадуються через практичність звернення КДО до міжнародних агенцій задля отримання додаткової експертної думки стосовно матеріалів КВ. Врахування більш строгих обмежень серед висунутих вимог ДЕЦ та міжнародними агенціями дозволяє практично знизити ризики відхилення документів на реєстрацію ЛЗ на зовнішньому ринку.

Іншим основним концептуальним вектором розробки управлінської моделі проведення КВ в Україні з оптимізованою регуляторною системою на рівні КДО стало покращення можливостей моніторингу та оцінки безпеки та ефективності, які ґрунтуються на аналізі ризиків з відповідним кадровим та кваліфікаційним забезпеченням. Враховуючи те, що обіг лікарських засобів є однією з найбільш жорстко регульованих сфер життєдіяльності суспільства з боку держави практично у всіх країнах світу, у багатьох організаціях, що беруть участь в роботі згаданої галузі, є відповідні підрозділи з регуляторних питань (regulatory affairs, або compliance), які відстежують, трактують та підтримують відповідність діяльності організації встановленим державою вимогам. Відповідний підрозділ, створений у КДО міг би виконувати роль підрозділу з ризик-менеджменту, або

відповідні фахівці могли би бути залучені зовні для зміцнення відповідності вимогам з боку КДО.

Адже КДО, хоч і можуть виконувати виключно спеціалізовані функції або пропонувати комплексні послуги, не є єдиними гравцями ринку клінічного аутсорсингу. Зокрема ведемо мову про зовнішні аутсорсингові компанії, що спеціалізуються на клінічному аудиті, координації, та моніторингу дослідження. Передбачається, що аутсорсингова моніторингова компанія надаватиме допомогу членам дослідницької команди у проведенні дослідження на належному рівні, щоб забезпечити можливість уникнення ризиків та збільшення ефективності КВ. Така ж функція покладається на моніторів клінічних випробувань – кваліфікований персонал, з якими можуть укладати договори КДО або спонсори випробувань.

Саме тому, у моделі пропонується включення моніторів клінічних випробувань з боку держави як комерційної послуги державних структур. Залучення їх до випробувань полегшує роботу дослідницької команди та одночасно гарантує спонсору можливість отримання точних та своєчасних даних.

Ще одним напрямом практичної реалізації процесу проведення клінічних випробувань в Україні з оптимізованою регуляторною системою на рівні КДО, вважаємо фокус на мінімізацію відхилень від протоколу КВ. Як відзначає І. Тесленко, одним з показників неефективного управління ризиками при виконанні КВ є наявність систематичних відхилень від протоколу клінічних випробувань [96]. Тому мінімізацію відхилень від протоколу КВ вважали напрямом оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ в Україні.

Нині в умовах тотальної інформатизації одним із ключових засобів підвищення ефективності клінічних випробувань та мінімізації відхилень вважаємо управління даними клінічного випробування. Процес управління

---

[96] Тесленко И. А., Белоцерковский М. В., Косов М. Н. Пути минимизации систематических отклонений от протокола клинического исследования. *Качественная Клиническая Практика*. 2013. № 1. С. 78-84.

інформацією в 1995 р. було визначено R. Galliers як «пошук, аналіз, структурування, зберігання та маніпуляція інформацією» [97]. Більш сучасний опис, запропонований L. Koontz, котрий акцентує увагу на пошуку, організації, використанні, поширенні, утилізації та архівуванні інформації [98]. На нашу думку, з урахуванням темпів утворення інформаційних потоків систематичне оновлення даних також є необхідним фактором перманентного збереження актуальності інформації.

Нами сформульовані завдання використання засобів управління даними, як інструменту ризик-менеджменту для покращення менеджменту клінічних випробувань в Україні на рівні контрактної дослідницької організації.

Алгоритм використання цих інструментів представлено на схемі (рисунок 3.3), яку було розроблено на основі схеми І. Тесленко [96] щодо мінімізації відхилень від протоколу КВ.

---

[97] Galliers R. A Manifesto for Information Management Research. British Journal of Management. 1995. Vol.6. P.45-52.

[98] Koontz, L. Information Management: challenges in Implementing an Electronic Records Archive. United States Government Accountability Office. May 14, 2008. P.1-17.

[96] Тесленко И. А., Белоцерковский М. В., Косов М. Н. Пути минимизации систематических отклонений от протокола клинического исследования. *Качественная Клиническая Практика*. 2013. № 1. С. 78-84.

Стадія	Планування і початок проєкту				Початкова стадія		Активна фаза				Завершальна стадія		
Дії	Складання протоколу	Вибір МПВ і дослідницької команди	Навчання проєктної команди та дослідників	Оцінка ризиків системних порушень протоколу	Спільний моніторинг і аудит	Процедура перевірки відповідності критеріям включення та невключення	Аналіз результатів центральної лабораторії	Аналіз даних дослідження з метою оцінки співвідношення ризик-користь	Консультування дослідників з питань дотримання Протоколу	Візити медичного моніторингу в МПВ	Інтерпретація даних дослідження	Аналіз впливу зареєстрованих відхилень на якість даних дослідження	Створення звіту, публікація статей
Необхідний ресурс	Відділ, відповідальний за дизайн дослідження	Відділ клінічних операцій	Медичні монітори								Підрозділ статистичної обробки даних		
Стратегічний напрямок роботи відділу з управління даними	Підвищення якості КВ на основі вдосконалення інформаційного забезпечення діяльності клінічних баз, медичних та фармацевтичних організацій				Підвищення поінформованості населення у питаннях безпечної та раціональної участі в КВ		Управління інформацією про існуючі КВ, ефективність використання ЛЗ тощо						
Дії відділу з управління даними	Планування збору даних Сприяння мультидисциплінарній співпраці МПВ для забезпечення дистанційного зв'язку між дослідниками, регуляторними органами, спонсорами, лікарями різних профілів та учасниками КВ Підвищення рентабельності КВ завдяки використанню сучасних інформаційних систем		Розробка тренувальних матеріалів на основі ризиків для якості даних при збору	Централізований моніторинг даних щодо повноти, логіки та відповідності протоколу	- Зниження вартості рекрутингових послуг та забезпечення доступності даних про перебіг КВ ЛЗ внаслідок дистанційного збирання та розповсюдження інформації; - Оптимізація витрат на ректурингові послуги за рахунок створення віддалених онлайн-хабів для добору учасників КВ;		Забезпечення доступу до релевантної інформації та забезпечення дистанційного доступу фахівців та учасників КВ до інформації про його перебіг та специфіку впливу досліджуваного ЛЗ на організм людини - Збір, аналіз та використання ретроспективних даних про переносимість досліджуваного ЛЗ конкретним пацієнтом - Використання інформаційних та телекомунікаційних технологій, а також зворотного зв'язку зі суб´єктами КВ				- Спільне використання інтегрованих електронних баз даних медичних та фармацевтичних установ при аналізі даних - Акумуляція (архівування) та використання даних про індикатори призначення та використання різних досліджуваних ЛЗ - Синхронізація інформації про КВ комерційних, державних та експертних організацій		
Рекомендована державна політика в сфері управління даними	- Підвищення ефективності регулювання професійної сфери для забезпечення перманентного зв'язку між учасниками ринку КВ; - Синхронізація та інтеграція інформаційних баз регулюючих органів.												

Рис.3.3. Ризик-менеджмент у забезпеченні якості КВ шляхом використання інструментів забезпечення якості даних (розроблений на основі алгоритму профілактики відхилень від протоколу КВ [96])

[96] Тесленко И. А., Белоцерковский М. В., Косов М. Н. Пути минимизации систематических отклонений от протокола клинического исследования. *Качественная Клиническая Практика*. 2013. № 1. С. 78-84.

Необхідність популяризації КВ серед населення й залучення лікарів до проведення КВ, що знаходить відображення в авторській моделі, пояснюється матеріальними та нематеріальними вигодами всіх зацікавлених сторін. Серед матеріальних ефектів вирізняють:

- збори та податки до державного бюджету;
- альтернативний шлях економії коштів платників у сфері охорони здоров'я;
- забезпечення та покращення інфраструктури місць проведення КВ;
- забезпечення зайнятості чи інших економічних стимулів для компаній, які надають послуги у межах організації та проведення КВ.

До нематеріальних ефектів, що виникають внаслідок проведення КВ, можна віднести:

- одержання пацієнтами доступу до золотих стандартів лікування;
- обмін досвідом;
- передача знань про інноваційні підходи;
- можливість професійного розвитку та отримання досвіду для дослідників та лікарів.

У авторській моделі також наведено зв'язок між ДЕЦ та комісіями з питань етики. Вважаємо, що комісії з питань етики повинні мати у вільному доступі результати експертизи ДЕЦ або інших міжнародних агенцій, залежно від подання матеріалів.

В свою чергу, ДЕЦ повинен мати доступ до висновків комісій з питань етики, а особливо – обґрунтування негативних рішень комісій з питань етики.

Організація діяльності спонсорів та КДО на цій основі дозволить оптимізувати менеджмент КВ та певною мірою забезпечити дотримання вимог міжнародних стандартів якості ISO та GxP [99].

---

[99] Посилкіна О. В., Зупанець І. А., Хромих А. Г. Актуальні проблеми розвитку клінічної логістики в Україні. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2012. Т. 22. № 2. С. 78-85.

Запропонована управлінська модель проведення клінічних випробувань, побудована відповідно до вимог GxP та міжнародних стандартів якості ISO, є сукупністю взаємопов'язаних логістичних підпроцесів, функцій, операцій та зв'язків між ними, послідовність виконання яких є запорукою належного рівня організації проведення клінічних випробувань.

Її впровадження у діяльність спонсорів та КДО може супроводжуватися зміною послідовності окремих операцій та функціональними доповненнями, що відображатимуть специфіку їхнього організаційного формування.

Таким чином, запропонована управлінська модель проведення клінічних випробувань, завдяки чіткій регламентації виконання підпроцесів та ефективної системи контролю дозволить: виявити та ідентифікувати можливі ризики у діяльності спонсора та КДО, що дозволить своєчасно розробляти заходи, спрямовані на їх попередження та мінімізацію, підвищити оперативність реагування на суттєві управлінські ризики, а також забезпечувати моніторинг та контроль за ефективністю управління цими ризиками під час проведення клінічних випробувань.

При цьому дана модель досить проста у вивченні та використанні, що потенційно сприятиме взаєморозумінню між різними групами персоналу, що працюють в менеджменті КВ загалом й у КДО зокрема [100].

