

Марія В. Ященко*

ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ДОСВІДУ РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ РЕГУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ НА УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ

У статті здійснено загальний аналіз вітчизняного досвіду реалізації впливу регуляторної системи на управління клінічними випробуваннями. Установлено, що у всіх розвинених країнах держава продовжує відігравати ключову роль в регулюванні сфери наукових розробок та інновацій, у тому числі й у фармацевтичній галузі. Незважаючи на чинне нормативно-правове регулювання, під час проведення перевірок діяльності підприємств, що проводять клінічні дослідження лікарських засобів у рамках державного контролю спеціалісти контрольно-наглядових структур виявляють випадки недотримання обов'язкових вимог. Констатовано, що сьогодні проведення клінічних досліджень пов'язане із низкою ризиків: значний тиск на фармацевтичні компанії в аспекті швидкої розробки нових ефективних ліків з низькою ціною; величезною кількістю стандартів та вимог, яким потрібно відповідати; підвищенням складності проведення клінічних досліджень (збільшення кількості кінцевих точок протягом останніх 10 років, збільшення кількості адаптивних випробувань) тощо. Резюмовано, що актуальною нині є розробка додаткових інструментів для підвищення якості проведення процедури інформованої згоди як основного етапу інформування досліджуваних про користь від участі, обмеження на час клінічного випробування, ризиків, що можуть виникати за участі тощо. Аналіз впливу регуляторної системи України на питання управління клінічними випробуваннями дав змогу припустити, що до переліку потенційно життєздатних варіантів вирішення окресленого питання шляхом реалізації державної політики належать: підвищення привабливості ринку клінічних випробувань України для вітчизняних та зарубіжних інвесторів; створення умов для формування та розвитку в Україні інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень; впровадження ефективних механізмів залучення лікарів до клінічних випробувань та ін. Узагальнено, що державне регулювання в галузі проведення клінічних випробувань безперервно модифікується і має тенденцію до розвитку стабільної правової бази та всеохопної гармонізації українського законодавства з міжнародними вимогами базових принципів щодо клінічних випробувань на підставі досягнень сучасної науки, нових медичних технологій.

Ключові слова: регуляторна система, клінічні дослідження, лікарські засоби, підприємства, менеджмент, якість управління.

Літ. 10.

DOI: 10.32752/1993-6788-2022-1-256-257-79-85

Mariia V. Yashchenko

STUDY OF THE DOMESTIC EXPERIENCE OF IMPLEMENTING THE IMPACT OF THE REGULATORY SYSTEM ON THE CLINICAL TRIALS MANAGEMENT

The article deals with the general analysis of the domestic experience of implementing the impact of the regulatory system on the clinical examinations management. It has been determined that in all the developed countries the state continues playing the key role in regulating the sphere of scientific investigations and innovations, in particular, the pharmaceutical field. Despite the current normative and legal regulation, during inspections of the activities of enterprises conducting

* National University "Kyiv-Mohyla Academy" (NaUKMA). Ukraine

clinical examinations of medicines within the framework of state control, specialists of control and supervisory structures identify cases of non-compliance with mandatory requirements. It has been stated that nowadays conducting the clinical examinations is related to a number of risks: a significant pressure on the pharmaceutical companies in the aspect of quick development of new effective medicines with a low price; a huge number of standards and requirements that need to be met; increasing the complexity of clinical research (increase in the number of endpoints during the last 10 years, increase in the number of adaptive examinations), etc. It has been resumed that the development of additional tools to improve the quality of the informed consent procedure as the main stage of informing subjects about the benefits of participation, limitations on the time of the clinical examinations, risks that may arise from participation, etc., is currently relevant. Analysis of the influence of regulatory system of Ukraine on the problem of clinical examinations management gave an opportunity to assume that the list of potentially viable variants for solving the outlined issue through the implementation of state policy include: increasing the attractiveness of the clinical examinations market of Ukraine for domestic and foreign investors; creating the conditions for infrastructure formation and development in Ukraine, which is necessary for conducting modern biomedical studies; implementing the effective mechanisms of involving doctors to the clinical examinations, etc. It has been generalized that state regulation in the field of conducting clinical examinations is continuously modified and has a tendency to develop a stable legal base and comprehensive harmonization of the Ukrainian legislation with international requirements of basic principles regarding clinical examinations based on the achievements of modern science and new medical technologies.

Keywords: regulatory system, clinical examinations, medicines, enterprises, management, management quality.