Розроблена управлінська модель проведення клінічних випробувань наведена на рис. 3.4.

---

[100] Окландер М. Логістична система підприємства : монографія. Одеса : Астропринт., 2004. 312 с.

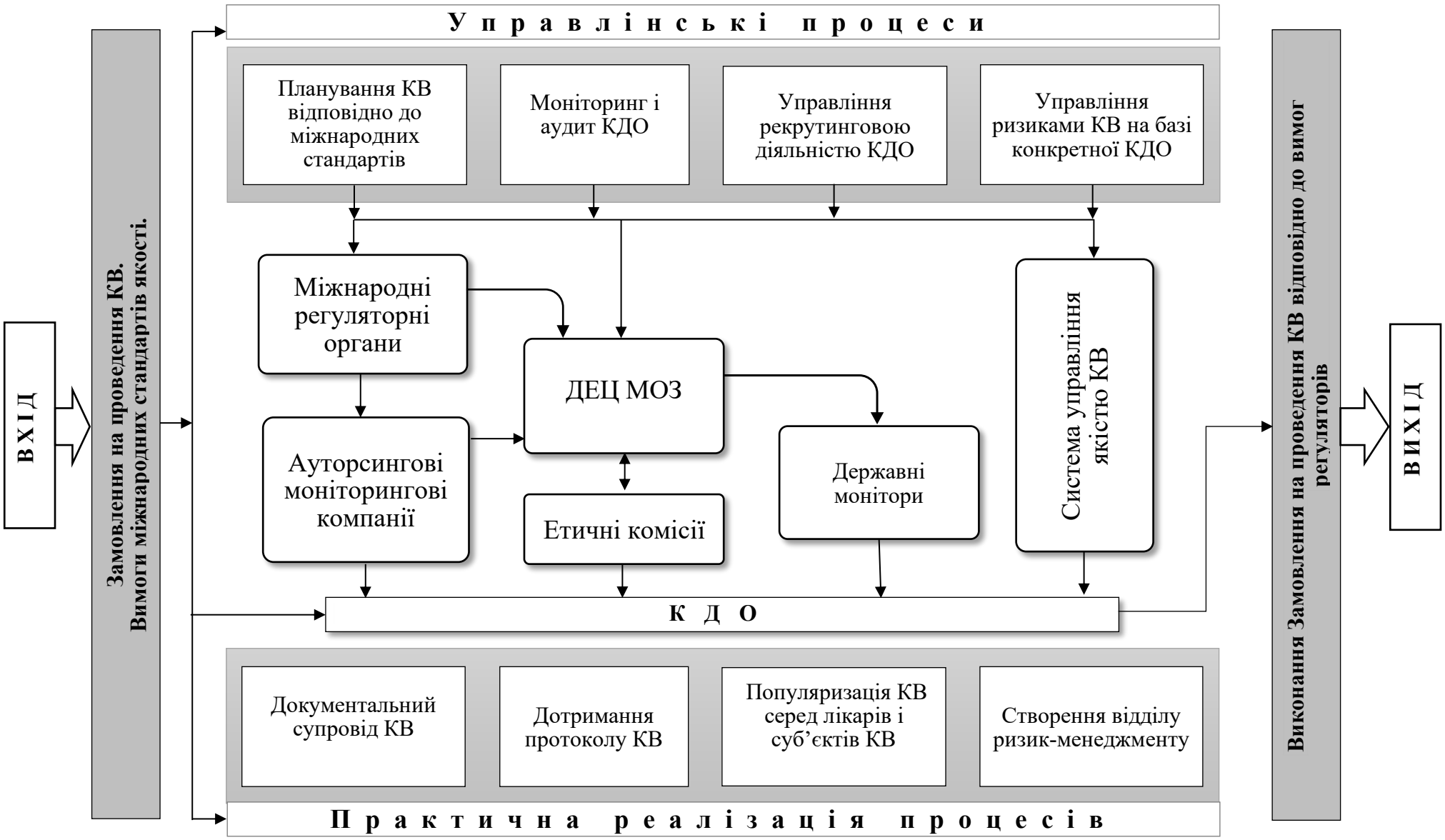


Рис. 3.4. Управлінська модель проведення КВ

Водночас, зважаючи на загальну недорегульованість сфери КВ ЛЗ в Україні, а відповідно – широке поле для трактувань будь-яких пропозицій до оптимізації регуляторної системи в Україні, було вирішено отримати експертну оцінку управлінської моделі проведення КВ в Україні з оптимізованою регуляторною системою.

Відповідно, було проведено якісницький етап дослідження методом експертних інтерв'ю з фахівцями у галузі КВ в Україні, що працюють у різних сферах всередині галузі, а саме: регуляторна, виконавча, виробники політик, – та є представниками різних стейкходерів всередині галузі КВ від регуляторних органів до спонсорів досліджень.

Для проведення експертних інтерв'ю було розроблено гайд (сценарій), за яким було проведено 6 напівструктурованих експертних інтерв'ю. Інтерв'ю були записані на аудіо та транскрибовані.

Отримані транскрипти було оброблено за допомогою методу узагальнення відповідей, після чого матеріали було проаналізовано та описано за допомогою методу аналітичного опису. Експертні оцінки управлінської моделі також були оброблені кількісно, а саме, було підраховано середні значення оцінок по кожному із критеріїв оцінювання.

Загалом, модель отримала досить високі бали за новизну, здійсненність та релевантність ситуації. Однак, є питання щодо її практичної користі вирішення реальних проблем охорони здоров'я та її впливу на управління ризиками. Методи та результати якісницького етапу було узагальнено в статті [101].

Деякі з рекомендацій експертів, що прямо стосувались управлінської моделі, представленої на рисунку 3.4 було адаптовано, а саме змінено методологічний підхід до візуалізації процесу управління при оптимізованій регуляторній системі, а саме блок «процеси» за IDEF0 замінено на блок

---

[101] Ященко М. В., Больман С. Ю. (2023). Експертна оцінка моделі менеджменту клінічних випробувань з оптимізованою регуляторною системою на рівні контрактної дослідницької організації. Актуальні проблеми економіки, № 8 (266), 6-18. doi: 10.32752/1993-6788-2023-1-266-6-18

«стейкхолдери».

В блоці «стейкхолдери» додатково розроблено схему взаємодії стейкхоледрів, а також:

- «державний монітор» видалено, адже цей процес належить стейкхолдеру «ДЕЦ»;
- «етичні комісії» замінено на «комісії з питань етики»;
- «КДО» замінено на «Спонсор або його уповноважена особа»;
- додано пункт «дослідники»;
- додано пункт «МОЗ»;
- додано пункт «МПВ»;
- додано пункт «пацієнт».

В блоці «управлінські процеси»

- Допрацьовано пункт «Планування КВ відповідно до міжнародних стандартів», формулювання замінено на «Планування КВ відповідно до адаптованих міжнародних стандартів»;
- Допрацьовано пункт «Моніторинг і аудит КДО», формулювання замінено на «Моніторинг і аудит виконавця КВ»;
- Допрацьовано пункт «Управління рекрутинговою діяльністю КДО», формулювання замінено на «Управління рекрутинговою діяльністю виконавця КВ»;
- Допрацьовано пункт «Управління ризиками КВ на базі конкретної КДО», формулювання замінено на «Управління ризиками КВ на базі виконавця КВ»;
- «Система управління якістю» перенесено в блок «управлінські процеси».

В блоці «Практична реалізація процесів»:

- Замінено пункт «Популяризація КВ серед лікарів і суб’єктів КВ» на «Інформування лікарів і суб’єктів про КВ»;
- «Створення відділу ризик-менеджменту» замінено на «Належне функціонування відділу ризик-менеджменту».

Адаптовано було блок «вхід», а саме формулювання «Замовлення на проведення КВ. Вимоги міжнародних стандартів якості.» було замінено на «Необхідність проведення КВ. Вимоги міжнародних стандартів якості.», також блок вихід, де «Виконання Замовлення на проведення КВ відповідно до вимог регуляторів» було замінено на «Завершення КВ відповідно до вимог регуляторів».

Оновлена адаптована версія моделі представлена на рисунку 3.5.

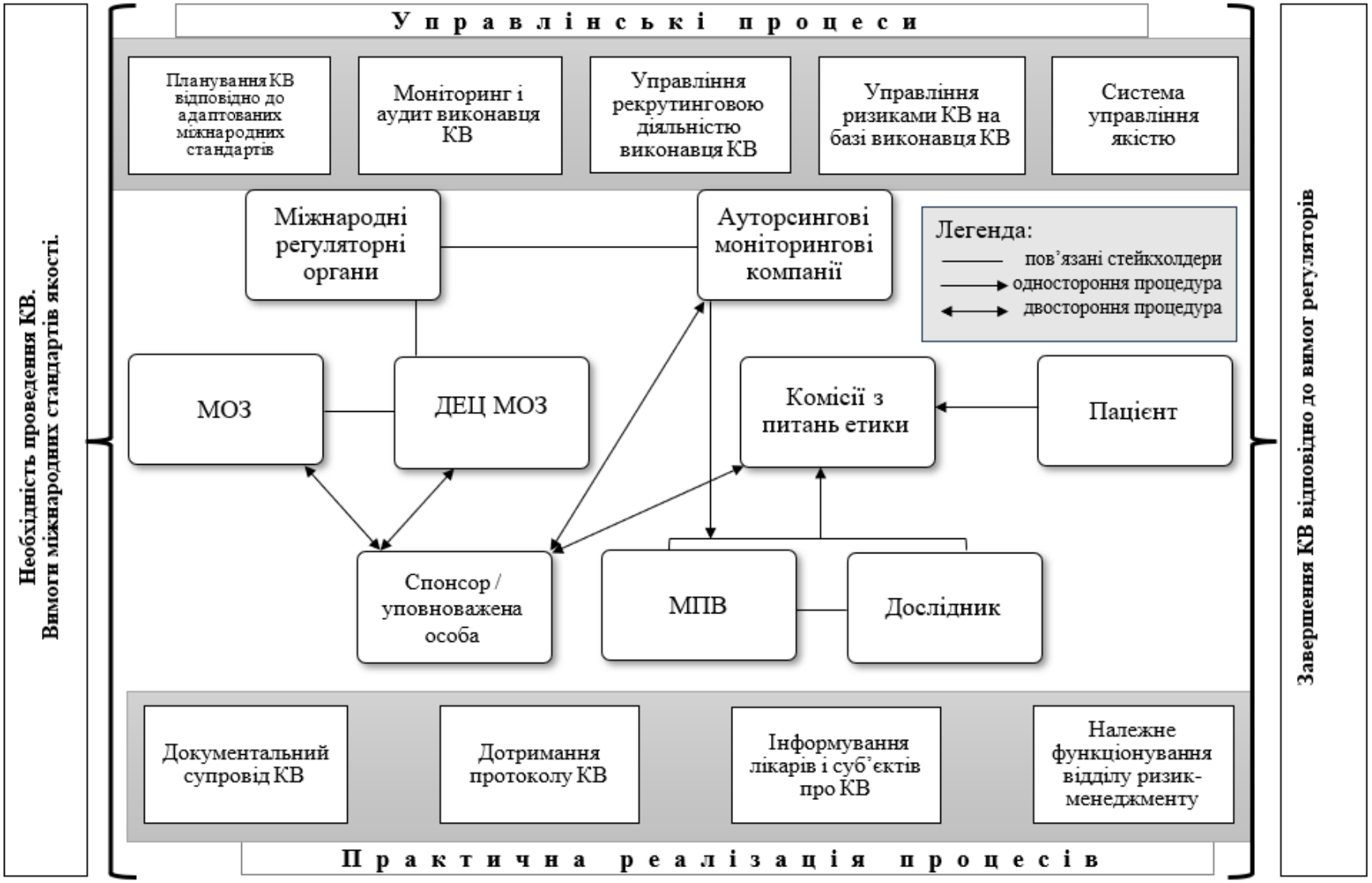


Рис.3.5. Оновлена адаптована версія управлінської моделі проведення КВ

Також внаслідок експертних інтерв'ю було з'ясовано, що експерти не мають спільної позиції відносно як відносно представленої моделі, так і відносно менеджменту КВ в цілому.

Тому було прийнято рішення про подальше оприлюднення моделі виключно з детальною пояснювальною запискою або іншим вичерпним текстовим коментарем для уникнення різночитань.

3.3. Рекомендації щодо оптимізації регуляторної системи клінічних випробувань лікарських засобів

Обіг ЛЗ є однією з найбільш жорстко регульованих сфер життєдіяльності суспільства з боку держави практично у всіх країнах світу. Фармацевтичний ринок потребує передбаченого мислення, заснованого на виявленні потенційних проблем при проведенні КВ [7].

Очевидно, що КВ в Україні сприяють розвитку клінічних баз за рахунок залучення позабюджетних коштів, а також розвитку та збереженню персоналу в системі охорони здоров'я країни (зберігають висококваліфікований медичний персонал у системі охорони здоров'я, дають лікарям можливість навчатися та працювати за найсучаснішими стандартами охорони здоров'я).

Крім того, в умовах важкої економічної ситуації важливо і те, що клінічні випробування забезпечують безкоштовний доступ до інноваційних препаратів та передових медичних технологій, які інакше були б недоступними для більшості хворих.

---

[7] Suprin, M., Chow, A., Pillwein, M., Rowe, J., Ryan, M., Rygiel- Zbikowska, B., Wilson, K. J., & Tomlin, I. Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. Therapeutic Innovation and Regulatory Science. 2019. № 53(1). P. 36 –44. https://doi.org/10.1177/2168479018817752

Закордонні інвестиції в сектор охорони здоров'я з боку фармацевтичних компаній дозволяють покращити торговельний баланс країни в цілому (експорт послуг), збільшити надходження фінансів в економіку та систему охорони здоров'я України.

З вищезазначеного випливає, що створення умов для формування та розвитку такої інфраструктури в Україні, а також наближення регуляцій галузі до світових стандартів, дасть змогу систематично долучатись до програм міжнародних досліджень, в тому числі – клінічних випробувань лікарських засобів.

Саме тому, збільшення потреби у вдосконаленні регуляторної системи КВ ЛЗ є прямим наслідком системних процесів, що спостерігаються у світовій та вітчизняній медико-фармацевтичній галузі.

Досліджуючи необхідність оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ в Україні, виявлено цілу низку фактів, що впливають на розвиток ринку КВ. Зокрема ведемо мову про:

- привабливість ринку КВ для інвесторів (спонсорів), що забезпечується:
    - наявністю преференцій і бонусів для організацій, що фінансують проведення КВ;
    - правовими рамками проведення КВ на території України;
    - прозорістю та тривалістю дозвільних процедур.
- існування необхідної, для сучасних КВ, зокрема біомедичних досліджень, необхідної інфраструктури, що інтегрує:
    - наявність спеціалізованих підрозділів, що відповідають за розвиток КВ на базі університетських клінік;
    - ефективність логістики процесів надання медичних послуг під час проведення КВ в медичних організаціях;
    - наявність відкритого реєстру даних КВ, які проводяться на території України;

- ефективність інформаційного супроводу КВ у професійному медичному середовищі в Україні та за кордоном.

- ефективність механізмів залучення лікарів у КВ, що передбачає розвиток:

- професійної компетентності лікарів медичних організацій у сфері методології КВ та належної клінічної практики;
- взаємовідносин в системі «лікар-пацієнт»;
- ефективності організаційних заходів щодо залучення лікарів до КВ.

Очевидно, що задля вирішення виявлених проблем необхідно розробляти дієві механізми оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ в Україні.

Для досягнення цієї мети, в рамках дослідження, здійснено детальний аналіз стану регуляторної системи України та її впливу на питання менеджменту КВ й виявлено низку потенційно життєздатних варіантів вирішення окресленого питання шляхом реалізації державної політики, а саме:

- підвищення привабливості ринку КВ України для вітчизняних та зарубіжних інвесторів;
- створення умов для формування та розвитку в Україні інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень, що дасть змогу долучатись до програм міжнародних КВ;
- впровадження ефективних механізмів залучення лікарів до КВ.

Окреслені вектори державної політики щодо покращення менеджменту КВ в Україні обрані нами, оскільки вони спрямовані на деактивацію більшості факторів та причин недостатнього розвитку ринку КВ в нашій країні. Розглянемо детальніше зміст окреслених векторів оновлення системи регулювання процесом організації та проведення КВ.

Підвищення привабливості ринку клінічних випробувань України для вітчизняних та зарубіжних інвесторів. Анонсований вектор сфокусований на

вирішенні проблеми низької кількості КВ, що проводяться на території України й на подоланні недоліків правового регулювання проведення КВ.

Результати огляду літератури вказують на те, що механізми, які зобов'язують та (або) стимулюють фармацевтичні компанії інвестувати в КВ, успішно практикуються в багатьох країнах, наприклад у Польщі, що є одним з найперспективніших представників країн Центральної та Східної Європи.

Стратегія лідерства цієї країни в Центральній та Східній Європі в галузі КВ заснована на цілій низці послідовних та витриманих заходів [102]. Тут здійснюється урядова підтримка багатоцентрових клінічних випробувань, що дозволяє з більшою ймовірністю зберігати кадровий склад системи охорони здоров'я Польщі та запобігати «витіканню мозку» за кордон та в інші сектори економіки.

Крім того, у цій країні дуже велика увага приділяється регіональній політиці. Розширення охоплення баз у Польщі відбувається за рахунок залучення середніх та малих клінік (як приватних, так державних та муніципальних). Ще одним аргументом за переймання досвіду Польщі є наявність меморандума про взаєморозуміння між ДЕЦ МОЗ і Управлінням реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних препаратів (URPL) Польщі [103].

Результати синтезу існуючого досвіду та наукових доказів доцільності оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ в Україні вказують на необхідність вживання наступних заходів:

---

[102] PwC. Clinical Trials in Poland. 2015. 66 p. URL: https://www.gcppl.org.pl/Portals/2/reports/Clinical-Trials-in-Poland_12-2015_FINAL.pdf (дата звернення: 23.08.2023).

[103] Підписано Меморандум про взаєморозуміння між Державним експертним центром МОЗ України та Управлінням реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних препаратів (URPL) Польщі. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. URL: https://www.dec.gov.ua/news/pidpysano-memorandum-pro-vzayemorozuminnya-mizh-derzhavnym-ekspertnym-czentrom-moz-ukrayiny-ta-upravlinnyam-reyestracziyi-likarskyh-zasobiv-medychnyh-vyrobiv-ta-bioczydnyh-preparativ-urpl-polshhi/ (дата звернення: 18.08.2023).

- впровадження механізмів, що зобов'язують потенційних спонсорів КВ (представництва зарубіжних фармацевтичних компаній, вітчизняні фармацевтичні компанії та ін.) інвестувати певну долю прибутку від продажу ЛЗ на території України для проведення мультицентрових КВ нових лікарських препаратів.

Вважаємо, що окреслені вектори оновлення регуляторних впливів слід розглядати не як додаткове навантаження на бізнес-структури, а – інвестування фармацевтичними компаніями у свій майбутній розвиток, оскільки проведення КВ нових препаратів на території України дозволить забезпечити їх подальшу реєстрацію та виведення на фармацевтичний ринок, створюючи умови для збільшення прибутку компаній, що інвестують у КВ [104];

- впровадження механізмів, що мотивують потенційних спонсорів (представництва зарубіжних фармацевтичних компаній, вітчизняні фармацевтичні компанії та ін.) фінансувати біомедичні дослідження, в тому числі в мультицентрових КВ на території України шляхом зниження податкового навантаження для компаній, які інвестують у КВ, а саме:

- створення сприятливих правових рамок та умов для проведення біомедичних досліджень, у тому числі міжнародних мультицентрових КВ, на території України на основі подальшої гармонізації з міжнародними стандартами та спрощення дозвільних процедур. На даний час відсутнє легальне (тобто закріплене в законі) визначення початку КВ, то організація сама повинна визначити для себе, що є початком випробування: укладання договору на його проведення, відкриття дослідницького центру організатором дослідження, постачання досліджуваного препарату у клініку чи іншу подію. У будь-якому випадку (і це є принциповою позицією ДЕЦ МОЗ під час

[104] Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine / ed. by L. D. Edwards, A. W. Fox, P. D. Stonier. Wiley-Blackwell, 2010. 816 p.

проведення контрольних заходів) ця дата не може бути пізнішою дати першого візиту першого учасника дослідження до медичної організації. Саме тому, ми пропонуємо узаконити визначення початку дослідження для уникнення невірних інтерпретацій з боку стейкхолдерів.