Peer-reviewed, approved and placed: 03.11.2022

Постановка проблеми. Модернізація охорони здоров'я, реалізація національних проектів та стратегії лікарського забезпечення в першу чергу спрямовані на зниження нерівності у наданні медичної та лікарської допомоги населенню України. Зростання обсягів фармацевтичних ринків [5], високі темпи зростання цін на ліки [2], дефіцит вітчизняних інноваційних лікарських препаратів [1; 4], необхідність ефективного витрачання бюджетних коштів і соціальна значущість ринку ліків [1] зумовлюють необхідність ретельного дослідження та виявлення проблем при реалізації впливу регуляторної системи на управління клінічними випробуваннями [10]. Нині наука як об'єкт управління ускладнюється [6], оскільки є не тільки джерелом нових знань, але зростає її стратегічне значення для соціально-економічного розвитку держави [4] та забезпечення національної безпеки [7].

У всіх розвинених країнах держава продовжує відігравати ключову роль в регулюванні сфери наукових розробок та інновацій [8], у тому числі й у фармацевтичній галузі [6]. Незважаючи на чинне нормативно-правове регулювання, під час проведення перевірок діяльності підприємств, що проводять клінічні дослідження лікарських засобів у рамках державного контролю спеціалісти контрольно-наглядових структур виявляють випадки недотримання обов'язкових вимог [2].

Така ситуація вказує на необхідність перегляду досвіду реалізації впливу регуляторної системи на управління клінічними випробуваннями на діяльність підприємств, що проводять клінічні випробування в Україні.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. В науковій спільноті знаходимо дослідження різноманітних аспектів здійснення клінічних випробувань (І. Зупанець, В. Доброва, С. Попов, О. Андрєєва, Н. Безугла, 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 напрацюваннях 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. Шукін та ін. Значний внесок в пояснення логіки використання регуляторної системи, зокрема з точки зору нормативно-правового регулювання, здійснено в роботах зарубіжних дослідників (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, S. H. Naqvi, E. Ness, M. Pandya, J. Rabkin, D. B. Resnik, I. Schipper, L. C. Sillós Simxes, R. Shirali, R. Sinha, E. Small, J. SmithTyler, P. Usharani, D. Wendler, M. Wilkinson та ін).

Мета дослідження полягає в аналізі вітчизняного досвіду реалізації впливу регуляторної системи на управління клінічними випробуваннями.

Основні результати дослідження. На початку ХХІ століття питання контролю та покращення якості проведення клінічних досліджень стали однією з тем, що об'єднує програми в галузі охорони здоров'я різних країн, зокрема й України. Проект «Гарантії якості», здійснений за підтримки організації USAID у 2002 році та спрямований на надання допомоги десяткам країн, що розвиваються, в тому числі й Україні, довів необхідність інституціоналізації забезпечення та гарантій якості діяльності підприємств, що проводять клінічні дослідження лікарських засобів.

Такому висновку сприяв рух у медичному середовищі у напрямі визнання ролі стандартизації діяльності підприємств, що проводять клінічні дослідження лікарських засобів та її трансформації в модель індустріального підходу. Гельсінська декларація («Declaration of Helsinki») Міжнародної конференції з гармонізації («International Conference on Harmonisation», ICH) дала поштовх до створення стандарту GCP («Good Clinical Practice», Належна клінічна практика), що містить вимоги етичних норм та якості наукових досліджень, описує правила розробки, проведення, ведення документації та звітності про дослідження, які мають на увазі участь людини як учасника клінічного дослідження.

Наступна генерація стандартів: GMP (Належна виробнича практика) та GLP (Належна лабораторна практика) була спрямована на формування стандартизованих процедур медичного обслуговування населення. Вищезазначені специфічні стандарти, так чи інакше, сформувалися серед промислових стандартів серії ISO 9000, які довели свою спроможність у жорсткій конкурентній боротьбі підприємств за ринки збуту і якість товарів. Ці стандарти є групою міжнародних стандартів з управління та забезпечення якості, розроблених незалежною організацією ISO (The International Organization for Standardization) [9; 10]. З 1.10.2001 року вимоги міжнародних стандартів якості серії ISO 9000 визнані Держстандартом України (наказ №

317 від 27 червня 2001 року) та є обов'язковими для організацій, які бажають запровадити міжнародну систему управління якістю продукції чи послуг. Стандарти ISO визначають підхід до розробки та впровадження локальних систем управління якістю. Спроможність цих систем визначає сертифікаційний чи наглядовий аудит, процедури якого регламентовані іншим міжнародним стандартом – ISO 19011:2011 «Керівні вказівки щодо аудиту систем менеджменту». Офіційним документом, що підтверджує відповідність умов проведення клінічних досліджень лікарських засобів вимогам GMP є сертифікат відповідності умов виробництва, виданий уповноваженим органом країни-члена PIC/S, висновок на основі такого сертифікату або ліцензія на виробництво лікарських засобів у разі, коли уповноваженим органом країни – члена PIC/S не передбачено видачу сертифіката відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP. Такий документ видає уповноважений орган – Держлікслужба України, що є підтвердженням відповідності провадження вимогам належної виробничої практики.