- встановлення єдиного дозвільного документа на проведення випробування. Наразі, ні позитивний експертний висновок ДЕЦ, ні його затвердження з боку МОЗ України не є дозвільним документом, достатнім для зовнішніх структур. в тому числі Державною Митною та Державною Податковою Службами України. За підпунктом «в» пункту 193.1 статті 193 Податкового кодексу України із змінами, що встановлює податок на додану вартість на постачання ДЛЗ на митну територію України в розмірі 7% [105] за наявності такого дозвільного документа на клінічне випробування. Але за відсутності єдиного зразка такого документа, фактична сплата податку на додану вартість відбувається в обсязі 20%, при тому, що компанія-спонсор продовжує фактично володіти ДЛЗ [106].
- врегулювання порядку проведення КВ та порядок застосування до лікарських засобів передової терапії (ATMPs). Тоді як саме ATMPs дедалі частіше стають об’єктами доклінічних та клінічних випробувань у світі. Вважається, що саме ці препарати створюють основу для розвитку нового вектора розвитку сучасної охорони здоров’я – 4P-медицини (predictive, preventive, personalized, participatory – прогностична, профілактична,

[105] Поліщук М. ПДВ на ліки для клінічних досліджень: чи варто чекати змін?. Аптека online. 9.02.2015. URL: https://www.apteka.ua/article/322371 (дата звернення: 21.08.2023).
[106] Податковий кодекс України : Кодекс України від 02.12.2010 р. № 2755-VI : станом на 3 верес. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2755-17#Text (дата звернення: 17.08.2023).

персоналізована, заснована на участі) [107]. Вважається, що саме ATMPs здатні призвести до прориву в терапії багатьох захворювань, які не мають нині ефективних методів лікування [108].

- встановлення однозначного і чіткого порядку видачі дозволу на проведення КВ комбінації ЛЗ – як щодо зареєстрованих ЛЗ (інтервенційних КВ IV фази), так і щодо незареєстрованих ЛЗ (коли КВ комбінації ЛЗ проводиться в рамках II та IV фази). Передбачаючи бар'єри підвищення привабливості ринку КВ України для вітчизняних та зарубіжних інвесторів, відзначимо можливість виникнення недостатньої ефективності запропонованих стимулів та преференцій. Тому варто забезпечити моніторинг запровадження пропонованих стимулюючих заходів у масштабах країни протягом перших 2-3 років з можливістю актуалізації оновлених механізмів за результатами моніторингу.

Створення умов для формування та розвитку в Україні ефективної інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень, що дозволяє включатися до програм міжнародних КВ.

Результати огляду літератури свідчить про те, що наявність ефективної інфраструктури щодо КВ є одним із ключових чинників, що забезпечують розвиток ринку КВ [109].

Задля реалізації згаданого вектору оновлення регуляторних впливів на організацію та проведення КВ доцільним вважаємо:

- уніфікацію вимог до роботи медичних організацій, які здійснюють проведення КВ ЛЗ, оскільки більшість клінічних аудитів

---

[107] Quaglini S., Sacchi L., Lanzola G., Viani N. Personalization and Patient Involvement in Decision Support Systems: current Trends. Yearb Med Inform. 2015. Vol. 10 (1). P. 106-118.
[108] Jorgensen J. T. Companion diagnostics: the key to personalized medicine. Foreword. Expert Rev Mol Diagn. 2015. Vol. 15 (2). P. 153-156.
[109] Hood L., Balling R., Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol*. 2012. Vol. 7 (8). P. 992-1001.

виявляють недоліки роботи МПВ. Наприклад, з 2017 по 2022 рік ДЕЦ було здійснено 227 клінічних аудитів з метою перевірки дотримання нормативних вимог та прав суб'єктів КВ. У 2022 році було проведено 28 клінічних аудитів, серед яких в 10 клінічних аудитах зауваження були несуттєвими, в 4 – суттєвими, в 2 – критичними. Тобто кожна друга перевірка виявила ті чи інші відхилення від норм [110];

- прийняття правових рамок, що визначають порядок створення та діяльності біобанків. За даними ресурсу Global Bank Directory, Tissue Banks, and Biorepositories –централізованого інформаційного ресурсу, що інтегрує дані про існуючі біобанки, у США налічується 513 біобанків, а в Європі – 270, у світі загалом існує трохи менше 1000 біобанків [111]. Пошук за ключовим словом «biobank» в базі клінічних випробувань США ClinicalTrials.gov виявляє сотні досліджень різного профілю, що мають у своїй основі створення біобанку [112]. Біобанки – це ключовий інструмент прогресу сучасної біології та медицини загалом, у тому числі створення лікарських засобів та методів діагностики, а також найважливіший ресурс персоналізованої медицини та інтеграції вітчизняної біомедичної науки у світовий процес досліджень та розробок [113];
- створення на базі університетських клінік медичних ЗВО (Заклади вищої освіти) Центрів персоналізованої медицини, що функціонують як центри високої якості (Excellence Centres), й відіграють ключову роль у проведенні біомедичних досліджень та трансферті результатів КВ, у тому числі результатів програм міжнародних досліджень,

---

[110] Інформаційна довідка про стан клінічних випробувань в Україні у період з 01.01.2022 по 31.12.2022. 21 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/infodovidka-shhodo-stanu-provedennya-kv-za-2022-rikmm.pdf (дата звернення: 26.08.2023).
[111] Global Biobank Directory, Tissue Banks and Biorepositories. URL: https://specimencentral.com/biobank-directory/ (дата звернення: 31.08.2023).
[112] Bersenev P.S., Couto F. Verter. Review of clinical trials & biobanks that harness cell therapy for regenerative medicine. CellR4. 2016. № 4 (3). P. 2080.
[113] Artene S.A., Ciurea M.E., Purcaru S.O., Tache D.E. et al. Biobanking in a constantly developing medical world. The Scientific World Journal. 2013. №6. P. 5-8.

у клінічну практику, методологічну та інституційну методологію КВ [114]. Створювати такі центри доцільно шляхом залучення до партнерства провідних зарубіжних наукових центрів, у ролі яких можуть виступати стратегічні партнери вітчизняних медичних ЗВО;

- створення ефективного дослідницького середовища в медичних організаціях на основі покращення ресурсного забезпечення, удосконалення логістики процесів надання медичних послуг під час проведення КВ, зокрема шляхом розробки документів, що встановлюють порядок роботи з конфіденційною інформацією під час проведення КД;
- подальшу цифровізацію процесу подання заявок на проведення КВ та створення реєстру клінічних випробувань, що проводяться на території України (з можливістю доступу до інформації про КВ у режимі Open Access). Так, реєстри КВ формуються у багатьох провідних країнах світу. Прикладом є ClinicalTrials.gov – реєстр клінічних випробувань, що проводяться у державних та приватних клініках США та інших країн; Реєстр клінічних випробувань Індії (http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/); Реєстр Клінічних Досліджень ЄС (https://www.clinicaltrialsregister.eu) та ін. Очевидно, що запуск національних реєстрів КВ з відкритою інформацією про активні КВ, сприяє зростанню кількості КВ й/або упровадженню обов’язкової умови реєстрації результатів КВ у міжнародних реєстрах [80] ;
- забезпечення ефективного інформаційного супроводу КВ у професійному медичному середовищі в Україні та за кордоном. Вважаємо, що доцільним є створення та запуск єдиного інформаційного ресурсу, який акумулюватиме всі аспекти, пов’язані з проведенням КВ, та орієнтуватиметься на задоволення інформаційних потреб всіх зацікавлених сторін: пацієнтів (потенційних та реальних учасників КВ), спеціалістів, що

---

[114] Denise C. Snydera, Rebecca N. Brouwera et al. Retooling institutional support infrastructure for clinical research. Contemporary Clinical Trials. 2016. № 48. P. 139-145.

[80] Choo T.L., Pung C. Attitudes, barriers and facilitators to the conduct of research in government hospitals: a cross-sectional study among specialists in government hospitals, northern states of Malaysia. Med J Malaysia. 2017. Vol. 1 № 72. P. 27-29.

планують взяти участь/беруть участь у КВ як дослідники, спонсорів КВ, експертних організацій, уповноважених регуляторних органів. Модератором такого ресурсу може бути держава чи громадська організація.

Головною перевагою такого ресурсу, на наш погляд, є скорочення відстані між пацієнтом та КВ, дослідниками та КВ. Потенційним бар'єром для реалізації другого вектору оновлення регуляторних впливів на процес організації та проведення КВ може стати, на наш погляд, відсутність коштів на необхідні інфраструктурні зміни та ресурсне забезпечення медичних організацій.

Тому, в розрізі сказаного, актуалізується необхідність забезпечення інтеграції медичних організацій з медичними ЗВО у межах формування науково-освітніх й практичних консорціумів (інтегрованих академічних медичних центрів). Учасники яких зможуть об'єднати свої зусилля і ресурси задля досягнення спільних цілей розвитку ринку КВ в Україні.

Вектор впровадження ефективних механізмів залучення лікарів до КВ необхідно зорієнтовувати на вирішенні проблеми низького рівня вмотивованості лікарів до участі в КВ та небажання пацієнтів залучатися до КВ. Результати огляду літератури вказують на те, що фінансові стимули є одним з найважливіших факторів, які забезпечують участь лікарів у дослідженнях [115].

Як переконують сучасні дослідники, для участі лікарів у КВ варто розширювати їх знання стосовно методології дослідження й біостатистики [116].

Результати синтезу існуючого досвіду зарубіжного менеджменту КВ та актуального стану менеджменту організації й проведення КВ в Україні

---

[115] Keinonen T., Keränen T., Klaukka T., Saano V. et al. Investigator barriers and preferences to conduct clinical drug trials in Finland: a qualitative study. Pharm World Sci. 2017. №25(6). P. 251 –259.

[116] Sumi E., Murayama T., Yokode M. A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital. BMC Med Educ. 2018. № 9. P. 75-79.

засвідчують доцільність реалізації низки кроків задля забезпечення третього вектору оновлення регуляторної системи, зокрема таких:

- підвищення компетентності лікарів медичних організацій (насамперед, медичних організацій обласного та міського рівня) з питань методології клінічних випробувань та GCP;
- стабілізація взаємин «лікар-пацієнт» на основі підвищення комунікативних навичок та компетенцій у галузі медичної етики;
- запровадження преференцій для пацієнтів у КВ;
- розробки рамки компетентностей лікаря, котрий може брати участь в КВ;
- залучення персоналу медичних організацій до процесу отримання поінформованої згоди пацієнта. Окреслені заходи вважаємо значущими. Оскільки усвідомлення пацієнтами користі від власної участі у КВ корелює з їх готовністю брати участь в таких дослідженнях [117];
- прийняття організаційних заходів щодо залучення лікарів медичних організацій до КВ на основі: ефективного тайм-менеджменту; перерозподілу функціоналу лікаря-дослідника на період проведення КВ; усунення «рутинних» процедур шляхом реорганізації та реструктуризації медичних організацій на основі цифровізації. Зазначимо, що основним фактором, який сприяє залученню лікарів до КВ, є потенційна можливість професійного розвитку [80].

Вважаємо, що перешкодою на шляху упровадження третього вектору оновлення регуляторної політики у сфері проведення та організації КВ може стати зниження мотивації лікарів під час переходу з однієї організації (де були ефективні організаційні умови для КВ) в іншу медичну організацію (де згадані фактори недостатньо ефективні). Тому, на наше переконання, варто

---

[117] Lazovski J., Losso M., Krohmal B., Emanuel E.J. et al. Benefits and burdens of participation in a longitudinal clinical trial. Empir Res Hum Res Ethics. 2009. № 4(3). С. 89 –97.

[80] Choo T.L., Pung C. Attitudes, barriers and facilitators to the conduct of research in government hospitals: a cross-sectional study among specialists in government hospitals, northern states of Malaysia. Med J Malaysia. 2017. Vol. 1 № 72. P. 27-29.

створити електронний ресурс, спрямований на облік діяльності лікарів як дослідників у КВ.

Необхідність оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ в Україні відбивається в переліку недоліків, усунення яких потребує реалізації низки реорганізаційних заходів, що, на наше переконання, доповнюють один одного. Кожен з яких базується на упровадженні конкретних трансформаційних дій.

Досліджуючи необхідність оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ в Україні, виявлено цілу низку фактів, що впливають на розвиток ринку КВ.

Зокрема ведемо мову про: привабливість ринку КВ для інвесторів (спонсорів), що забезпечується: наявністю преференцій і бонусів для організацій, що фінансують проведення КВ; правовими рамками проведення КВ на території України; прозорістю та тривалістю дозвільних процедур; існування необхідної для сучасних КВ, зокрема біомедичних досліджень, інфраструктури, що інтегрує: наявність спеціалізованих підрозділів, що відповідають за розвиток КВ на базі університетських клінік; ефективність логістики процесів надання медичних послуг під час проведення КВ в медичних організаціях; наявність відкритого реєстру даних КВ, які проводяться на території України; ефективність інформаційного супроводу КВ у професійному медичному середовищі в Україні та за кордоном; ефективність механізмів залучення лікарів у КВ, що передбачає розвиток: професійної компетентності лікарів медичних організацій у сфері методології КВ та належної клінічної практики; взаємовідносин в системі «лікар-пацієнт»; ефективності організаційних заходів щодо залучення лікарів до КВ.

Здійснено детальний аналіз стану регуляторної системи України та її впливу на питання менеджменту КВ й виявлено низку потенційно життєздатних варіантів вирішення окресленого питання шляхом реалізації державної політики, а саме: підвищення привабливості ринку КВ України для

вітчизняних та зарубіжних інвесторів; створення умов для формування та розвитку в Україні інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень, що дасть змогу долучатись до програм міжнародних КВ; впровадження ефективних механізмів залучення лікарів до КВ.

Висновки до розділу 3

У процесі обґрунтування напрямів оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту клінічних випробувань в Україні встановлено, що розвиток біомедицини потребує створення умов для формування та розвитку в Україні інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень, що дасть змогу долучатись до програм міжнародних КВ.

Розвиток в Україні інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень, що дасть змогу долучатись до програм міжнародних КВ сприятиме досягненню цілого ряду наукових та медичних цілей, які функціонують безперервно та паралельно, доповнюють одна одну, охоплюючи всі рівні організації системи охорони здоров'я – від одиночних молекул до популяції та від профілактики до реабілітації. До напрямів оптимізації регуляторної системи для покращення менеджменту КВ віднесено забезпечення можливостей для усіх зацікавлених сторін контролювати процес проведення КВ ЛЗ й мінімізацію відхилень від протоколу КВ. Доцільним, на наш погляд, є перегляд періодичності надання звіту про безпеку досліджуваного лікарського засобу або медичного виробу, виходячи зі ступеня потенційного ризику.

Запропонована система проведення КВ в Україні відображає потенційно життєздатні варіанти вирішення окресленого питання шляхом реалізації державної політики, а саме: підвищення привабливості ринку КВ України для вітчизняних та зарубіжних інвесторів; створення умов для формування та розвитку в Україні інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень, що дасть змогу долучатись до програм міжнародних КВ; впровадження ефективних механізмів залучення лікарів до КВ й інтегрує необхідність вирішення проблем управління клінічними випробуваннями крізь призму застосування регуляторної системи: необхідність удосконалення існуючої регуляторної системи КВ в

Україні у відповідності до вимог світових регуляторів, що передбачає необхідність дотримання окреслених векторів розвитку регуляторних механізмів; створення ефективного дослідницького середовища в медичній організації на основі покращення ресурсного забезпечення, удосконалення логістики процесів надання медичних послуг під час проведення КВ, зокрема шляхом розробки документів, що встановлюють порядок роботи з конфіденційною інформацією під час проведення КД; подальшу цифровізацію процесу подання заявок на проведення КВ та створення реєстру клінічних випробувань, що проводяться на території України та ін. Її впровадження у діяльність різних КДО може супроводжуватися зміною послідовності окремих операцій та функціональними доповненнями, що відображатимуть специфіку їхнього організаційного формування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні здійснено ґрунтовний аналіз регуляторної системи проведення клінічних випробувань в Україні крізь призму виконання клінічного випробування на рівні контрактної дослідницької організації. Результати дослідження дали змогу підтвердити гіпотезу, досягнути поставлених завдань та узагальнити наступні висновки:

1. Аналіз наукової літератури та світових і вітчизняних регуляторних практик управління клінічними випробуваннями показав:

- регуляторна система є базовим фактором впливу на клінічну цінність лікарських засобів та покликана гарантувати, зокрема, мінімізацію ризиків для пацієнтів;
- регуляторні практики в кожній розглянутій країні регулюють та впливають на внутрішній організаційний менеджмент клінічних випробувань на рівні контрактних дослідницьких організацій;
- політика регулятора в кожній країні визначає характерні особливості виведення на ринок лікарських засобів, формує середовище та правила, в рамках яких працюють учасники галузі;
- інструментами підтримки клінічних випробувань можуть виступати державні фонди, цільові гранти для вчених, програми розвитку дослідницької інфраструктури;
- існує тенденція до посилення регуляторного контролю, координації дій та рішень регуляторів на розвинених ринках клінічних випробувань, які у свою чергу суттєво впливають на розвиток регуляторів у країнах, що розвиваються;

- встановлення єдиних правил розробки та розповсюдження медикаментів на глобальному рівні за моделлю одного з регуляторів здатне принести серйозні економічні вигоди.

2. Встановлено та систематизовано ключові проблеми менеджменту клінічними випробуваннями крізь призму застосування регуляторної системи в Україні на рівні контрактної дослідницької організації, а саме:

- в частині стандартизації регуляторних практик: суттєва, але не повна гармонізація регуляторних практик та політик з домінуючими практиками розробки та розповсюдження медикаментів на глобальному рівні (EMA та FDA), що є бар'єром для безпосереднього використання результатів клінічних випробувань в Україні, проведених за локальними регуляторними стандартами, для реєстрації лікарських засобів на закордонних ринках;
- в частині нормативно-правового регулювання: відсутність внормованого зразка єдиного дозвільного документа на проведення КВ, який би враховував в тому числі, визначення початку клінічного випробування, нестача вичерпних вимог до діяльності місць проведення випробування в процесі виконання клінічних випробувань, значний регуляторний тиск при включенні у клінічні випробування вразливих груп осіб, затримка імплементації нормативно-правових актів, що сприяли би поліпшенню інвестиційного клімату в Україні;
- в частині організаційної спроможності до синхронізації менеджменту окремої контрактної дослідницької організації з реагуванням регулятора на низку сучасних ризиків, на прикладі змін, зумовлених пандемією коронавірусної хвороби COVID-19 в 2020-2023 роках та повномасштабним вторгненням російської федерації на територію України.

3. В результаті вивчення міжнародного досвіду було встановлено найкращі регуляторні практики для реалізації потенціалу регуляторної системи з менеджменту клінічних випробувань на рівні контрактної дослідницької організації в Україні, а саме: преференції та бонуси для організацій, що фінансують проведення клінічних випробувань; чіткі правові рамки проведення клінічних випробувань; прозорість та тривалість дозвільних процедур, введення дозволу на проведення клінічних випробувань за замовчанням; існування необхідної для сучасних клінічних випробувань інфраструктури (наприклад, університетських клінік); наявність відкритого реєстру даних клінічних випробувань; ефективність інформаційного супроводу клінічних випробувань у професійному медичному середовищі; ефективність механізмів залучення лікарів у клінічні випробування, що передбачає розвиток професійної компетентності лікарів у сфері методології клінічних випробувань та належної клінічної практики; взаємовідносин в системі «лікар-пацієнт»; ефективність організаційних заходів щодо залучення лікарів до клінічних випробувань.

4. Розкрито аспекти ризик-менеджменту як основоположного інструменту забезпечення якості виконання клінічного випробування на рівні контрактної дослідницької організації. Зокрема, нами запропоновано посилити механізми зниження ризиків для якості проведення клінічного випробування на рівні контрактної дослідницької організації шляхом використання інструментів управління даними, що дозволить суттєво знизити кількість відхилень від протоколу клінічного випробування.

5. На основі проведеного дослідження розроблено управлінську модель проведення клінічних випробувань на рівні контрактної дослідницької організації відповідно до вимог GxP та міжнародних стандартів якості ISO в умовах оптимізації регуляторної системи менеджменту клінічних випробувань в Україні.

Запропонована управлінська модель проведення клінічних випробувань є сукупністю взаємопов’язаних логістичних підпроцесів,

функцій, операцій та зв’язків між ними, послідовність виконання яких є запорукою належного рівня організації проведення клінічних випробувань.