Спроби української управлінської науки вирішити проблеми ефективного розвитку інноваційного управління проведенням клінічними випробуваннями досі мали лише фрагментарний характер і торкалися переважно проблеми вибору стратегії підвищення конкурентоспроможності згаданих підприємств або модернізації державного сегмента системи лікарського забезпечення населення.

Сьогодні проведення клінічних досліджень, на думку Т. Колодєзної, пов'язане із низкою ризиків. Наприклад, значний тиск на фармацевтичні компанії в аспекті швидкої розробки нових ефективних ліків з низькою ціною; величезною кількістю стандартів та вимог, яким потрібно відповідати; підвищенням складності проведення клінічних досліджень (збільшення кількості кінцевих точок протягом останніх 10 років, збільшення кількості адаптивних випробувань) тощо.

Разом з тим, регуляторна система управління клінічними випробуваннями України апелює до низки постулатів, яких повинні дотримуватись клінічно-дослідні організації під час проведення клінічних випробувань лікарських засобів. Зокрема, клінічно-дослідна організація повинна гарантувати, що:

- виконується процедура проведення самоінспекції та/або аудиту якості, згідно з якою регулярно оцінюють ефективність та придатність системи забезпечення якості підприємства, що проводить клінічні випробування лікарських засобів.

- виконуються заходи щодо виробництва, постачання та використання належної вихідної сировини для проведення клінічних випробувань лікарських засобів;

- відповідальність та повноваження клінічно-дослідних організацій суворо визначені;

- контроль та перевірка результатів проведення клінічних випробувань лікарських засобів здійснюється відповідно до вимог Стандарту та законодавства;

- на всі операції з проведення клінічних випробувань лікарських засобів та контролю складено чітку документацію відповідно до правил стандарту;

- проводиться контроль досліджуваної продукції та технологічного процесу проведення клінічних випробувань лікарських засобів, а також валідація результатів;

- продукція, яка застосовується на суб'єктах дослідження розроблена з урахуванням усіх вимог та стандартів;

Задля вітчизняного досвіду реалізації впливу регуляторної системи на управління клінічними випробуваннями й вивчення актуального стану процесу управління клінічними випробуваннями на базі українських клінічно-дослідних організацій та впровадження у виробництво нових лікарських засобів на базі вітчизняних організацій-виробників. Для цього були відібрані вітчизняні клінічно-дослідні організації. Аналіз проведено шляхом застосування соціологічних методів (анкетування та інтерв'ювання). Соціологічне опитування персоналу клінічно-дослідних організацій здійснювалось у формі анкетування та інтерв'ювання. Інтерв'ювання проходили фахівці високої кваліфікації, відповідальні за організацію процесу клінічних випробувань, результати розробки та впровадження нових лікарських засобів. Інтерв'ю проводилося за допомогою бесіди та телефонного опитування. Під час інтерв'ювання персонал клінічно-дослідних організацій відібрали за такими критеріями:

- стаж роботи — не менше 5 років;
- безпосередня участь у організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів;
- респонденти — менеджери вищої ланки;
- рівень освіти — вища; фахівці мали високий науковий та кваліфікаційний авторитет.

Для отримання об'єктивних результатів анкетування запитання розподілено на кілька типів: відкриті, закриті, питання з палітрою відповідей. Запитання, включені у розроблені анкети були систематизовані на блоки таким чином:

1) запитання, створені задля дослідження організації роботи персоналу клінічно-дослідних організацій під час проведення клінічних випробувань лікарських засобів;

2) запитання, спрямовані на аналіз системи організації процедур та методів, що застосовуються під час проведення клінічних випробувань лікарських засобів;

3) запитання для вивчення документації, що використовується для проведення клінічних випробувань лікарських засобів.

Оцінка низки параметрів проводилася методом безпосередньої оцінки. Діапазон зміни будь-якої якісної змінної (вплив факторів зовнішнього середовища на діяльність клінічно-дослідних організацій, ступінь критичності факторів внутрішнього середовища, шкала рівнів впливу факторів на організаційну структуру процесу клінічних випробувань лікарських засобів) розбивався на кілька інтервалів залежно від кількості ознак.

Аналізуючи стан регуляторної системи України та її вплив на питання управління клінічними випробуваннями вдавались до вивчення висновків Т. Колодезної [2]. Дослідниця переконує, що, актуальною є розробка додаткових інструментів для підвищення якості проведення процедури інформованої згоди як основного етапу інформування досліджуваних про користь від участі, обмеження на час клінічного випробування, 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 клінічного випробування, а також має розглядатися як частина процесів з менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів [2, с. 103].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Узагальнюючи, підкреслимо, що державне регулювання в галузі проведення клінічних випробувань безперервно модифікується і має тенденцію до розвитку стабільної правової бази та всеохопної гармонізації українського законодавства з міжнародними вимогами базових принципів щодо клінічних випробувань на підставі досягнень сучасної науки, нових медичних технологій. Зокрема мова йде про, наприклад, аналіз та управління ризиками, технології аналізу процесу, використання генетичних та біологічних маркерів для попередження розвитку тяжких лікарських засобів реакцій та моніторингу патологічних змін в органах та ін. Крім того, аналіз впливу регуляторної системи України на питання управління клінічними випробуваннями дав змогу припустити, що до переліку потенційно життєздатних варіантів вирішення окресленого питання шляхом реалізації державної політики належать: підвищення привабливості ринку клінічних випробувань України для вітчизняних та зарубіжних інвесторів; створення умов для формування та розвитку в Україні інфраструктури, необхідної для проведення сучасних біомедичних досліджень; впровадження ефективних механізмів залучення лікарів до клінічних випробувань та ін.

Перспективи подальших наукових розвідок вбачаємо у глибокому дослідженні питання управління процесом клінічних випробувань в розрізі розвитку системи охорони здоров'я України, оскільки помилки під час їх проведення клінічних випробувань можуть призвести до зниження ефективності та безпеки лікарської терапії та загалом підірвати довіру до класу лікарських препаратів.

1. Зупанець К.О., Добрава В.Є., Колодезна Т.Ю. Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. Запорозький медичний журнал. 2016. № 2 (95). С. 93–97.

2. Колодезна Т. Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів: дис. доктора філософії/ 226 – Фармація; 22 – Охорона здоров'я. Харків, 2020. 255 с.

3. 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. № 72(1). P. 27-29.

4. Hood L., Balling R., Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol.* 2012. Vol. 7 (8). P. 992-1001.
5. Keinonen T., Kerdnen 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.
6. Kuglin F. A. *Pharmaceutical Supply Chain: Drug Quality and Security Act*. CRC Press, 2015.
7. 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.
8. 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). C. 89–97.
9. 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.
10. 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.

-
1. Zupanets, K.O., Dobrova, V. Ie., Kolodiezna, T. Iu. (2016). Vychennia aspektiv zakhystu subiektyv doslidzhen u klinichnykh vyprobuvanniakh I fazy ta doslidzhenniakh bioekvivalentnosti. *Zaporozhskyi medytsynskyi zhurnal*, 2 (95), 93– 97. [In Ukrainian]
 2. Kolodiezna, T. Yu. (2020) Obgruntuvannia naukovykh metodichnykh pidkhodiv do vdoskonalennia menedzhmentu yakosti klinichnykh vyprobuvan likarskykh zasobiv: dys. doktora filosofii/ 226 – Farmatsiia; 22 – Okhorona zdorov'ia. Kharkiv. [In Ukrainian]
 3. Choo, T. L., Pung, C. (2017) 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*, 72(1), 27-29. [In English]
 4. Hood, L., Balling, R., Auffray, C. (2012) Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol*, 7 (8), 992-1001. [In English]
 5. Keinonen, T., Kerdnen, T., Klaukka, T., Saano, V. et al. (2017) Investigator barriers and preferences to conduct clinical drug trials in Finland: a qualitative study. *Pharm World Sci*, 25(6), 251–259. [In English]
 6. Kuglin, F. A. (2015) *Pharmaceutical Supply Chain: Drug Quality and Security Act*. CRC Press. [In English]
 7. Kurniawati, D., Yuliando, H. (2015) Productivity Improvement of Small Scale Medium Enterprises (SMEs) on Food Products: Case at Yogyakarta Province, Indonesia. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*, 3, 189–194. [In English]
 8. Lazovski, J., Losso, M., Krohmal, B., Emanuel, E.J. et al. (2009) Benefits and burdens of participation in a longitudinal clinical trial. *Empir Res Hum Res Ethics*, 4(3), 89–97. [In English]
 9. Suprin, M., Chow, A., Pillwein, M., Rowe, J., Ryan, M., Rygiel- Zbikowska, B., Wilson, K. J., & Tomlin, I. (2019) Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 53(1), 36–44. [In English]
 10. Tantsyura, V., Dunn, I. M. C., Waters, J., Fendt, K., Kim, Y. J., Viola, D., Mitchel, J. (2016) 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*, 50(1), 115–122. [In English]