Модель дозволить виявити та ідентифікувати можливі ризики у діяльності спонсора та контрактних дослідницьких організацій, що дозволить своєчасно розробляти заходи, спрямовані на їх попередження та мінімізацію, підвищити оперативність реагування на суттєві управлінські ризики, а також забезпечувати моніторинг та контроль за ефективністю управління цими ризиками під час проведення клінічних випробувань.

Модель апробована в менеджменті клінічних випробувань на рівні контрактних дослідницьких організацій в Україні та ЄС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. / ed. by W. H. Organization. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2007. 409 p.
2. Посылкина О. В., Хромых А. Г. Имплементация процессных технологий как фактор повышения качества и эффективности управления логистикой клинических исследований. URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/6199/1/Имплементация%20процессных%20технологий%20как%20фактор%20повышения%20качества%20и%20эффективности%20управления%20логистикой%20клинических%20исследований.pdf (дата звернення: 20.06.2022)
3. Faizullabhoy M., Wani G. Contract research organization market – by service type (early phase development, clinical research, laboratory, regulatory consulting), by therapeutic area (oncology, clinical pharmacology, cardiology, infectious disease, neurology), end-use – forecast to 2032. 2023. 287 p. URL: https://www.gminsights.com/industry-analysis/contract-research-organization-cro-market (дата звернення: 21.08.2023).
4. Contract research organization (CRO) market size & share, trends analysis forecast 2028. 2022. 219 p. URL: https://www.fnfresearch.com/contract-research-organization-cro-market (дата звернення: 18.08.2023).
5. Regulatory science manual / A. A. Moghissi et al. 2018. 81 p. URL: https://nars.org/wp-content/uploads/2020/04/RSI_Reg-Sci-Manual.pdf (дата звернення: 25.08.2023).
6. Strengthening a Workforce for Innovative Regulatory Science in Therapeutics Development: Workshop Summary. THE NATIONAL ACADEMIES PRESS, 2012. 118 p. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91502/pdf/Bookshelf_NBK91502.pdf (дата звернення: 21.08.2023).

7. Suprin, M., Chow, A., Pillwein, M., Rowe, J., Ryan, M., Rygiel-Zbikowska, B., Wilson, K. J., & Tomlin, I. Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. 2019. № *53*(1). P. 36 –44. https://doi.org/10.1177/2168479018817752

8. Tantsyura V., Dunn I. M. C., Waters J., Fendt K., Kim Y. J., Viola D., Mitchel J. Extended Risk-Based Monitoring Model, On-Demand Query-Driven Source Data Verification, and Their Economic Impact on Clinical Trial Operations. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. 2016. №. *50*(1). P. 115 –122. https://doi.org/10.1177/2168479015596020

9. Advancing Regulatory Science at FDA: FOCUS AREAS OF REGULATORY SCIENCE (FARS). 2022. 68 p. URL: https://www.fda.gov/media/161381/download (дата звернення: 26.08.2023).

10. Investigational new drug (IND) application. U.S. Food and Drug Administration. URL: https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application (дата звернення: 21.08.2023).

11. NEWDIGS offers comment on CMS Proposed Rule supporting Value-Based Purchasing, July 20th, 2020. URL: https://cbi.mit.edu/newdigs-offers-comment-on-cms-proposed-rule-supporting-value-based-purchasing-july-20th-2020/ . (дата звернення: 14.12.2021 р.)

12. Road map to 2015 The European Medicines Agency’s contribution to science, medicines and health. 2015. 28 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/road-map-2015-european-medicines-agencys-contribution-science-medicines-health_en.pdf (дата звернення: 21.08.2023).

13. Колодєзна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів : дис. … д-ра філософії в галузі фармацевтики : 22. Харків, 2020. 255 с.

14. Власенко Ю. В. Проектно-ориентированный подход к разработке готовых лекарственных средств на примере дженерикого многокомпонентного препарата, содержащего амоксицилин и клавулановую кислоту. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. №. 1. С. 30 –36.

15. FDA and Accelerating the Development of New Pharmaceutical Therapies. U.S. Food & Drug Administration. URL: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-pilot-program-help-further-accelerate-development-rare-disease-therapies (дата звернення: 16. 12.2021 р.).

16. Schulthess D. et al Medicine adaptive pathways to patients (MAPPs): using regulatory innovation to defeat Eroom's law. *Chinese clinical oncology*. 2014. Vol. 3. № 2. URL: http://cco.amegroups.com/article/view/3841/4754 (дата звернення: 03.12.2021 р.).

17. ICH harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical development Q8(R2). 2009. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf (дата звернення: 14.12.2021 р.)

18. Ратушна К. Л., Зупанець К. О., Доброва В. Є. Обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. Т. 4, № 30. С. 32 –37.

19. Доброва В. Є., Зупанець К. О., Ратушна К. Л. Розробка методичних підходів до створення стандартних операційних процедур на місці проведення клінічного випробування. *Клінічна Фармація*. 2013. Т.3, №17. С. 16 –20.

20. ICH guideline Q9 on quality risk management. 2015. 20 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf (дата звернення: 30.08.2023).

21. Guidance for industry Q8(R2) pharmaceutical development. 2009. 29 p. URL: https://www.fda.gov/media/71535/download (дата звернення: 29.08.2023).

22. Kuglin F. A. Pharmaceutical Supply Chain: Drug Quality and Security Act. CRC Press; 1st edition (July 29, 2015).

23. The EMA increases transparency of clinical trial data – EPF statement. *Europian Patient Forum*. URL: https://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/clinicaltrials/epf-statement-ct-ema-policy_2014.pdf (дата звернення: 03.12.2021).

24. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009. Vol. 8, no. 12. P. 959 –968. URL: https://doi.org/10.1038/nrd2961 (дата звернення: 21.08.2023).

25. Sullivan T. NEJM The Private Sector Discoveries Account for 79 – 90% of Pharmaceutical Products. *Policy & Medicine.* 05.05.2018. URL: https://www.policymed.com/2011/02/nejm-the-private-sectordiscoveries-account-for-79-90-of-pharmaceutical-products.html (дата звернення: 18.12.2021 р.)

26. Labrie Y. What Role Do the Public and Private Sectors Play in Pharmaceutical Innovation? *Montreal Economic Institute*. September 2014. URL: https://www.iedm.org/sites/default/files/pub_files/note0814_en.pdf (дата звернення: 18.12.2021 р.).

27. Шумпетер Й. А. Теорія економічного розвитку: Дослідження прибутків, капіталу, кредиту, відсотка та економічного циклу / пер. з англ. В. Старко. Вид. дім «Києво-Могил. акад.», 2011. 242 с.

28. Kurniawati D., Yuliando H. Productivity Improvement of Small Scale Medium Enterprises (SMEs) on Food Products: Case at Yogyakarta Province, Indonesia. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*. 2015. Vol. 3. P. 189 –194. URL: https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2015.01.037 (дата звернення: 21.08.2023).

29. Gilardi F. Policy credibility and delegation to independent regulatory agencies: a comparative empirical analysis. *Journal of European Public Policy*. 2002. Vol. 9 № 6. P. 873 –893. URL: https://doi.org/10.1080/1350176022000046409 (дата звернення: 20.08.2023).

30. Puig-Junoy J. Impact of european pharmaceutical price regulation on generic price competition. *PharmacoEconomics*. 2010. Vol. 28, no. 8. P. 649 – 663. URL: https://doi.org/10.2165/11535360-000000000-00000 (дата звернення: 19.08.2023).

31. Singh V., Chakraborty K., Vincent L. Pharmaceutical patenting trends on drugs and lifestyle diseases: an analysis of Indian and global status. *Current Science*. 2017. Vol 113. № 4. P. 725 –732.

32. Olson M. K. Managing delegation in the FDA: reducing delay in new-drug review. *Journal of health politics, policy and law*. 2004. Vol. 29, no. 3. P. 397 –430. URL: https://doi.org/10.1215/03616878-29-3-397 (дата звернення: 21.08.2023).

33. Minie M. et al. CANDO and the infinite drug discovery frontier. *Drug Discovery Today*. 2014. Vol 19. № 9. P. 1353 – 1363. URL: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.018 (дата звернення: 18.08.2023).

34. OECD. Health at a Glance 2015: OECD Indicators, *OECD Publishing*. 2015, Paris, URL: https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en (дата звернення: 19.08.2023).

35. Common fund strategic planning report. 2015. 21 p. URL: https://commonfund.nih.gov/sites/default/files/2015%20Common%20Fund%20Strategic%20Planning%20Report_final%20-%20508.pdf (дата звернення: 26.08.2023).

36. Creating markets in ukraine: country private sector diagnostic. International Finance Corporation, 2020. 154 p. URL: https://pppagency.me.gov.ua/wp-content/uploads/2021/08/cpsd-ukraine.pdf (дата звернення: 29.08.2023).

37. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР : станом на 17 верес. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text (дата звернення: 22.11.2021 р.).

38. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 : станом на 29 серп. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text (дата звернення: 21.08.2023).

39. Про захист персональних даних : Закон України від 01.06.2010 р. № 2297-VI : станом на 27 жовт. 2022 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text (дата звернення: 26.12.2021).

40. Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use : Directive of 01.01.2022. *Official Journal*. 2001. 1 May. P. 34 –44. URL: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj (дата звернення: 25.03.2022).

41. Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use : Directive of 6.11.2001. URL: ttps://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/dir_2001_83_cons_2012_en_0.pdf (дата звернення: 25.08.2023).

42. Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC): Regulation of 12.12.2006. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901 (дата звернення: 21.08.2023).

43. Regulation (EC) No 1902/2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use: Regulation of 20.12.2006. URL: https://eur-

lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1902 (дата звернення: 21.08.2023).

44. WMA international code of medical ethics. URL: https://web.archive.org/web/20100428131219/http:/www.wma.net/en/30publications/10policies/c8/index.html (дата звернення: 18.08.2023).

45. Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII : станом на 1 жовт. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text (дата звернення: 26.12.2021).

46. Про електронні документи та електронний документообіг : Закон України від 22.05.2003 р. № 851-IV : станом на 1 серп. 2022 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/851-15#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

47. Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах : Закон України від 05.07.1994 р. № 80/94-ВР : станом на 1 лип. 2022 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80/94-вр#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

48. Про інформацію : Закон України від 02.10.1992 р. № 2657-XII : станом на 27 лип. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

49. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення : Закон України від 19.10.2017 р. № 2168-VIII : станом на 1 січ. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text (дата звернення: 26.12.2021 р.)

50. Про утворення Національної служби здоров'я України : Постанова Каб. Міністрів України від 27.12.2017 р. № 1101 : станом на 1 лип. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-п#Text (дата звернення: 14.12.2021 р.)

51. Котвицкая А., Кубарева И., Волкова А. Фармацевтическое право и законодательство : учеб. пособие для соискателей высш. образования

по спец. «Фармация, промышленная фармация» / ред. А. Котвицкая. Харьков : Золотые страницы, 2017. 224 с.

52. Статут Державного підприємства "Державний експертний центр України" : Наказ МОЗ України від 02.07.2021 р. № 1347. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/statut.pdf (дата звернення: 23.08.2023).

53. Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) : Закон України від 30.03.2020 р. № 539-IX : станом на 29 груд. 2020 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/539-20#Text (дата звернення: 14.12.2021 р.)

54. Оновлені рекомендації щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів в умовах подовженого карантину в Україні. *Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України*. URL: https://www.dec.gov.ua/announcement/onovleni-rekomendacziyi-shhodo-provedennya-klinichnyh-vyprobuvan-likarskyh-zasobiv-v-umovah-podovzhenogo-karantynu-v-ukrayini/ (дата звернення: 14.12.2021).

55. Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95. URL: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ9538 (дата звернення: 24.08.2023).

56. ICH E6 (R2) Good clinical practice – Scientific guideline ICH. December 2016. April. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf . (дата звернення: 25.08.2023)

57. Зупанець К.О., Доброва В.Є., Колодєзна Т.Ю. Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 2 (95). С. 93 – 97.

58. Dimasi J. The Cost of Biopharmaceutical R&D: is Biotech Different? *Managerial and Decision Economics*. 2017. № 28. P. 469 –79.

59. Hansen H., Grabowski G. The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs. *Journal of Health Economics. 2013.№* 22. P. 151 – 185.

60. Pammolli F., Magazzini L., Riccaboni M. The Productivity Crisis in Pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018. №10. P. 428-438.

61. Wouters O. J., McKee M., Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*. 2020. Vol. 323, no. 9. P. 844. URL: https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166 (дата звернення: 26.08.2023).

62. European Commission. 2018. EC Joint Research Center's 2010 Scoreboard presentation from 23/10/2018, p. 9.

63. Yves Geysels, Christopher A. Bamford, Richard H. Corr. The New European Union Regulation for Clinical Trial. *Clinical researcher*. 2017. №3. P. 30-37.

64. *European Commission portal*. URL: http://ec.europa.eu/ (дата звернення: 25.03.2022).

65. Online database of clinical research studies. URL: https://clinicaltrials.gov/ (дата звернення: 25.08.2023).

66. EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (дата звернення: 25.08.2023).

67. Бондарчук И. Мировые стандарты клинических исследований: состоялся 1-й Киевский клинический форум. *Аптека online*. 2017. 4 груд. URL: https://www.apteka.ua/article/435992 (дата звернення: 14.12.2021).

68. WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. *WHO*. URL: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments (дата звернення: 25.08.2023).

69. Council adopts new rules on clinical trials. Council of the European Union press release, 2014. URL: https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/142181.pdf. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

70. EU Directive vs EU Regulation: what's the difference? URL: https://www.enhesa.com/resources/article/no-specialisation/eu-directive-vs-eu-regulation-whats-the-difference/. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

71. Europe 2020. A strategy for smart, sustainable and inclusive growth.COM(2010). 2020, 3.3.2010.

72. Clinical Trials Regulation. *EMA*. URL: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation (дата звернення: 28.08.2023).

73. Proposal for a Regulation of the European parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2012, URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012PC0369 (дата звернення: 25.08.2023 р.).

74. Regulation (EU) No 536/2014 of the European parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use. URL: https://ec.europa.eu/. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

75. Regulation № 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European Union*. 2014. № 158. P. 1-76.

76. Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. URL: https://www.iqwig.de/de/sich-beteiligen/stellung-nehmen.3071.html. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

77. Draft proposal for an addendum, on transparency, to the Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited от 20.01.2015 г.

URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/0ther/2015/01/WC500180618.pdf. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

78. Maier-Rigaud R. Between transparency and secrecy. *Bonn : FriedrichEbert-Stiftung, Dep. for Economic and Social Policy*. 2015. P. 4. URL: http://libraryfes.de/pdf-files/wiso/11151.pdf. (дата звернення: 25.03.2022 р.).

79. Bland J. M. Cluster randomised trials in the medical literature: two bibliometric surveys. *BMC Medical Research Methodology*. 2004. Vol. 4, №1. URL: https://doi.org/10.1186/1471-2288-4-21 (дата звернення: 21.08.2023).

80. Choo T.L., Pung C. Attitudes, barriers and facilitators to the conduct of research in government hospitals: a cross-sectional study among specialists in government hospitals, northern states of Malaysia. *Med J Malaysia*. 2017. Vol. 1 № 72. P. 27-29.

81. Стратегія розвитку системи охорони здоров’я до 2030 року : Проєкт Розпорядж. Каб. Міністрів України від 23.02.2022 р. URL: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/Стратегія/UKR%20Health%20Strategy%20Feb%2024.2022.pdf (дата звернення: 22.08.2023).

82. E. J. Mitchell et al. It is unprecedented: trial management during the COVID-19 pandemic and beyond. *Trials*. 2020. Vol. 21, no. 1. URL: https://doi.org/10.1186/s13063-020-04711-6 (дата звернення: 29.08.2023).

83. Holt E. Clinical triallists in Ukraine determined to continue. *The Lancet*. 2022. Vol. 399, no. 10336. P. 1680 –1681. URL: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00773-5 (дата звернення: 21.08.2023).

84. M. Yashchenko et al. Continuity of operations over repeated crises. Case study of the biggest Ukrainian CRO. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2022. P. 101047. URL: https://doi.org/10.1016/j.conctc.2022.101047 (дата звернення: 23.08.2023).

85. Kim J. H., Scialli A. R. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicological Sciences*. 2011. Vol. 122,

no. 1. P. 1 –6. URL: https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088 (дата звернення: 20.08.2023).

86. Code of Federal Regulations Title 21. *Code of Federal Regulat*ions. 2012. 1 April. Vol. 5, Sec. 312.

87. Guidance for Industry. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Questions and Answers (R1). ICH. 2013. January. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM336889.pdf. (дата звернення: 20.06.2022)

88. Code of Federal Regulations Title 21. *Code of Federal Regulations*. 2012. 1 April. Vol. 8, Sec. 812. URL: http:// www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=812&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.9.1. (дата звернення: 20.06.2022)

89. Data and Safety Monitoring Guideline. *University of Medicine and dentistry of New Jersey Guidelines*. URL: https://www.nidcr.nih.gov/research/human-subjects-research/toolkit-and-education-materials/interventional-studies/data-and-safety-monitoring-board-guidelines. (дата звернення: 20.06.2022)

90. Guidance for Industry. Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects. *Procedur*al. 2009. October. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf. (дата звернення: 20.06.2022)

91. Protocol Deviations and Violations. *NIH IRB Professional Administrators Committee Regulatory Process Workgroup*. 2005. URL: https://www.genome.gov/Pages/Research/Intramural/IRB/Deviation_Violation_examples8-07.pdf (дата звернення: 20.08.2023)

92. Mollah H., Baseman H. S., Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. Wiley, 2013. 432 p.

93. European Commission. European Research Infrastructures: what Research Infrastructures are, what the Commission is doing, strategy areas,

funding and news. URL: https://ec.europa.eu/research/infrastructures/index.cfm?pg=home. (дата звернення: 20.06.2022)

94. ESFRI official website. URL: https://www.esfri.eu/. (дата звернення: 20.06.2022)

95. Посилкіна О. В., Зупанець І. А., Хромих А. Г., Ніколаєва В. В. Методичні засади оцінки ефективності діяльності і конкурентоспроможності контрактно-дослідних організацій з надання логістичних послуг у сфері клінічних досліджень. *Клінічна фармація*. 2012. Т. 16, № 4. С. 17-24.

96. Тесленко И. А., Белоцерковский М. В., Косов М. Н. Пути минимизации систематических отклонений от протокола клинического исследования. *Качественная Клиническая Практика*. 2013. № 1. С. 78-84.

97. Galliers R. A Manifesto for Information Management Research. *British Journal of Management*. 1995. Vol.6. P.45-52.

98. Koontz, L. Information Management: challenges in Implementing an Electronic Records Archive. *United States Government Accountability Office*. May 14, 2008. P.1-17.

99. Посилкіна О. В., Зупанець І. А., Хромих А. Г. Актуальні проблеми розвитку клінічної логістики в Україні. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2012. Т. 22. № 2. С. 78-85.

100. Окландер М. Логістична система підприємства : монографія. Одеса : Астропринт., 2004. 312 с.

101. Ященко М. В., Больман С. Ю. (2023). Експертна оцінка моделі менеджменту клінічних випробувань з оптимізованою регуляторною системою на рівні контрактної дослідницької організації. Актуальні проблеми економіки, № 8 (266), 6-18. doi: 10.32752/1993-6788-2023-1-266-6-18

102. PwC. Clinical Trials in Poland. 2015. 66 p. URL: https://www.gcppl.org.pl/Portals/2/reports/Clinical-Trials-in-Poland_12-2015_FINAL.pdf (дата звернення: 23.08.2023).

103. Підписано Меморандум про взаєморозуміння між Державним експертним центром МОЗ України та Управлінням реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних препаратів (URPL) Польщі. *Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України*. URL: https://www.dec.gov.ua/news/pidpysano-memorandum-pro-vzayemorozuminnya-mizh-derzhavnym-ekspertnym-czentrom-moz-ukrayiny-ta-upravlinnyam-reyestracziyi-likarskyh-zasobiv-medychnyh-vyrobiv-ta-bioczydnyh-preparativ-urpl-polshhi/ (дата звернення: 18.08.2023).

104. Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine / ed. by L. D. Edwards, A. W. Fox, P. D. Stonier. Wiley-Blackwell, 2010. 816 p.

105. Поліщук М. ПДВ на ліки для клінічних досліджень: чи варто чекати змін?. *Аптека online*. 9.02.2015. URL: https://www.apteka.ua/article/322371 (дата звернення: 21.08.2023).

106. Податковий кодекс України : Кодекс України від 02.12.2010 р. № 2755-VI : станом на 3 верес. 2023 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2755-17#Text (дата звернення: 17.08.2023).

107. Quaglini S., Sacchi L., Lanzola G., Viani N. Personalization and Patient Involvement in Decision Support Systems: current Trends. *Yearb Med Inform*. 2015. Vol. 10 (1). P. 106-118.

108. Jorgensen J. T. Companion diagnostics: the key to personalized medicine. *Foreword. Expert Rev Mol Diagn*. 2015. Vol. 15 (2). P. 153-156.

109. Hood L., Balling R., Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol*. 2012. Vol. 7 (8). P. 992-1001.

110. Інформаційна довідка про стан клінічних випробувань в Україні у період з 01.01.2022 по 31.12.2022. 21 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/infodovidka-shhodo-stanu-provedennya-kv-za-2022-rikmm.pdf (дата звернення: 26.08.2023).

111. Global Biobank Directory, Tissue Banks and Biorepositories. URL: https://specimencentral.com/biobank-directory/ (дата звернення: 31.08.2023).

112. Bersenev P.S., Couto F. Verter. Review of clinical trials & biobanks that harness cell therapy for regenerative medicine. *CellR4*. 2016. № 4 (3). P. 2080.

113. Artene S.A., Ciurea M.E., Purcaru S.O., Tache D.E. et al. Biobanking in a constantly developing medical world. *The Scientific World Journal*. 2013. №6. P. 5-8.

114. Denise C. Snydera, Rebecca N. Brouwera et al. Retooling institutional support infrastructure for clinical research. *Contemporary Clinical Trials*. 2016. № 48. P. 139-145.

115. Keinonen T., Keränen T., Klaukka T., Saano V. et al. Investigator barriers and preferences to conduct clinical drug trials in Finland: a qualitative study. *Pharm World Sci*. 2017. №25(6). P. 251 –259.

116. Sumi E., Murayama T., Yokode M. A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital. *BMC Med Educ*. 2018. № 9. P. 75-79.

117. Lazovski J., Losso M., Krohmal B., Emanuel E.J. et al. Benefits and burdens of participation in a longitudinal clinical trial. *Empir Res Hum Res Ethics*. 2009. № 4(3). С. 89 –97.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Ященко М. В., Юрочко Т. П., Сорока І. М. THE INFLUENCE OF THE REGULATORY SYSTEM ON THE STUDY DESIGN AND DATA MANAGEMENT PRACTICES IN CLINICAL TRIALS. Wiadomosci lekarskie. 2022;75(5 частина 1):1192-1196. doi: 10.36740/WLek202205125.

2. Ященко М. В. (2022). Дослідження вітчизняного досвіду реалізації впливу регуляторної системи на управління клінічними випробуваннями. Актуальні проблеми економіки, № 10-11 (256-257), 79-85. doi: 10.32752/1993-6788-2022-1-256-257-79-85.

3. Ященко М. В., Юрчук К. А., Смаголь О. О. (2022). Прогалини у регуляції проведення клінічних досліджень медичних виробів та медичних виробів для in vitro діагностики в Україні. Актуальні проблеми економіки, № 12 (258), 28-43. doi: 10.32752/1993-6788-2022-1-258-28-43.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Ященко М., Лебідь Ю., Заремба А., Больман С., Гой І., Бистров Р. (2023). Continuity of operations over repeated crises. Case study of the biggest Ukrainian CRO. Contemporary Clinical Trials Communications, Випуск 31, 101047. ISSN 2451-8654. doi: 10.1016/j.conctc.2022.101047.

5. Ященко М. В., Больман С. Ю. (2023). Експертна оцінка моделі менеджменту клінічних випробувань з оптимізованою регуляторною системою на рівні контрактної дослідницької організації. Актуальні проблеми економіки, № 8 (266), 6-18. doi: 10.32752/1993-6788-2023-1-266-6-18

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Міжнародна мультидисциплінарна наукова інтернет-конференція на тему: «Світ наукових досліджень. Випуск 24» (онлайн, 2023 р.). Форма участі – онлайн, публікація тез «Домінанти оптимізації: системи управління клінічними випробуваннями на засадах регуляторних інструментів».

2. II Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні підходи до вирішення проблем науки і техніки» (Варшава, 2023 р.). Форма участі – онлайн, публікація тез «Моделювання системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях на засадах регуляторних інструментів».

Додаток 2. Довідка про апробацію результатів дисертаційного дослідження. НАуКМА

«Затверджую»
Декан факультету охорони здоров'я,
соціальної роботи і психології
Національного університету
«Києво-Могилянська академія»,
д-р соц. наук, професор

Світлана ОКСАМИТНА
«13» вересня 2023 р.

ДОВІДКА

про апробацію та впровадження результатів дисертаційного дослідження

Ященко Марії Вадимівни на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі 07 «Управління та адміністрування» зі спеціальності 073 «Менеджмент», на тему: «Формування системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях під впливом регуляторної системи»

Цією довідкою підтверджується, що результати дисертаційного дослідження Ященко Марії Вадимівни «Формування системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях під впливом регуляторної системи» були впроваджені при реалізації навчального процесу в освітній програмі «Менеджмент в охороні здоров'я» НаУКМА, зокрема при розробці курсу «Фармацевтичний менеджмент та клінічні дослідження».

Апробація і впровадження результатів дослідження підтвердили їх теоретичну та практичну спрямованість, актуальність, теоретичне та практичне значення, що є цінним у контексті поєднання теоретичних і практичних аспектів в процесі реалізації освітнього процесу.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри «Школа громадського здоров'я»
к.держ.упр., доцент Юрочко Т.П.

Додаток 3. Довідка про апробацію результатів дисертаційного дослідження. Pharmaxi Poland sp. z o.o.

ДОВІДКА

про впровадження результатів дисертаційного дослідження

Цією довідкою підтверджується, що результати дисертаційного дослідження аспіранта Національного університету "Києво-Могилянська академія" Ященко Марії Вадимівни на здобуття наукового ступеня доктора філософії на тему: "Формування системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях під впливом регуляторної системи" були впроваджені в діяльність «Pharmaxi Poland» Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością під керівництвом директора Лебедя Юрія Володимировича.

У рамках співпраці було здійснено реорганізацію системи управління якістю для відділу Biometrics, що забезпечило строге дотримання вимог регулюючих органів як FDA, MDR, EMA та стандартів ISO у сфері медичної документації та статистичної обробки даних. Впровадження нових процедур дозволило удосконалити механізми збору, аналізу та інтерпретації статистичної інформації, зміцнюючи точність результатів досліджень.

Значний вклад було зроблено у розвиток професійних навичок команди Biometrics, розширюючи їх знання та удосконалюючи практичні вміння у сфері якісного управління медичними даними. Розвиток компетенцій співробітників підняв рівень виконавчих можливостей відділу.

Підпис

Лебідь Ю. В.

12.11.2023

Директор «Pharmaxi Poland» Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością

PHARMAXI POLAND SP. Z O.O.
Ul. Tomasza Zana 43 2 1
Lublin Polska
NIP 946-256-06-96, KRS0000962206

Додаток 4. Довідка про апробацію результатів дисертаційного дослідження. ТОВ «Фармаксі»

ДОВІДКА

про впровадження результатів дисертаційного дослідження

Цією довідкою підтверджується, що результати дисертаційного дослідження аспіранта Національного університету "Києво-Могилянська академія" Ященко Марії Вадимівни на здобуття наукового ступеня доктора філософії на тему: "Формування системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях під впливом регуляторної системи" були впроваджені в діяльність Товариства з обмеженою відповідальністю "Фармаксі" під керівництвом директора Лебедя Юрія Володимировича.

Впровадження сервісного підходу, заснованого на дисертаційному дослідженні, суттєво покращило ефективність та керованість процесів в організації, забезпечивши більш гнучке та відповідальне управління проектами. Застосування розроблених методик дозволило також встановити об'єктивну оцінку прибутковості наданих сервісів та ефективності проектів в цілому.

Дане впровадження сприяло зростанню загальної продуктивності компанії, забезпечило більшу прозорість у прийнятті управлінських рішень та підвищило конкурентоспроможність ТОВ "Фармаксі" на ринку клінічних досліджень.

Підпис

Лебідь Ю. В.

Директор ТОВ "Фармаксі"

12.11.2023

ФАРМАКСІ

38854463

Додаток 5. Довідка про апробацію результатів дисертаційного дослідження. ТОВ «ОнлайнСіаРеФ»

ДОВІДКА

про впровадження результатів дисертаційного дослідження

Цією довідкою підтверджується, що результати дисертаційного дослідження аспіранта Національного університету "Києво-Могилянська академія" Ященко Марії Вадимівни на здобуття наукового ступеня доктора філософії на тему: "Формування системи управління клінічними випробуваннями в контрактних дослідницьких організаціях під впливом регуляторної системи" були впроваджені в діяльність Товариства з обмеженою відповідальністю "ОнлайнСіаРеФ" під керівництвом директора Заремби Андрія Михайловича.

Впровадження розробок сприяли розвитку інноваційної платформи для збору даних, яка дозволяє здійснювати відділену електронну індивідуальну реєстрацію учасників клінічних випробувань. Розвиток платформи та управління проектами зі збору даними на основі результатів дослідження дозволив оптимізувати процеси управління даними, знизити ризики для клінічного випробування, а також покращити можливості аналізу отриманих даних.

Реалізація цих розробок вплинула на підвищення ефективності проведення клінічних випробувань у ТОВ "ОнлайнСіаРеФ", забезпечивши компанії перевагу на ринку дослідницьких послуг в охороні здоров'я.

Підпис

Заремба А. М.

Директор ТОВ "ОнлайнСіаРеФ"

12.11.23

Товариство з обмеженою відповідальністю «ОнлайнСіаРеФ» ідентифікаційний код 42661056 м. Київ

Документ підписано у сервісі Вчасно (початок)
Дисертація Ященко 1.0_27.12.2023.pdf

Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)
Дисертація Ященко 1.0_27.12.2023.pdf

Документ відправлено: 17:30 27.12.2023

Власник документу

Електронний підпис
17:30 27.12.2023
Ідентифікаційний код: 3516704827
Ященко Марія Вадимівна
Власник ключа: Ященко Марія Вадимівна
Час перевірки КЕП/ЕЦП: 17:30 27.12.2023
Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє
Серійний номер: 382367105294AF9704000000785A1700277EB401
Тип підпису: кваліфікований